

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1590

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Anne DUMONT**

*le 22 Septembre 2017*

**Evaluation de la procédure d'Assistance des Malades Ambulatoires  
(AMA) chez 610 patients atteints de lymphome traités par R-CHOP :  
confrontation des expériences toulousaines et lyonnaises.**

Directeur de thèse : Pr Guy LAURENT

**JURY**

|                        |                    |               |
|------------------------|--------------------|---------------|
| Monsieur le Professeur | Jean-Pierre DELORD | Président     |
| Monsieur le Professeur | Guy LAURENT        | Assesseur     |
| Monsieur le Professeur | Loïc YSEBAERT      | Assesseur     |
| Monsieur le Professeur | Hervé GHESQUIERES  | Assesseur     |
| Monsieur le Docteur    | Fabien DESPAS      | Suppléant     |
| Madame le Docteur      | Christine CHEVREAU | Membre Invité |



**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2016**

**Professeurs Honoraires**

|                              |                             |                      |                             |
|------------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Doyen Honoraire              | M. ROUGE Daniel             | Professeur Honoraire | M. BAZEX Jacques            |
| Doyen Honoraire              | M. LAZORTHES Yves           | Professeur Honoraire | M. VIRENQUE Christian       |
| Doyen Honoraire              | M. CHAP Hugues              | Professeur Honoraire | M. CARLES Pierre            |
| Doyen Honoraire              | M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard | Professeur Honoraire | M. BONAFÉ Jean-Louis        |
| Doyen Honoraire              | M. PUEL Pierre              | Professeur Honoraire | M. VAYSSE Philippe          |
| Professeur Honoraire         | M. ESCHAPASSE Henri         | Professeur Honoraire | M. ESQUERRE J.P.            |
| Professeur Honoraire         | M. GEDEON André             | Professeur Honoraire | M. GUITARD Jacques          |
| Professeur Honoraire         | M. PASQUIE M.               | Professeur Honoraire | M. LAZORTHES Franck         |
| Professeur Honoraire         | M. RIBAUT Louis             | Professeur Honoraire | M. ROQUE-LATRILLE Christian |
| Professeur Honoraire         | M. ARLET Jacques            | Professeur Honoraire | M. CERENE Alain             |
| Professeur Honoraire         | M. RIBET André              | Professeur Honoraire | M. FOURNIAL Gérard          |
| Professeur Honoraire         | M. MONROZIES M.             | Professeur Honoraire | M. HOFF Jean                |
| Professeur Honoraire         | M. DALOUS Antoine           | Professeur Honoraire | M. REME Jean-Michel         |
| Professeur Honoraire         | M. DUPRE M.                 | Professeur Honoraire | M. FAUVEL Jean-Marie        |
| Professeur Honoraire         | M. FABRE Jean               | Professeur Honoraire | M. FREXINOS Jacques         |
| Professeur Honoraire         | M. DUCOS Jean               | Professeur Honoraire | M. CARRIERE Jean-Paul       |
| Professeur Honoraire         | M. LACOMME Yves             | Professeur Honoraire | M. MANSAT Michel            |
| Professeur Honoraire         | M. COTONAT Jean             | Professeur Honoraire | M. BARRET André             |
| Professeur Honoraire         | M. DAVID Jean-Frédéric      | Professeur Honoraire | M. ROLLAND                  |
| Professeur Honoraire         | Mme DIDIER Jacqueline       | Professeur Honoraire | M. THOUVENOT Jean-Paul      |
| Professeur Honoraire         | Mme LARENG Marie-Blanche    | Professeur Honoraire | M. CAHUZAC Jean-Philippe    |
| Professeur Honoraire         | M. BERNADET                 | Professeur Honoraire | M. DELSOL Georges           |
| Professeur Honoraire         | M. REGNIER Claude           | Professeur Honoraire | M. ABBAL Michel             |
| Professeur Honoraire         | M. COMBELLES                | Professeur Honoraire | M. DURAND Dominique         |
| Professeur Honoraire         | M. REGIS Henri              | Professeur Honoraire | M. DALY-SCHWEITZER Nicolas  |
| Professeur Honoraire         | M. ARBUS Louis              | Professeur Honoraire | M. RAILHAC                  |
| Professeur Honoraire         | M. PUJOL Michel             | Professeur Honoraire | M. POURRAT Jacques          |
| Professeur Honoraire         | M. ROCHICCIOLI Pierre       | Professeur Honoraire | M. QUERLEU Denis            |
| Professeur Honoraire         | M. RUMEAU Jean-Louis        | Professeur Honoraire | M. ARNE Jean-Louis          |
| Professeur Honoraire         | M. BESOMBES Jean-Paul       | Professeur Honoraire | M. ESCOURROU Jean           |
| Professeur Honoraire         | M. SUC Jean-Michel          | Professeur Honoraire | M. FOURTANIER Gilles        |
| Professeur Honoraire         | M. VALDIGUIE Pierre         | Professeur Honoraire | M. LAGARRIGUE Jacques       |
| Professeur Honoraire         | M. BOUNHOURE Jean-Paul      | Professeur Honoraire | M. PESSEY Jean-Jacques      |
| Professeur Honoraire         | M. CARTON Michel            | Professeur Honoraire | M. CHAVOIN Jean-Pierre      |
| Professeur Honoraire         | Mme PUEL Jacqueline         | Professeur Honoraire | M. GERAUD Gilles            |
| Professeur Honoraire         | M. GOUZI Jean-Louis         | Professeur Honoraire | M. PLANTE Pierre            |
| Professeur Honoraire associé | M. DUTAU Guy                | Professeur Honoraire | M. MAGNAVAL Jean-François   |
| Professeur Honoraire         | M. PASCAL J.P.              | Professeur Honoraire | M. MONROZIES Xavier         |
| Professeur Honoraire         | M. SALVADOR Michel          | Professeur Honoraire | M. MOSCOVICI Jacques        |
| Professeur Honoraire         | M. BAYARD Francis           | Professeur Honoraire | Mme GENESTAL Michèle        |
| Professeur Honoraire         | M. LEOPHONTE Paul           | Professeur Honoraire | M. CHAMONTIN Bernard        |
| Professeur Honoraire         | M. FABIÉ Michel             | Professeur Honoraire | M. SALVAYRE Robert          |
| Professeur Honoraire         | M. BARTHE Philippe          | Professeur Honoraire | M. FRAYSSE Bernard          |
| Professeur Honoraire         | M. CABARROT Etienne         | Professeur Honoraire | M. BUGAT Roland             |
| Professeur Honoraire         | M. DUFFAUT Michel           | Professeur Honoraire | M. PRADERE Bernard          |
| Professeur Honoraire         | M. ESCAT Jean               |                      |                             |
| Professeur Honoraire         | M. ESCANDE Michel           |                      |                             |
| Professeur Honoraire         | M. PRIS Jacques             |                      |                             |
| Professeur Honoraire         | M. CATHALA Bernard          |                      |                             |

**Professeurs Émérites**

|                                     |                                      |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Professeur ALBAREDE Jean-Louis      | Professeur CHAMONTIN Bernard         |
| Professeur CONTÉ Jean               | Professeur SALVAYRE Bernard          |
| Professeur MURAT                    | Professeur MAGNAVAL Jean-François    |
| Professeur MANELFE Claude           | Professeur ROQUES-LATRILLE Christian |
| Professeur LOUVET P.                | Professeur MOSCOVICI Jacques         |
| Professeur SARRAMON Jean-Pierre     | Professeur Jacques LAGARRIGUE        |
| Professeur CARATERO Claude          |                                      |
| Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard |                                      |
| Professeur COSTAGLIOLA Michel       |                                      |
| Professeur ADER Jean-Louis          |                                      |
| Professeur LAZORTHES Yves           |                                      |
| Professeur LARENG Louis             |                                      |
| Professeur JOFFRE Francis           |                                      |
| Professeur BONEU Bernard            |                                      |
| Professeur DABERNAT Henri           |                                      |
| Professeur BOCCALON Henri           |                                      |
| Professeur MAZIERES Bernard         |                                      |
| Professeur ARLET-SUAU Elisabeth     |                                      |
| Professeur SIMON Jacques            |                                      |
| Professeur FRAYSSE Bernard          |                                      |
| Professeur ARBUS Louis              |                                      |

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

| P.U. - P.H.<br>Classe Exceptionnelle et 1ère classe |  | P.U. - P.H.<br>2ème classe    |   |
|---|--|-------------------------------|---|
| M. ADOUE Daniel (C.E)                               | Médecine Interne, Gériatrie              | Mme BEYNE-RAUZY Odile         | Médecine Interne                          |
| M. AMAR Jacques                                     | Thérapeutique                            | M. BROUCHET Laurent           | Chirurgie thoracique et cardio-vascul     |
| M. ATTAL Michel (C.E)                               | Hématologie                              | M. BUREAU Christophe          | Hépatogastro-entéro                       |
| M. AVET-LOISEAU Hervé                               | Hématologie, transfusion                 | M. CALVAS Patrick             | Génétique                                 |
| M. BIRMES Philippe                                  | Psychiatrie                              | M. CARRERE Nicolas            | Chirurgie Générale                        |
| M. BLANCHER Antoine                                 | Immunologie (option Biologique)          | Mme CASPER Charlotte          | Pédiatrie                                 |
| M. BONNEVILLE Paul                                  | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie. | M. CHAIX Yves                 | Pédiatrie                                 |
| M. BOSSAVY Jean-Pierre                              | Chirurgie Vasculaire                     | Mme CHARPENTIER Sandrine      | Thérapeutique, méd. d'urgence, addict     |
| M. BRASSAT David                                    | Neurologie                               | M. COGNARD Christophe         | Neuroradiologie                           |
| M. BROUSSET Pierre (C.E)                            | Anatomie pathologique                    | M. DE BOISSEZON Xavier        | Médecine Physique et Réadapt Fonct.       |
| M. CARRIE Didier (C.E)                              | Cardiologie                              | M. FOURNIE Bernard            | Rhumatologie                              |
| M. CHAP Hugues (C.E)                                | Biochimie                                | M. FOURNIÉ Pierre             | Ophthalmologie                            |
| M. CHAUVEAU Dominique                               | Néphrologie                              | M. GAME Xavier                | Urologie                                  |
| M. CHOLLET François (C.E)                           | Neurologie                               | M. GEERAERTS Thomas           | Anesthésiologie et réanimation            |
| M. CLANET Michel (C.E)                              | Neurologie                               | M. LAROCHE Michel             | Rhumatologie                              |
| M. DAHAN Marcel (C.E)                               | Chirurgie Thoracique et Cardiaque        | M. LAUWERS Frédéric           | Anatomie                                  |
| M. DEGUINE Olivier                                  | Oto-rhino-laryngologie                   | M. LEOBON Bertrand            | Chirurgie Thoracique et Cardiaque         |
| M. DUCOMMUN Bernard                                 | Cancérologie                             | M. LOPEZ Raphael              | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| M. FERRIERES Jean                                   | Epidémiologie, Santé Publique            | M. MARX Mathieu               | Oto-rhino-laryngologie                    |
| M. FOURCADE Olivier                                 | Anesthésiologie                          | M. MAS Emmanuel               | Pédiatrie                                 |
| M. IZOPET Jacques (C.E)                             | Bactériologie-Virologie                  | M. OLIVOT Jean-Marc           | Neurologie                                |
| Mme LAMANT Laurence                                 | Anatomie Pathologique                    | M. PARANT Olivier             | Gynécologie Obstétrique                   |
| M. LANG Thierry (C.E)                               | Biostatistiques et Informatique Médicale | M. PATHAK Atul                | Pharmacologie                             |
| M. LANGIN Dominique                                 | Nutrition                                | M. PAYRASTRE Bernard          | Hématologie                               |
| M. LAUQUE Dominique (C.E)                           | Médecine Interne                         | M. PERON Jean-Marie           | Hépatogastro-entérologie                  |
| M. LIBLAU Roland (C.E)                              | Immunologie                              | M. PORTIER Guillaume          | Chirurgie Digestive                       |
| M. MALVAUD Bernard                                  | Urologie                                 | M. RONCALLI Jérôme            | Cardiologie                               |
| M. MANSAT Pierre                                    | Chirurgie Orthopédique                   | Mme SAVAGNER Frédérique       | Biochimie et biologie moléculaire         |
| M. MARCHOU Bruno                                    | Maladies Infectieuses                    | Mme SELVES Janick             | Anatomie et cytologie pathologiques       |
| M. MAZIERES Julien                                  | Pneumologie                              | M. SOL Jean-Christophe        | Neurochirurgie                            |
| M. MOLINIER Laurent                                 | Epidémiologie, Santé Publique            |                               |   |
| M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)                      | Pharmacologie                            |                               |   |
| Mme MOYAL Elisabeth                                 | Cancérologie                             |                               |   |
| Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)                       | Gériatrie                                |                               |   |
| M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)                         | Pédiatrie                                |                               |   |
| M. OSWALD Eric                                      | Bactériologie-Virologie                  |                               |   |
| M. PARIENTE Jérémie                                 | Neurologie                               |                               |   |
| M. PARINAUD Jean                                    | Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.       |                               |   |
| M. PAUL Carle                                       | Dermatologie                             |                               |   |
| M. PAYOUX Pierre                                    | Biophysique                              |                               |   |
| M. PERRET Bertrand (C.E)                            | Biochimie                                |                               |   |
| M. RASCOL Olivier                                   | Pharmacologie                            |                               |   |
| M. RECHER Christian                                 | Hématologie                              |                               |   |
| M. RISCHMANN Pascal (C.E)                           | Urologie                                 |                               |   |
| M. RIVIERE Daniel (C.E)                             | Physiologie                              |                               |   |
| M. SALES DE GAUZY Jérôme                            | Chirurgie Infantile                      |                               |   |
| M. SALLES Jean-Pierre                               | Pédiatrie                                |                               |   |
| M. SANS Nicolas                                     | Radiologie                               |                               |   |
| M. SERRE Guy (C.E)                                  | Biologie Cellulaire                      |                               |   |
| M. TELMON Norbert                                   | Médecine Légale                          |                               |   |
| M. VINEL Jean-Pierre (C.E)                          | Hépatogastro-entérologie                 |                               |   |
| <b>P.U. Médecine générale</b>                       |  | <b>P.U. Médecine générale</b> |   |
| M. OUSTRIC Stéphane                                 | Médecine Générale                        | M. MESTHÉ Pierre              | Médecine Générale                         |
|   |  | <b>P.A Médecine générale</b>  |   |
|   |  | POUTRAIN Jean-Christophe      | Médecine Générale                         |

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL**

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

**P.U. - P.H.**

2ème classe

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| M. ACAR Philippe                   | Pédiatrie                                     |
| M. ALRIC Laurent                   | Médecine Interne                              |
| Mme ANDRIEU Sandrine               | Epidémiologie                                 |
| M. ARLET Philippe (C.E)            | Médecine Interne                              |
| M. ARNAL Jean-François             | Physiologie                                   |
| Mme BERRY Isabelle (C.E)           | Biophysique                                   |
| M. BOUTAULT Franck (C.E)           | Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie     |
| M. BUJAN Louis (C. E)              | Urologie-Andrologie                           |
| Mme BURA-RIVIERE Alessandra        | Médecine Vasculaire                           |
| M. BUSCAIL Louis                   | Hépatogastro-Entérologie                      |
| M. CANTAGREL Alain (C.E)           | Rhumatologie                                  |
| M. CARON Philippe (C.E)            | Endocrinologie                                |
| M. CHIRON Philippe (C.E)           | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie       |
| M. CONSTANTIN Amaud                | Rhumatologie                                  |
| M. COURBON Frédéric                | Biophysique                                   |
| Mme COURTADE SAIDI Monique         | Histologie Embryologie                        |
| M. DAMBRIN Camille                 | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire      |
| M. DELABESSE Eric                  | Hématologie                                   |
| Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E) | Anatomie Pathologie                           |
| M. DELORD Jean-Pierre              | Cancérologie                                  |
| M. DIDIER Alain (C.E)              | Pneumologie                                   |
| M. ELBAZ Meyer                     | Cardiologie                                   |
| M. GALINIER Michel                 | Cardiologie                                   |
| M. GLOCK Yves (C.E)                | Chirurgie Cardio-Vasculaire                   |
| M. GOURDY Pierre                   | Endocrinologie                                |
| M. GRAND Alain (C.E)               | Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention |
| M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis       | Chirurgie plastique                           |
| Mme GUIMBAUD Rosine                | Cancérologie                                  |
| Mme HANAIRE Héléne (C.E)           | Endocrinologie                                |
| M. KAMAR Nassim                    | Néphrologie                                   |
| M. LARRUE Vincent                  | Neurologie                                    |
| M. LAURENT Guy (C.E)               | Hématologie                                   |
| M. LEVADE Thierry (C.E)            | Biochimie                                     |
| M. MALECAZE François (C.E)         | Ophthalmologie                                |
| M. MARQUE Philippe                 | Médecine Physique et Réadaptation             |
| Mme MARTY Nicole                   | Bactériologie Virologie Hygiène               |
| M. MASSIP Patrice (C.E)            | Maladies Infectieuses                         |
| M. MINVILLE Vincent                | Anesthésiologie Réanimation                   |
| M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)     | Psychiatrie Infantile                         |
| M. RITZ Patrick                    | Nutrition                                     |
| M. ROCHE Henri (C.E)               | Cancérologie                                  |
| M. ROLLAND Yves                    | Gériatrie                                     |
| M. ROUGE Daniel (C.E)              | Médecine Légale                               |
| M. ROUSSEAU Hervé (C.E)            | Radiologie                                    |
| M. SAILLER Laurent                 | Médecine Interne                              |
| M. SCHMITT Laurent (C.E)           | Psychiatrie                                   |
| M. SENARD Jean-Michel              | Pharmacologie                                 |
| M. SERRANO Elie (C.E)              | Oto-rhino-laryngologie                        |
| M. SOULAT Jean-Marc                | Médecine du Travail                           |
| M. SOULIE Michel (C.E)             | Urologie                                      |
| M. SUC Bertrand                    | Chirurgie Digestive                           |
| Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)     | Pédiatrie                                     |
| Mme URO-COSTE Emmanuelle           | Anatomie Pathologique                         |
| M. VAYSSIERE Christophe            | Gynécologie Obstétrique                       |
| M. VELLAS Bruno (C.E)              | Gériatrie                                     |

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| M. ACCADBLED Franck            | Chirurgie Infantile                      |
| M. ARBUS Christophe            | Psychiatrie                              |
| M. BERRY Antoine               | Parasitologie                            |
| M. BONNEVILLE Fabrice          | Radiologie                               |
| M. BOUNES Vincent              | Médecine d'urgence                       |
| Mme BOURNET Barbara            | Gastro-entérologie                       |
| M. CHAUFOUR Xavier             | Chirurgie Vasculaire                     |
| M. CHAYNES Patrick             | Anatomie                                 |
| M. DECRAMER Stéphane           | Pédiatrie                                |
| M. DELOBEL Pierre              | Maladies Infectieuses                    |
| Mme DULY-BOUHANICK Béatrice    | Thérapeutique                            |
| M. FRANCHITTO Nicolas          | Addictologie                             |
| M. GALINIER Philippe           | Chirurgie Infantile                      |
| M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio     | Chirurgie Plastique                      |
| Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel | Anatomie Pathologique                    |
| M. HUYGHE Eric                 | Urologie                                 |
| M. LAFFOSSE Jean-Michel        | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie  |
| Mme LAPRIE Anne                | Radiothérapie                            |
| M. LEGUEVAQUE Pierre           | Chirurgie Générale et Gynécologique      |
| M. MARCHEIX Bertrand           | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| M. MAURY Jean-Philippe         | Cardiologie                              |
| Mme MAZEREEUW Juliette         | Dermatologie                             |
| M. MEYER Nicolas               | Dermatologie                             |
| M. MUSCARI Fabrice             | Chirurgie Digestive                      |
| M. OTAL Philippe               | Radiologie                               |
| M. ROUX Franck-Emmanuel        | Neurochirurgie                           |
| Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia  | Gériatrie et biologie du vieillissement  |
| M. TACK Ivan                   | Physiologie                              |
| M. VERGEZ Sébastien            | Oto-rhino-laryngologie                   |
| M. YSEBAERT Loic               | Hématologie                              |

**M.C.U. - P.H.**

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| M. APOIL Pol Andre          | Immunologie                             |
| Mme ARNAUD Catherine        | Epidémiologie                           |
| M. BIETH Eric               | Génétique                               |
| Mme BONGARD Vanina          | Epidémiologie                           |
| Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie   | Nutrition                               |
| Mme CASSAING Sophie         | Parasitologie                           |
| M. CAVAINAC Etienne         | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| Mme CONCINA Dominique       | Anesthésie-Réanimation                  |
| M. CONGY Nicolas            | Immunologie                             |
| Mme COURBON Christine       | Pharmacologie                           |
| Mme DAMASE Christine        | Pharmacologie                           |
| Mme de GLISEZENSKY Isabelle | Physiologie                             |
| Mme DE MAS Véronique        | Hématologie                             |
| Mme DELMAS Catherine        | Bactériologie Virologie Hygiène         |
| M. DUBOIS Damien            | Bactériologie Virologie Hygiène         |
| M. DUPUI Philippe           | Physiologie                             |
| M. FAGUER Stanislas         | Néphrologie                             |
| Mme FILLAUX Judith          | Parasitologie                           |
| M. GANTET Pierre            | Biophysique                             |
| Mme GENNERO Isabelle        | Biochimie                               |
| Mme GENOUX Annelise         | Biochimie et biologie moléculaire       |
| M. HAMDJ Safouane           | Biochimie                               |
| Mme HITZEL Anne             | Biophysique                             |
| M. IRIART Xavier            | Parasitologie et mycologie              |
| Mme JONCA Nathalie          | Biologie cellulaire                     |
| M. KIRZIN Sylvain           | Chirurgie générale                      |
| Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse   | Pharmacologie                           |
| M. LAURENT Camille          | Anatomie Pathologique                   |
| M. LHERMUSIER Thibault      | Cardiologie                             |
| Mme MONTASTIER Emilie       | Nutrition                               |
| M. MONTOYA Richard          | Physiologie                             |
| Mme MOREAU Marion           | Physiologie                             |
| Mme NOGUEIRA M.L.           | Biologie Cellulaire                     |
| M. PILLARD Fabien           | Physiologie                             |
| Mme PUISSANT Bénédicte      | Immunologie                             |
| Mme RAYMOND Stéphanie       | Bactériologie Virologie Hygiène         |
| Mme SABOURDY Frédérique     | Biochimie                               |
| Mme SAUNE Karine            | Bactériologie Virologie                 |
| M. SILVA SIFONTES Stein     | Réanimation                             |
| M. SOLER Vincent            | Ophthalmologie                          |
| M. TAFANI Jean-André        | Biophysique                             |
| M. TREINER Emmanuel         | Immunologie                             |
| Mme TREMOLLIERES Florence   | Biologie du développement               |
| Mme VAYSSE Charlotte        | Cancérologie                            |

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry

**M.C.U. - P.H**

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Mme ABRAVANEL Florence      | Bactériologie Virologie Hygiène          |
| Mme BASSET Céline           | Cytologie et histologie                  |
| M. CAMBUS Jean-Pierre       | Hématologie                              |
| Mme CANTERO Anne-Valérie    | Biochimie                                |
| Mme CARFAGNA Luana          | Pédiatrie                                |
| Mme CASSOL Emmanuelle       | Biophysique                              |
| Mme CAUSSE Elizabeth        | Biochimie                                |
| M. CHAPUT Benoit            | Chirurgie plastique et des brûlés        |
| M. CHASSAING Nicolas        | Génétique                                |
| Mme CLAVE Danielle          | Bactériologie Virologie                  |
| M. CLAVEL Cyril             | Biologie Cellulaire                      |
| Mme COLLIN Laetitia         | Cytologie                                |
| Mme COLOMBAT Magali         | Anatomie et cytologie pathologiques      |
| M. CORRE Jill               | Hématologie                              |
| M. DE BONNECAZE Guillaume   | Anatomie                                 |
| M. DEDOUIT Fabrice          | Médecine Légale                          |
| M. DELPLA Pierre-André      | Médecine Légale                          |
| M. DESPAS Fabien            | Pharmacologie                            |
| M. EDOUARD Thomas           | Pédiatrie                                |
| Mme ESQUIROL Yolande        | Médecine du travail                      |
| Mme EVRARD Solène           | Histologie, embryologie et cytologie     |
| Mme GALINIER Anne           | Nutrition                                |
| Mme GARDETTE Virginie       | Epidémiologie                            |
| M. GASQ David               | Physiologie                              |
| Mme GRARE Marion            | Bactériologie Virologie Hygiène          |
| Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline | Anatomie Pathologique                    |
| Mme GUYONNET Sophie         | Nutrition                                |
| M. HERIN Fabrice            | Médecine et santé au travail             |
| Mme INGUENEAU Cécile        | Biochimie                                |
| M. LAIREZ Olivier           | Biophysique et médecine nucléaire        |
| M. LEANDRI Roger            | Biologie du dével. et de la reproduction |
| M. LEPAGE Benoit            | Biostatistiques et Informatique médicale |
| Mme MAUPAS Françoise        | Biochimie                                |
| M. MIEUSSET Roger           | Biologie du dével. et de la reproduction |
| Mme NASR Nathalie           | Neurologie                               |
| Mme PERIQUET Brigitte       | Nutrition                                |
| Mme PRADDAUDE Françoise     | Physiologie                              |
| M. RIMAILHO Jacques         | Anatomie et Chirurgie Générale           |
| M. RONGIERES Michel         | Anatomie - Chirurgie orthopédique        |
| Mme SOMMET Agnès            | Pharmacologie                            |
| Mme VALLET Marion           | Physiologie                              |
| M. VERGEZ François          | Hématologie                              |
| Mme VEZZOSI Delphine        | Endocrinologie                           |

**M.C.U. Médecine générale**

|                           |                   |
|---------------------------|-------------------|
| M. BISMUTH Michel         | Médecine Générale |
| M. BISMUTH Serge          | Médecine Générale |
| Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve | Médecine Générale |
| Mme ESCOURROU Brigitte    | Médecine Générale |

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves  
Dr CHICOUCAA Bruno  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre  
Dr ANE Serge  
Dr BIREBENT Jordan

## REMERCIEMENTS

### **A mon Président du Jury**

#### **Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELORD**

Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Chef de service  
Oncologie Médicale  
IUCT-Oncopôle

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Vos compétences médicales et votre implication dans la recherche clinique sont des exemples.

Je vous remercie de votre enseignement durant ces années d'internat et espère encore profiter de votre expérience durant les prochaines années.

J'espère que ce travail vous donnera satisfaction.

Soyez assuré de mon profond respect.

## **A mon Directeur de Thèse**

**Monsieur le Professeur Guy LAURENT**

Directeur de Thèse  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Hématologie  
IUCT-Oncopôle

Vous m'avez fait le très grand honneur d'avoir été mon directeur de thèse.

Je vous remercie de m'avoir fait confiance sur ce sujet qui a tant d'importance pour vous et désormais pour moi.

J'espère au cours de ces deux prochaines années profiter de toute votre expertise et mener à bien à vos côtés les projets d'accompagnement à l'IUCT-Oncopôle.

Je vous remercie de m'avoir donné des conseils avisés et d'avoir été bienveillant à mon égard durant ces années d'internat.

**A Monsieur le Professeur Loïc YSEBAERT**

Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Hématologie  
IUCT-Oncopôle

Je te remercie d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse.

Merci de ton enthousiasme contagieux, de tes fous rires qui permettent de te localiser dans le service et de tes histoires rocambolesques.

Merci de ton enseignement, grâce à toi l'hématologie est plus claire (surtout la mitochondrie !).

Merci de ta disponibilité à toute épreuve quand on a besoin de sujet de mémoire, de stage de M1 avorté et autres urgences diverses.

**A Monsieur le Professeur Hervé GHESQUIERES**

Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Hématologie  
Centre Hospitalier Lyon Sud

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être dans mon jury de thèse.

Je vous remercie d'avoir partagé votre expérience et votre savoir avec moi lors de mon passage à Lyon.

Merci pour les souvenirs carabins dijonnais.

Merci d'avoir partagé la connaissance des routes bourguignonnes et d'avoir eu pitié de mon compteur kilométrique pendant ce semestre lyonnais.

**A Monsieur le Docteur Fabien DESPAS**

Docteur en pharmacie  
MCU-PH  
Pharmacologie  
Faculté de Médecine Purpan

Je te remercie de tous les conseils et paroles réconfortantes malgré la détresse psychologique que ces statistiques ont entraînée.

Merci du soutien et des réponses aux mails même sur la plage.

Cela a été un vrai plaisir de travailler avec toi.

J'espère à nouveau pouvoir collaborer avec toi sur d'autres projets dans les prochaines années.

**A Madame le Docteur Christine CHEVREAU**

Praticien Hospitalier  
Oncologie Médicale  
IUCT-Oncopôle

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de siéger dans mon jury.

Vous avez été un guide rassurant et bienveillant durant mon internat. Vous m'avez appris à être exigeante avec moi-même pour permettre de m'améliorer.

Je vous remercie d'avoir partagé avec moi toute votre expérience et vos connaissances, vous êtes un exemple pour moi.

J'espère rester encore la « jeune fille » à qui vous continuerez de prodiguer conseils et enseignements durant les prochaines années.

**A mes maîtres d'internat,**

**Monsieur le Professeur Henri ROCHE**

Votre implication dans la formation des internes fait de vous un modèle à suivre pour tout jeune oncologue.

**Monsieur le Professeur Christian RECHER**

Je vous remercie de m'avoir permis d'apprendre à vos côtés.

Vos connaissances et votre implication dans le domaine de la leucémie imposent admiration et respect.

**Monsieur le Professeur Gilles SALLES**

Je vous remercie de votre accueil chaleureux à Lyon et de m'avoir permis d'apprendre aux côtés d'expert de l'hématologie française.

Je suis fier d'avoir pu travailler sous votre conduite.

**Merci à tous les médecins qui m'ont encadrée pendant ma formation :**

**A l'équipe d'oncologie :**

A Nathalie Caunes-Hilary, pour avoir été d'une aide précieuse à mes débuts d'interne.  
A Marie-Eve Rougé-Bugat, pour avoir mis le poulain sur les rails de l'oncologie.  
A Florence Dalenc, pour l'implication et l'humanité auprès des patients de sénologie.  
A Laurence Gladieff, pour le tandem de choc de la gynécologie avec le Dr Ferron.  
A Audrey Eche-Gass, pour la bonne humeur et l'aide sans faille aux internes.  
A Loïc Mourey, pour tous les patients « confiés ».  
A Carlos Gomez-Roca, pour la patience et les explications sur les essais de phase I.  
A Jean-Louis Lacaze, pour les histoires de chasse à Clermont-Ferrand.

A mes chefs de clinique

A Thibaud, pour ton humour au 2A salutaire et ton agoraphobie au self.  
A Anne Staub, pour avoir essayé de me convertir à la pause thé avec Caro, sans succès.

A tous ceux croisés dans les services, les vieux internes devenus docteurs : Cécile, Dora, Mony, Anne-Pascale (pour ton rire communicatif).  
A Muriel P, merci de ces discussions interminables autant sur les potins que sur mes doutes hématologiques.

**A l'équipe d'hématologie :**

A Françoise Huguet, pour la passion au travail et l'informatique récalcitrante  
A Suzanne, pour ton auto-dérision, ta gentillesse, ton chikungunya et avoir été une chef parfaite à Erlich.  
A Lucie, pour ta bonne humeur tornade, ton encadrement auprès des internes et notre passion commune pour les chaussures.  
A Murielle, pour qui un pic n'a pas de secret.  
A Anne Huynh, même si nous n'avons pas travaillé ensemble, j'ai essayé d'y entendre quelque chose à la greffe.  
A Cécile, pour ta franchise, ta patience et ton humanité dans le travail.  
A Benjamin, pour avoir une imitation des minions inégalée, pour ton aide précieuse à Jolly quand nous étions que deux.  
A Sarah Bertoli, pour les quelques astreintes ensemble mais ton calme dans tes décisions est précieux.

**Merci aux médecins qui ont été présents tout au long du parcours, merci pour votre enseignement et votre participation à ma formation.**

**A l'équipe de Radiothérapie :** Pr Moyal, Pr Laprie, Dr Delannes, Dr Bachaud, Dr Rives, Dr Izard, Dr Delafontan, Dr Massabeau, Dr Boyrie, Dr Ducassou (et les SMS Mellow Yellow).

**A l'équipe de Pédiatrie :** Pr Rubie, Dr Bertozzi, Dr Castex, Dr Pasquet, Dr Plat, Dr Gambard, Dr Boulanger (et les diners presque parfaits).

**A l'équipe d'hématologie de Lyon-Sud :** Dr Karlin (la gentillesse incarnée), Dr Sarkozy (les pizzas, Lucien, le relai H et un peu d'hématologie), Dr Ferrant, Dr Safar, Dr Bouafia, Dr Dony, Dr Ghergus, Dr Ader (pour les conseils œnologiques, gastronomiques et infectiologiques)

**A l'équipe de Médecine 2 de Montauban :** Dr Carreiro, Dr De Lavayssière, Dr Payen, Dr Boussier.

**A l'équipe de Réanimation de Montauban :** Dr Roustan, Dr Bonnivard, Dr Bellec, Dr Bardou, Dr Vimeux, Dr Marco.

**A l'équipe d'anatomo-pathologie :**

**Merci aux co-internes de la première heure :**

A Caro, pour avoir partagé nos bureaux, nos moments de joie, de doutes. Pour les instants « mono-neurones » et gaffes en tout genre. Pour être une amie chère, une super nouvelle maman no stress et une témoin en or.

A Elvire, pour avoir été là au premier jour, pour l'humour décapant, pour les toutes les chambres d'hôtel partagées et « il n'est pas beau mon jaune coquille ? »

A Sarah BB, pour ton écoute attentive, nos questions existentielles, pour les innombrables cafés, pour avoir essuyé mes larmes à Erlich « mais tu as pleuré qu'une fois ? ».

A Marie, pour la première impression de peur du début et découvrir une fille avec un intérieur de guimauve. Je n'arrête toujours pas de parler ... tout cours ! A bientôt sur Lyon.

A Sarah G, pour nos surnoms, la découverte du foxy et des mojitos mangue.

A Marie N, pour la relève de l'hématologie pédiatrique, pour les instants « cas-soce » et les passeports refaits en urgence.

A Romain, pour tes photos de voyage, tes projets de voyage, des départs en voyage, tes retours de voyage... Pour Babouche et tes deux Tatas préférées.

A Charlotte, pour ce dernier semestre passé avec toi à discuter chiffons, déco, appartement, faire-part, mariage, l'anapath te va bien.

**Aux co-internes d'oncologie et d'hématologie :**

A Martin, ça plane pour toi mais atterrissage toujours en douceur.

A Noémie, pour « plus on vieillit moins on survit », la relève est assurée pour la bonne humeur et l'humour au sein de l'hématologie.

A Marion J, Amélie, Victor, Vincent E et la nouvelle recrue Marion R, merci pour les moments passés à vos côtés tant professionnels qu'en séminaire.

A Pierre-Luc, l'égaré du labo.

A Benoit, le bureau ou la caverne d'Ali Baba en chocolat.

A Guillaume, parce qu'à 7h du matin tu raccompagnes les vieilles internes.

A Céline, Laetitia, Samy, Jacques, Vincent, Ilfad, Anaïs, Emilie, Juliette, Léopoldine bon courage quel que soit votre voie.

**Aux Co-internes croisés en chemin :**

**Au Néphrologue :** Hélène, merci pour ce super semestre passé avec toi grande saucisse !

**Aux radiothérapeutes :** Anouchka, François P, Nadia (pour être plus blonde que moi), François C (papa et syndicaliste), Jonathan (le matheux du groupe).

**A la médecine 2 :** Solenne (clin d'œil parfumé), Romain (merci pour l'avion de 6h du mat), Adrian (le meilleur endoscopiste)

**A la réanimation :** Marion (Wanted : Nounou à abattre), Florian (l'homme qui te sauve ta biblio par les sites pirates russes).

**A l'hématologie de Lyon-Sud :** Estelle (l'autre morue et pépette de MB3), Caroline, Edith, Maxime et Rim (plein de courage et de réussite sur Lyon)

**A l'anapath :** Sébastien, Anne-Charlotte, Quentin, Guillaume, Cécile, Justine, Anna, Margaux, Aurore, Chloé, Laure, Anthony, merci pour votre bonne humeur et votre soutien durant ce dernier semestre.

**Aux ORL par la force des choses :** Btissam (pour un semestre délirant en radioT), Aurélien (pour partir le dernier), Gael (pour une rencontre Graulhet-Nevers), Mark et Charles-Edouard, Paul (enfin un clermontois !).

A Maud, parce qu'être avec un ORL ce n'est pas de tout repos ; merci de nos déjeuners du lundi et des week-ends biarrot et niçois.

A toutes les équipes d'IDE, d'aide-soignantes des services d'hématologie (Céline, Nadia, Minette, Mathilde, Audrey, Laure, Sarah, Cécilia, Sandra, Deborah, Emilie, Valérie, Anne-Marie, Sylvie, Sam, Lala) et d'oncologie (Laurianne, Alex, Mélanie, Carine), merci pour votre aide durant toutes ces années d'internat.

Merci aux AMA, Gisèle et Emmanuelle, Catherine pour Lyon sud.

A *Clément*, merci d'être un soutien sans faille depuis toutes ces années. Merci pour ta patience et ton amour surtout quand je suis de mauvaise foi (ce qui arrive, je sais souvent). Je suis contente d'être venue te rejoindre à Toulouse, d'avoir concrétisé plein de projets à tes côtés et d'espérer en voir d'autres se réaliser. Je suis aussi bien contente que Jérôme ne te soit pas resté comme prénom.

*A ma famille,*

A mes parents, merci d'avoir toujours été là à mes côtés dans mes réussites comme dans les moments difficiles. Vous n'avez jamais compté pour que nous réussissions. Si j'en suis arrivée là c'est grâce à votre amour.

A mon frère Pierre, merci de m'avoir supportée 5 ans en colocation, d'avoir toujours été une oreille attentive malgré nos différences. Merci d'avoir construit une aussi jolie famille.

A Laure, merci pour les discussions chiffons, mode depuis tant d'années. Merci d'avoir accepté d'être dans mon service évènementiel de l'année prochaine.

A mon petit Paul, je sais que je ne peux rivaliser avec ta grand-mère pour les smiley « cœur », ne grandit pas trop vite.

A Mamie, tu as été une grand-mère exceptionnelle, merci de m'avoir fait de bons petits plats pendant mes 1<sup>ères</sup> années, d'avoir écouté toutes mes histoires d'étudiantes.

A Mimick et Grand-Père, merci d'avoir été des grands-parents aimants et fiers de moi.

A Joce, merci d'avoir été ma deuxième maman car toujours disponible pendant ces premières années d'études. Tu es une super marraine.

A Ines, je te souhaite de continuer dans cette voie car c'est la bonne. Je suis fière de toi.

A Mumu et Jacques, pour avoir une balise consulaire toujours disponible quand on part en voyage, pour les cartes d'identité oubliées ! Pour m'avoir fait comprendre que l'avis du patient est important et avoir amélioré, j'espère, mon exercice.

A Frédéric et Pauline, pour être le tonton biker de la famille. Merci d'être présent à mes côtés pour ce jour important.

A Mathieu, Charlotte, Cindy et Timothée, on ne se voit pas souvent mais les retrouvailles sont toujours de bons moments et de bons souvenirs.

*A ma belle-famille,*

A Monique et Didier, merci de m'avoir accueilli dans votre famille et de nous avoir accompagnés Clément et moi tout au long de ces années.

A Sébastien et Yolanda, tous ces moments passés ensemble sont toujours agréables, même si parfois le réveil est douloureux (Malibu-ananas).

A Nadège et Nicolas, il y aura du champagne ce soir aussi ! Merci pour les bons moments passés en famille.

A mes neveux et nièces, Juline, Clara, Anya, Lucas et Ethan, même si je suis la tata grincheuse du matin qui n'aime pas la bagarre, sachez qu'après 10h je vous adore !

*A mes amis de toujours, Nevers forever !*

Manon et Flo : merci pour les dîners lyonnais, les supers week-ends à Aydat et c'est vous qui ouvrait la série l'année prochaine

Agathe et Thibaud : merci pour les moments passés ensemble depuis si longtemps, les vacances à Mimizan et les hollandais jacky ! le chat dingo par contre... faut qu'on en reparle !

Laura et Nico : pour toutes les remontrances faites sur ton fauteuil, pour être une amie de la première heure et maintenant vivement la visite du château !

Pau et Zem : pour les crises narcoleptiques de moumoune et les discussions sans fin sur Star Wars.

Bilou et Tatasse : pour les photos et les sons inédits ; pour les consultations ostéo sauvages

Bozzo , Aurélie et Côme : Bozzo l'irréductible ami, j'espère que Côme aura bientôt des petits amis.

Paul : viens donc à Toulouse nous faire craquer le dos !

Claire : à l'amie douce et calme, constante dans les années même si on se voit trop peu.

*A mes amis de finale loupée, Clermont-Ferrand*

Julia : à l'adage exportée à Toulouse « l'important c'est d'être belle », d'être une amie fidèle malgré la distance. Mon pinterest n'est pas près de s'épuiser !

Jojo : pour la purée au camembert (ouf ! Mathieu a pris le relais) ! A l'amie sans faille et délurée, ne change pas ! J'ai pas eu de lardons !!!

Lulu : pour les pauses café-clope-dépression de D4 mais ça a payé. Bravo pour ton parcours et je sais que d'ici une semaine tu seras libérée !

Mélanie : Pour toutes les fois où je me suis faite Monsée, pour la chance de ne pas avoir connu ton « tu connais la Bretagne ». J'espère que le Canada ne va pas t'enlever !

Jacques : pour mettre un peu la touche « mondaine » de nos soirées, pour les vacances à Bisca et les moules dans la pasta chutta ! Courage pour la fin du parcours, Pr Rouanet.

**A Aurélie...** tu m'as dit « tu veux vraiment faire ça ? » Oui.

« Alors cherche et trouve vite... ». Je n'ai pas trouvé pour toi mais tu m'accompagnes dans tous les moments de mon exercice. Merci de tous les moments passés avec toi même s'ils ont été trop courts.

*Guérir parfois, Soulager souvent, Consoler toujours*

*A.Paré*

## TABLE DES MATIERES

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| 1         | INTRODUCTION .....  | 1  |
| 2         | GENERALITES .....   | 2  |
| 2.1       | Le parcours de soins en cancérologie .....                                | 2  |
| 2.1.1     | Généralités .....   | 2  |
| 2.1.2     | En phase initiale .....   | 4  |
| 2.1.2.1   | Rôle du médecin généraliste .....   | 4  |
| 2.1.2.2   | L'annonce .....   | 5  |
| 2.1.2.3   | Les outils disponibles.....   | 6  |
| 2.1.3     | La phase active de traitement .....                                       | 6  |
| 2.1.4     | L'après-cancer .....  | 8  |
| 2.2       | Concept de « Patient Navigator » : .....                                  | 10 |
| 2.2.1     | Historique .....  | 10 |
| 2.2.2     | Développement du concept de Patient Navigator .....                       | 12 |
| 2.2.2.1   | Patient Navigator et cancer .....   | 12 |
| 2.2.2.1.1 | Patient Navigator et dépistage.....                                       | 12 |
| 2.2.2.1.2 | Patient Navigator et aide au diagnostic .....                             | 13 |
| 2.2.2.1.1 | Patient Navigator et aide à la prise en charge au-delà du diagnostic..... | 15 |
| 2.2.2.1   | Patient Navigator et maladies chroniques .....                            | 16 |
| 2.2.2.1.1 | VIH .....   | 16 |
| 2.2.2.1.2 | Maladie Cardio-vasculaire .....   | 17 |
| 2.2.2.1.3 | Diabète .....   | 18 |
| 2.2.2.1.4 | Insuffisance rénale et transplantation .....                              | 19 |
| 2.2.2.2   | Du Patient Navigator au Nurse Navigator .....                             | 19 |
| 2.2.2.2.1 | Historique .....  | 19 |
| 2.2.2.2.2 | NN et Intervention téléphonique : appel sortant .....                     | 21 |
| 2.3       | Patient-Reported Outcomes .....   | 24 |
| 2.3.1     | Définition .....  | 24 |
| 2.3.2     | Applications en cancérologie .....  | 24 |
| 2.3.2.1   | E-santé et nouvelles technologies.....                                    | 24 |
| 2.3.3     | Perspectives.....   | 27 |
| 2.4       | Projet AMA .....  | 27 |
| 2.4.1     | Généralités .....   | 27 |
| 2.4.2     | Accompagnement dans la phase active .....                                 | 28 |
| 2.4.2.1   | AMA 1.....  | 28 |

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 2.4.2.2 | COACH .....   | 29 |
| 2.4.3   | AMA-AC .....  | 30 |
| 2.4.4   | AMA et les pays du Sud (AMAFRICA) .....                             | 30 |
| 3       | MATERIELS ET METHODES .....   | 32 |
| 3.1     | Description de l'étude .....  | 32 |
| 3.2     | Population à l'étude .....  | 33 |
| 3.2.1   | Critères d'inclusion .....  | 33 |
| 3.2.2   | Critères d'exclusion .....  | 33 |
| 3.3     | Le traitement.....  | 33 |
| 3.3.1   | R-CHOP .....  | 33 |
| 3.3.2   | R-mini-CHOP .....   | 33 |
| 3.3.3   | R-ACVBP.....  | 34 |
| 3.3.4   | Conditions d'administration.....                                    | 34 |
| 3.3.5   | Soins de support.....   | 35 |
| 3.4     | Le suivi téléphonique .....   | 35 |
| 3.5     | Objectifs de l'étude .....  | 36 |
| 3.5.1   | Objectif principal .....  | 36 |
| 3.5.2   | Objectifs secondaires .....   | 36 |
| 3.6     | Les critères de jugement .....                                      | 36 |
| 3.6.1   | Critère de jugement principal.....                                  | 36 |
| 3.6.2   | Critères de jugement secondaires.....                               | 36 |
| 3.7     | Analyses statistiques .....   | 37 |
| 4       | RESULTATS.....  | 38 |
| 4.1     | Description de la population .....                                  | 38 |
| 4.1.1   | AMA Lyon et Non-AMA Lyon.....                                       | 40 |
| 4.1.2   | AMA Lyon et AMA Toulouse.....                                       | 41 |
| 4.2     | Résultats sur l'objectif principal .....                            | 44 |
| 4.2.1   | Taux d'hospitalisations secondaires : AMA Lyon et Non AMA-Lyon..... | 44 |
| 4.2.2   | Durée des hospitalisations secondaires .....                        | 44 |
| 4.2.3   | Causes des hospitalisations secondaires.....                        | 45 |
| 4.3     | Résultats sur les objectifs secondaires.....                        | 45 |
| 4.3.1   | Hospitalisations secondaires : AMA Lyon et AMA Toulouse.....        | 45 |
| 4.3.1.1 | Taux d'hospitalisations secondaires.....                            | 45 |
| 4.3.1.2 | Durée des hospitalisations secondaires .....                        | 45 |
| 4.3.1.3 | Causes hospitalisations secondaires .....                           | 45 |
| 4.3.2   | Relative Dose Intensity.....  | 46 |

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| 4.3.2.1   | AMA Lyon et non-AMA Lyon .....                            | 46 |
| 4.3.2.2   | AMA Lyon et AMA Toulouse.....                             | 46 |
| 4.3.3     | Toxicité des traitements.....                             | 47 |
| 4.3.3.1   | Toxicité globale.....                                     | 47 |
| 4.3.3.1.1 | AMA Lyon et non AMA Lyon .....                            | 47 |
| 4.3.3.1.2 | AMA Lyon et AMA Toulouse .....                            | 48 |
| 4.3.3.2   | Toxicités de grade $\geq 3$ .....                         | 53 |
| 4.3.3.2.1 | AMA Lyon et Non-AMA Lyon.....                             | 53 |
| 4.3.3.2.2 | AMA Lyon et AMA Toulouse .....                            | 54 |
| 4.3.4     | Facteurs de risque associés à des toxicités sévères ..... | 56 |
| 4.3.4.1   | AMA Lyon .....  | 56 |
| 4.3.4.2   | Non-AMA Lyon .....  | 56 |
| 4.3.4.3   | AMA Toulouse .....  | 56 |
| 4.3.5     | Réponse au traitement.....                                | 57 |
| 4.3.5.1   | AMA Lyon et non-AMA Lyon .....                            | 57 |
| 4.3.5.2   | AMA Lyon et AMA Toulouse.....                             | 57 |
| 4.3.6     | Données de survie .....                                   | 57 |
| 4.3.6.1   | AMA Lyon et non-AMA Lyon .....                            | 57 |
| 4.3.6.2   | AMA Lyon et AMA Toulouse.....                             | 58 |
| 4.3.7     | Courbes de survie .....                                   | 58 |
| 4.3.7.1   | Survie sans progression.....                              | 58 |
| 4.3.7.2   | Survie globale .....                                      | 59 |
| 4.3.8     | Facteurs de risque associés à la survie .....             | 60 |
| 4.3.8.1   | AMA Lyon .....  | 60 |
| 4.3.8.2   | Non-AMA Lyon .....  | 60 |
| 4.3.8.3   | AMA Toulouse .....  | 60 |
| 4.3.9     | Satisfaction .....  | 61 |
| 4.3.9.1   | AMA Lyon .....  | 61 |
| 4.3.9.2   | AMA Toulouse .....  | 61 |
| 5         | DISCUSSION .....  | 63 |
| 5.1       | AMA et Hospitalisations secondaires.....                  | 63 |
| 5.2       | AMA et RDI .....  | 64 |
| 5.3       | AMA et Toxicités.....                                     | 65 |
| 5.3.1     | Toxicités graves .....                                    | 65 |
| 5.3.2     | Autres toxicités.....                                     | 66 |
| 5.4       | AMA et Efficacité.....                                    | 67 |

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 5.5 | Facteurs de risque et déterminants socio-démographiques ..... | 68 |
| 5.6 | AMA et Satisfaction .....                                     | 68 |
| 5.7 | Futurs des projets d'accompagnement.....                      | 69 |
| 6   | CONCLUSION .....  | 71 |
|     | <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....                                    | 73 |
|     | <b>ANNEXES</b> .....  | 80 |
|     | <b>RESUME</b> .....   | 95 |

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1 :</b> Consultation médecin généraliste pendant la prise en charge du cancer.  | 7  |
| <b>Figure 2:</b> Exemple d'un parcours de soin en onco-hématologie  | 10 |
| <b>Figure 3:</b> Forest Plot représentant les proportions de dépistage (OR) avec ou sans PN dans toutes les études.   | 13 |
| <b>Figure 4 :</b> Forest Plot, Méta-analyse de l'impact de la navigation du patient sur la résolution du diagnostic après une anomalie de dépistage du cancer de 91 à 365 jours : Programme de recherche sur la navigation des patients | 14 |
| <b>Figure 5 :</b> Hazard Ratio prédictif pour le PN à travers le temps (mois) et la valeur p.   | 14 |
| <b>Figure 6 :</b> Courbes de Kaplan-Meier. Impact du PN et du statut marital sur le délai de résolution du diagnostic après un dépistage anormal de cancer.   | 15 |
| <b>Figure 7 :</b> Modèle de Patient Navigation, les différentes cibles des interventions.   | 23 |
| <b>Figure 8 :</b> Incidence cumulative des consultations aux Urgences entre le groupe standard et le groupe expérimental.   | 25 |
| <b>Figure 9 :</b> Principe de fonctionnement de l'application Moovcare  | 26 |
| <b>Figure 10:</b> Diagramme des flux  | 38 |
| <b>Figure 11:</b> Courbes de Kaplan-Meier estimant la SSP selon les groupes de suivi. (A) SSP AMA Lyon et non-AMA Lyon (B) SSP AMA Toulouse et AMA Lyon   | 59 |
| <b>Figure 12:</b> Courbes de Kaplan-Meier estimant la SG selon les groupes de suivi. (A) SG AMA Lyon et non-AMA Lyon (B) SG AMA Toulouse et AMA Lyon  | 60 |
| <b>Figure 13 :</b> Réponses adaptées aux besoins  | 61 |
| <b>Figure 14 :</b> Question 15 et 16 sur les points les plus importants de la prise en charge   | 62 |
| <b>Figure 15 :</b> Question 19 rôle du médecin traitant   | 62 |
| <b>Figure 16 :</b> Courbes de Kaplan-Meier estimant la SSP selon les groupes de suivi. (A) SSP AMA Lyon et non-AMA Lyon (B) SSP AMA Toulouse et AMA Lyon dans le sous-groupe des LBDGC  | 68 |
| <br>  |    |
| <b>Tableau 1 :</b> Hazards ratios ajustés pour la phase diagnostique et la phase de traitement du PNRP.<br>.....  | 15 |
| <b>Tableau 2 :</b> Taches, connaissances et compétences des NN selon le CNONN. ....   | 20 |
| <b>Tableau 3 :</b> Etapes dans l'émergence et l'évolution de la navigation des patients issus «Patient Navigation dans le cadre de soins en oncologie», par C. Cantril et P.J. Haylock, 2013 (31)...                                    | 21 |
| <b>Tableau 4:</b> Caractéristiques initiales des patients avant appariement selon les déterminants choisis.....   | 39 |
| <b>Tableau 5 :</b> Caractéristiques initiales des patients après appariement selon les déterminants choisis.....  | 39 |
| <b>Tableau 6 :</b> Caractéristiques socio-démographiques initiales selon le groupe de suivi des patients après appariement. ....  | 43 |
| <b>Tableau 7 :</b> Caractéristiques des lymphomes et leurs traitements selon le groupe de suivi des patients après appariement. ....  | 44 |
| <b>Tableau 8 :</b> Caractéristiques des différents types d'hospitalisation selon le groupe de suivi des patients.....   | 46 |
| <b>Tableau 9 :</b> Caractéristiques concernant la RDI selon le groupe du suivi des patients .....   | 47 |
| <b>Tableau 10 :</b> Toxicité globale tout traitement selon les groupes de suivi .....   | 52 |
| <b>Tableau 11:</b> Toxicités de grade $\geq 3$ par groupe de suivi .....  | 56 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau 12:</b> Réponse au traitement, rechute et décès selon les groupes de suivi .....  | 58 |
| <b>Tableau 13 :</b> Réponse au traitement, rechute et décès selon les groupes de suivi chez les patients atteints de LBDGC.....    | 67 |
| <b>Annexe 1 :</b> Facteurs de risque associés à des toxicités sévères dans le groupe AMA Lyon                                      | 80 |
| <b>Annexe 2 :</b> Facteurs de risque associés à des toxicités sévères dans le groupe non-AMA Lyon                                  | 81 |
| <b>Annexe 3 :</b> Facteurs de risque associés à des toxicités sévères dans le groupe   | 82 |
| <b>Annexe 4 :</b> Facteurs de risque de rechute et décès dans le groupe AMA Lyon sur un suivi de 24 mois                           | 83 |
| <b>Annexe 5:</b> Facteurs de risque de rechute et décès dans le groupe non-AMA Lyon sur un suivi de 24 mois.                       | 84 |
| <b>Annexe 6:</b> Facteurs de risque de rechute et décès dans le groupe AMA Toulouse sur un suivi de 24 mois.                       | 85 |
| <b>Annexe 7 :</b> Enquête Dispositif AMA   | 86 |
| <b>Annexe 8 :</b> Caractéristiques sociodémographiques des patients selon les groupes de suivi chez les patients atteints de LBDGC | 88 |
| <b>Annexe 9:</b> Caractéristiques liées au lymphome des patients selon les groupes de suivi chez les patients atteints de LBDGC    | 89 |
| <b>Annexe 10 :</b> Caractéristiques des différents types d'hospitalisation selon le groupe de suivi des patients atteints de LBDGC | 90 |
| <b>Annexe 11 :</b> Caractéristiques concernant la RDI selon le groupe du suivi des patients atteints de LBDGC                      | 90 |
| <b>Annexe 12 :</b> Toxicités de tout grade et $\geq 3$ dans le sous-groupe des LBDGC selon les groupes de suivi                    | 93 |
| <b>Annexe 13 :</b> Avis CNIL pour la base Statitec   | 94 |

## ABREVIATIONS

**AMA** : Assistance des Malades Ambulatoires

**AMA-AC** : Assistance des Malades Ambulatoires Après-Cancer

**CHLS** : Centre Hospitalier Lyon Sud

**COACH** : COordination Assistance Chimiothérapie

**CTCAE** : Common Terminology Criteria for Adverse Events

**DCC** : Dossier Communicant en Cancérologie

**DMP** : Dossier Médical Personnel

**EMA** : Agence Européenne du Médicament

**FCR** : Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab

**FDA** : Food and Drug Administration

**GELA** : Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte

**INSO** : Infirmière de Navigation Spécialisée en Cancérologie

**LBDGC** : Lymphome B Diffus à Grandes Cellules

**LF** : Lymphome Folliculaire

**LLC** : Leucémie Lymphoïde Chronique

**LM** : Lymphome du Manteau

**LZM** : Lymphome de la Zone Marginale

**MCV** : Maladie Cardio-Vasculaire

**MG** : Médecin Généraliste

**MRC** : Maladie Rénale Chronique

**NCI** : National Cancer Institute

**NCONN** : Coalition Nationale des Infirmières de Navigation en Oncologie

**NF** : Neutropénie Fébrile

**NN** : Nurse Navigator

**NTIC** : Nouvelles Technologies de l'Information et de Communication

**ONS** : Société des Infirmières d'Oncologie

**PN** : Patient Navigator

**PNRP** : Patient Navigation Research Programm

**PPAC** : Plan Personnalisé de l'Après-Cancer

**PPS** : Plan Personnalisé de Soins

**PRO** : Patient Reported-Outcomes

**R-ACVBP** : Rituximab, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Bléomycin, Vindésine, Prednisone

**RDI** : Relative Dose Intensity

**R-CHOP** : Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone

**RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**RC** : Rémission Complète

**RP** : Rémission Partielle

**SIDA** : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise

**SSE** : Statut Socio-économique

**SSP** : Survie Sans Progression

**SG** : Survie Globale

**TRG** : Taux de Réponse Globale

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## 1 INTRODUCTION

Le dispositif AMA (Assistance des Malades Ambulatoires) est une procédure développée au CHU de Toulouse par le service d'hématologie depuis 2006.

Ce dernier consiste à effectuer des appels à domicile (appel sortants) systématiques et planifiés réalisés par une infirmière dite de navigation spécialisée en Oncologie (INSO). L'AMA est déclinée en plusieurs modèles dont l'AMA 1 dédiée à la gestion de la phase active du traitement des malades porteurs de lymphomes et l'AMA-AC dédié à l'après-cancer.

Pour l'AMA 1, une première étude pilote publiée en 2011 (1) a permis de montrer la faisabilité et l'efficacité de l'AMA pour la gestion des soins ambulatoires.

Une deuxième étude a comparé les patients atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) traités par R-CHOP avec ou sans le dispositif AMA entre 2006 et 2011 au CHU de Toulouse et en Midi-Pyrénées (2). Cette étude comparative non randomisée a révélé que l'AMA était associée à un taux moindre d'hospitalisations secondaires ainsi que la réduction de leur durée, et une meilleure observance du traitement.

Depuis fin 2014, quatre centres hospitaliers universitaires d'hématologie (Lyon, Rennes, Rouen, Toulouse) ont développé le concept d'AMA ou des variantes de la procédure.

Dans le cadre d'une mobilité, j'ai réalisé la collecte et l'analyse des données du service d'hématologie du Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS) où le dispositif a été effectif à partir de septembre 2014.

Nous avons donc réalisé une étude de cohorte rétrospective comparant des patients AMA ou non AMA dans le contexte d'un lymphome traités par chimiothérapie de type R-CHOP ou dérivés dans le service d'hématologie du CHLS (comparaison « avant et après »).

Nous avons également essayé de répondre à la question de la « transférabilité » de ce dispositif en comparant cette cohorte AMA Lyon à la cohorte AMA Toulouse (comparaison « ici et ailleurs »).

Pour répondre à nos interrogations, je débiterai par la description des différentes étapes du parcours de soin du patient en cancérologie. Puis, je continuerai par l'analyse du concept du « patient-navigator » (navigation des patients) auquel peut se référer AMA, en cancérologie mais aussi dans le contexte d'autres maladies chroniques et de l'apport de l'e-santé (notamment l'introduction des Patient-Reported Outcomes (PRO)). Cette partie descriptive sera enfin consacrée à l'AMA, son fonctionnement et ses nombreux champs d'application.

## 2 GENERALITES

### 2.1 **Le parcours de soins en cancérologie**

#### 2.1.1 Généralités

En cancérologie, le parcours de soins s'articule principalement en trois parties distinctes : la phase initiale de prise en charge qui s'étend des prodromes à la consultation d'annonce, la phase active de traitement consistant généralement en l'administration répétée de cures espacées de chimiothérapies ou d'un traitement continu par voie orale, et, si la maladie est contrôlée, l'après-cancer. Nous détaillerons ces trois composantes.

La prise en charge des cancers est de plus en plus complexe car elle fait appel à de multiples intervenants. La spécialisation croissante des professionnels de santé amplifie le phénomène. Ainsi, le champ de la santé, selon l'OMS, intègre une prise en charge globale, sanitaire et sociale des individus.

Le parcours de soins comprend, pour le patient, le juste enchaînement et au bon moment, de différentes composantes professionnelles liées directement ou indirectement aux soins : consultations, actes techniques ou biologiques, traitements médicamenteux et non médicamenteux, prises en charge des épisodes aigus, prise en charge sociale etc... Il nécessite l'action coordonnée des acteurs médico-sociaux. De même, il intègre les facteurs déterminants de la santé que sont l'hygiène, le mode de vie, l'éducation, le milieu professionnel et l'environnement.

La coordination du parcours de soin du malade se pose d'une part, à l'intérieur même de l'hôpital avec l'hyperspécialisation des équipes et des plateaux médico-techniques de pointe, et d'autre part, en amont et en aval de ces prises en charge hospitalières.

L'enjeu est respectivement de préserver une prise en charge globale du patient, préparer l'admission puis la sortie du patient mais aussi inscrire le temps de l'hospitalisation dans un parcours cohérent et coordonné. Ainsi, le médecin généraliste est considéré par les pouvoirs publics comme le pivot du parcours de soins du patient. Les professionnels de santé à l'hôpital doivent quant à eux, se positionner comme contributeurs d'une prise en charge qui s'organise en amont et en aval de temps d'hospitalisation de plus en plus courts. Il existe de plus en plus de difficultés pour les hôpitaux d'articuler les liens entre médecins spécialistes hospitaliers, les médecins spécialistes et généralistes libéraux.

Le 24 mars 2003, le Président de la République Jacques Chirac présente les 70 mesures du premier Plan Cancer. Ce plan de mobilisation nationale prend en compte d'emblée l'ensemble des dimensions de la problématique du cancer, et propose un programme d'action sur 5 ans, comportant six chapitres opérationnels et prioritaires (prévenir, dépister, soigner, accompagner, enseigner, comprendre et découvrir) pour un but unique : vaincre la maladie.

Les réalisations et résultats du plan sont contrastés avec d'un côté, la réussite de la mise en place de certaines actions, telles que la généralisation de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), ou la mise en place du dispositif d'annonce qui ont constitué une avancée pour l'amélioration de la prise en charge, et de l'autre des échecs, notamment les éléments nécessaires au suivi pendant la maladie, en lien avec la médecine de ville. Un des points faibles du plan était l'absence de prise en compte des inégalités sociales et d'accès aux soins en tant qu'objectif autonome, les écarts semblent se creuser pendant la période du plan.

Le Président de la République, Nicolas Sarkozy, a annoncé le Plan Cancer II 2009-2013. Il s'inscrit dans la continuité du premier, il capitalise ses acquis et s'engage sur des voies nouvelles, permettant d'impulser un nouvel élan. L'objectif principal du plan est de garantir, à tous les patients, une prise en charge de qualité. Le plan 2009-2013 a défini les infirmiers coordinateurs comme interlocuteurs pour les malades et interface entre l'hôpital et la médecine de ville. Ils ont fait l'objet de plusieurs études auprès de 9200 patients. Ces dernières ont montré la nécessité de mieux intégrer les opérateurs libéraux et, de mieux évaluer l'apport de ce nouveau mode d'approche des parcours de soins en cancérologie par rapport aux autres dispositifs d'information et de coordination existants.

Le Plan Cancer III 2014-2019 lancé sous la présidence de François Hollande, a pour ambition de tout mettre en œuvre pour accroître de façon significative les chances de guérison des personnes malades, en surmontant au mieux les inégalités sociales et territoriales.

Ce nouveau Plan Cancer cherche à répondre à l'ensemble des enjeux, à la fois humains et sociétaux, posés par la maladie. Au-delà de l'amélioration des soins et des pratiques médicales, le Plan Cancer propose une prise en charge globale de la personne, tenant compte de l'ensemble de ses besoins pour préserver la continuité et la qualité de vie pendant et après la maladie.

À travers chacune des actions qu'il met en œuvre, le Plan Cancer s'attaque résolument aux inégalités face à la maladie : en portant une attention particulière aux personnes les plus vulnérables, en luttant contre les pertes de chance lors de la prise en charge, en garantissant un accès égalitaire à l'innovation et aux essais cliniques, et en évitant que les conséquences économiques et sociales de la maladie n'aggravent les difficultés des personnes malades.

Les professionnels de premier recours et tout particulièrement les médecins traitants, les infirmiers et les pharmaciens sont nécessairement impliqués dans les prises en charge qui se font de plus en plus en ambulatoire et à domicile. Le Plan insiste sur la nécessité d'améliorer la coordination et les échanges d'informations entre les professionnels de santé libéraux et les équipes hospitalières par la mise en place d'un dossier communicant de cancérologie (DCC) opérationnel d'ici 2015. Y seront intégrés à terme les programmes personnalisés de soins (PPS) et de l'après-cancer (PPAC). La télémédecine (téléconsultation, télésurveillance

médicale et télé-expertise pour les cas complexes et rares) sera développée, en priorité pour les départements à faible démographie médicale et ceux d'outre-mer.

L'évolution des prises en charges et des parcours de soins des patients conduisent à la création d'un nouveau métier d'infirmier(e) clinicien(ne), prioritairement dans le champ de la cancérologie. Ce nouveau profil professionnel coopérant avec le médecin traitant, avec l'équipe référente et avec les autres professionnels santé, hospitaliers ou de proximité permettra à la fois d'assurer le suivi des patients, de reconduire certaines prescriptions protocolisées, d'adapter les soins de support ou encore d'assurer la coordination de parcours de soins complexes. Ce transfert de compétences est désormais possible grâce à l'article 51 de la loi HPST.

### 2.1.2 En phase initiale

Plusieurs étapes sont nécessaires pour aborder le diagnostic lors de la découverte de tous cancers solides ou hématologiques. Cette phase pose des problèmes spécifiques : planification et réalisation d'examens complémentaires spécialisés de plus en plus complexes dans un délai raisonnable.

#### 2.1.2.1 Rôle du médecin généraliste

Le rôle du médecin traitant à l'heure actuelle est primordial puisqu'il est le premier interlocuteur.

- Il doit interpréter les symptômes nouveaux, toucher les populations les plus démunies et les moins accessibles aux messages de prévention et de dépistage grâce à la relation de confiance avec le patient. Pour la prévention primaire, son rôle est d'identifier les facteurs de risque pour chaque patient, d'informer sur les risques et leurs conséquences, et de proposer une aide pour modifier les comportements.
- Devant un résultat d'un dépistage positif ou à l'issue d'une série d'examens complémentaires effectuée à partir de symptômes, le diagnostic de cancer est souvent initié par le médecin généraliste. Il doit ensuite orienter le patient dans la bonne filière de soins, sans perte de temps, pour la confirmation histologique et ce, à moindre coût pour l'assureur et sous la pression du patient.

D'après le rapport de la Commission d'orientation sur le Cancer de 2002 et selon une étude du CREDES (« Clientèle et motifs de recours en médecine libérale en France ») (3) : « En 100 séances, les généralistes comme les spécialistes examinent un peu plus de 2 tumeurs (2,2). Soixante et onze pourcents des tumeurs sont observées chez les généralistes et 29% chez les spécialistes. Chez les seuls généralistes, on comptabilise 3,1 tumeurs pour 100 visites (dont plus des 2/3 sont malignes) et 1,8 pour 100 consultations (dont un peu plus du tiers sont malignes).

L'accès aux soins est aussi un facteur discriminant du fait des déserts médicaux, de l'éloignement des centres d'imagerie ou d'anatomopathologie. La spécialisation et la diversité des cancers par l'approche moléculaire et génomique, rend les diagnostics plus précis. Une relecture des prélèvements dans les centres spécialisés est recommandée pour confirmer la pathologie initiale (exemple : le réseau Lymphopath pour la relecture des cas de lymphome). La complexification de ces étapes peut, allonger le délai de prise en charge.

Ainsi, le délai de prise en charge apparaît comme un élément essentiel, conditionne la prise en charge thérapeutique et peut parfois influencer le pronostic. Le médecin généraliste est alors considéré comme le pivot du parcours de soins, le référent de proximité pour les personnes atteintes de cancer, puisqu'il est présent tout au long de la filière de soin de la prévention jusqu'à « l'après cancer ». Il est non seulement un des partenaires du dispositif d'annonce, mais également le soignant le mieux placé pour accompagner le patient et sa famille tout au long de son parcours et observer les conditions de vie des patients à distance du diagnostic de leurs cancers.

#### *2.1.2.2 L'annonce*

Le dispositif d'annonce est une mesure phare du 1<sup>er</sup> Plan Cancer (2003-2007) et prévoit des temps de discussion et d'explication sur la maladie et les traitements afin d'apporter au patient une information adaptée, progressive et respectueuse. L'annonce du diagnostic de cancer est une étape très importante pour le patient et ses proches.

Ce dispositif s'organise en 4 temps :

- Un temps médical comprenant l'annonce du diagnostic et la proposition de traitement.
- Un temps d'accompagnement soignant permettant au patient ainsi qu'à ses proches de compléter les informations médicales reçues, de l'informer sur ses droits et sur les associations pouvant lui venir en aide. Ce temps d'accompagnement, qui est le plus souvent réalisé par une infirmière, est proposé mais non imposé.
- Un temps de soutien proposant un accompagnement social et l'accès à différents soins dit de support (psychologue, kinésithérapeute, nutritionniste, consultation douleur etc...)
- Un temps d'articulation avec la médecine de ville pour optimiser la bonne coordination entre l'établissement de soins et le médecin traitant. Le médecin généraliste peut être sollicité par le patient, que ce soit pour une demande d'informations complémentaires soit pour les soins de premiers recours. La communication entre l'équipe soignante et le médecin généraliste est donc essentielle.

Une enquête intitulée « parcours de femmes » (enquête SOFRES entre novembre 1993 et mai 1995 auprès de 2874 femmes souffrant d'un cancer féminin) établit que près de la

moitié des diagnostics de cancer du sein (47 % exactement) sont annoncés par le généraliste ou le gynécologue.

### 2.1.2.3 Les outils disponibles

#### a) La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)

Elle constitue ainsi un élément essentiel de l'organisation des soins en cancérologie. Elle réunit plusieurs médecins de différentes spécialités selon le type de cancer. Elle propose le traitement le mieux adapté, fondé sur des référentiels de traitements déjà validés. Elle rédige un compte-rendu de la RCP, intégré dans le dossier médical du patient et transmis au médecin traitant. Elle contribue enfin à établir un Plan Personnalisé de soins (PPS). Elle peut proposer un essai clinique le cas échéant.

#### b) Le Plan Personnalisé de Soins (PPS)

C'est un document de synthèse, remis au patient par le médecin, dans le cadre du dispositif d'annonce. Il est mis en place à l'issue de la RCP. Les différentes étapes du traitement, la durée théorique ainsi que les dates d'examens d'évaluation sont présentées. Le PPS peut être modifié en fonction de la tolérance au traitement et des résultats des examens.

#### c) Le Dossier Communicant en Cancérologie (DCC)

Le partage des données médicales entre professionnels de santé constitue une des actions du plan cancer. Le DCC a comme objectif le recueil et la transmission informatisée des informations relatives à la prise en charge globale du patient quel que soit le lieu où il poursuit son traitement. Ce dossier est communicant, dans la mesure où il est accessible aux médecins hospitaliers et libéraux indiqués par le patient et bien entendu au patient lui-même. Il permet d'échanger des données médicales et de gérer les outils et les services nécessaires à l'activité de cancérologie (annuaires des RCP, gestion informatisée des RCP, élaboration du PPS, accès aux recommandations de pratique clinique et aux registres des essais cliniques...).

Le Plan Cancer 2013 confirme que les parcours personnalisés visent aussi à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de cancer. Ils permettent de repérer plus précocement les fragilités sociales des personnes afin de leur assurer un accompagnement visant au maintien des ressources et à la continuité de la vie sociale et professionnelle.

### 2.1.3 La phase active de traitement

Elle concerne la mise en place du traitement. L'initiation de chaque cycle de chimiothérapie reste l'occasion de collecter les effets indésirables, d'évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement. Le prescripteur se réfère alors à l'examen clinique, au bilan biologique et éventuellement à l'imagerie. L'éducation du patient par son médecin est une étape essentielle dans le plan de soins mais peut être fastidieuse et longue, car dépendante du

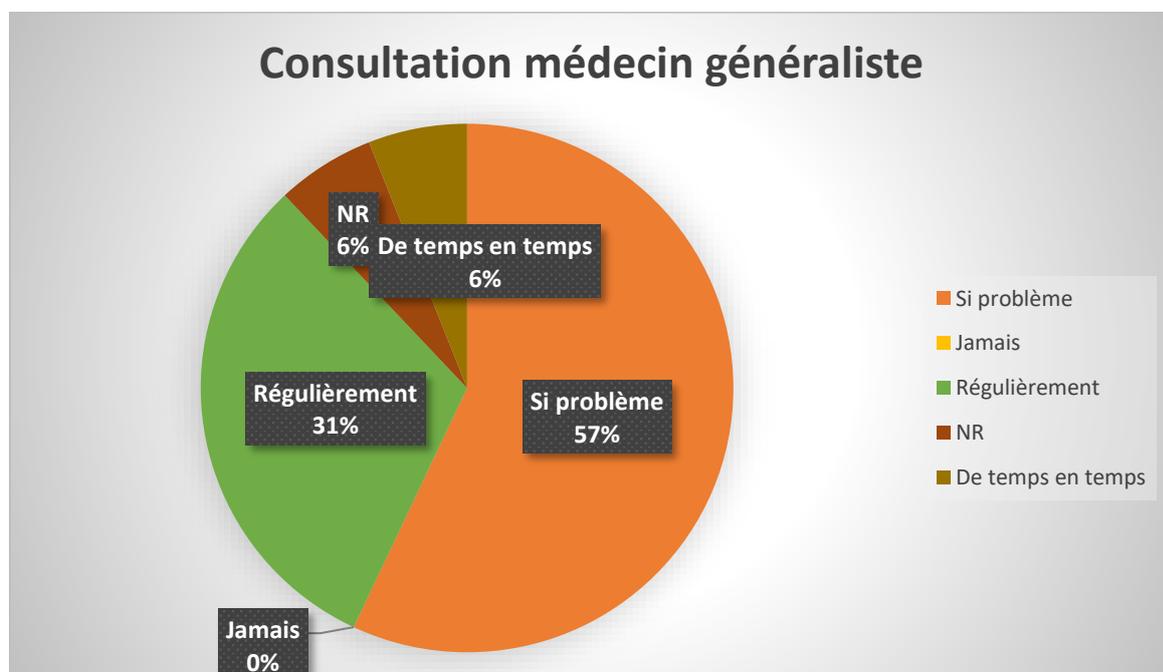
niveau de compréhension du patient, de la barrière de la langue, du statut socio-économique etc...

Dans ce contexte, le lien ville-hôpital est majoritairement confié, notamment pour la gestion des effets indésirables, à l'appel téléphonique rentrant : c'est à dire orienté du malade (ou de son Médecin Généraliste) vers l'unité de soins.

Les appels imprévus de patient, en particulier en situation de stress et le manque de fiabilité et / ou d'objectivité du patient à correctement évaluer ses symptômes, ne correspondent pas nécessairement à l'organisation de l'hôpital (par exemple, le médecin traitant ou les infirmières ne sont pas toujours disponibles au téléphone).

Malgré une volonté politique forte de placer le médecin généraliste au centre de la prise en charge multidisciplinaire, il existe un décalage entre cette volonté et le faible pourcentage de patients suivis en ville pendant la phase active de la prise en charge. Selon les statistiques de l'Observatoire de Médecine Générale de 2007, les médecins généralistes, en France, suivraient en moyenne 19.8 patients atteints d'un cancer et pratiqueraient en moyenne 63.8 « actes » de cancérologie par an. Si l'on compare ces données à celle de 1997, on s'aperçoit que ces chiffres ont quasiment doublé en 10 ans, puisque le nombre de patients atteints d'un cancer par médecin était de 10.6 et le nombre d'actes de 37.3 pour l'année 1997.

Quatre-vingt-quatorze pourcents des médecins interviewés « voient » leurs patients pendant ce temps de prise en charge (4) : 57% d'entre eux sont vus en cas de problème, 31% de façon régulière **Figure 1**.



**Figure 1 : Consultation médecin généraliste pendant la prise en charge du cancer.**

#### 2.1.4 L'après-cancer

Dans plusieurs maladies cancéreuses, l'efficacité du traitement d'attaque et l'utilisation de traitement d'entretien ont permis d'allonger la durée de survie sans progression (SSP) de plusieurs mois ou de plusieurs années, débouchant parfois sur une authentique guérison et le décès par une autre cause mais le plus souvent sur une situation plus ambiguë d'une maladie certes contrôlée voire asymptomatique mais dont la rechute est inéluctable. Dans cette perspective, il est légitime de considérer le cancer, et notamment dans la phase de « l'après-cancer », comme une maladie chronique. A ce titre, le cancer représenterait déjà 20% des maladies chroniques. Cette phase du parcours de soins du patient n'est pas nécessairement une période dépourvue de difficultés. Des événements dits « physiques » menacent : séquelles des traitements, effets secondaires retardés, survenue de certaines comorbidités ou de seconds cancers. Toutefois, les manifestations les plus problématiques de l'après-cancer sont d'ordre psychologique (ex : l'anxiété et la dépression) ou sociales (ex : les difficultés du retour au travail) et le plus souvent mixtes.

L'après cancer pose avec acuité le problème du lien humain et fonctionnel entre le patient et l'unité de soins. A côté de consultations réalisées « à la demande » sur la base de plaintes diverses de nature psychologique ou somatique, le suivi consiste traditionnellement en des consultations systématiques espacées (généralement de 3 à 12 mois) auprès de l'oncologue. La consultation de suivi représente encore aujourd'hui le standard de prise en charge. Ces consultations impliquent un examen clinique, un bilan biologique et le cas échéant une imagerie. Il existe à ce sujet des recommandations des sociétés savantes plus ou moins précises proposant rythmes et contenus.

Toutefois, l'expérience montre que les modalités de suivi sont très variables d'un centre à l'autre et pour l'essentiel, fonction de la pathologie, de la demande du patient (variable en fonction du profil psychologique et du niveau éducatif), de la distance avec le domicile, de l'âge et des comorbidités, des éventuelles contraintes protocolaires si le malade participe à une étude, de l'effectif médical consacré à cette activité et, faut-il l'avouer, de l'engagement personnel du médecin vis-à-vis du malade, des proches ou même de la pathologie. Le suivi serait donc entaché d'une certaine dose de subjectivité. Une illustration saisissante du manque de consensus et de rationalité dans le suivi systématique est fournie par l'étude de Donnelly et al, basée sur un questionnaire adressé à 562 oncologues en charge du suivi de cancers du sein. Moins de 10% appliquent les recommandations officielles ; le suivi médian est supérieur de 2 ans par rapport aux recommandations et les facteurs associés à un suivi « raccourci » sont, entre autres, le volume d'activité du centre et l'âge avancé de la malade (5).

La consultation de suivi est d'autant plus problématique qu'elle est confrontée à des difficultés de nature aussi diverse qu'une limitation physique, des comorbidités souvent éloignées de la compétence de l'oncologue, des désordres psychologiques ou simplement émotionnels, des problèmes professionnels, des difficultés de couple, de troubles de la sexualité, et bien d'autres, et autant de paramètres qui conditionnent pourtant largement la qualité de vie. L'oncologue n'est pas forcément formé à faire face à chacune de ces difficultés.

Même sous le seul angle de la maladie cancéreuse, la nécessité et l'intérêt du suivi systématique font débat. Pour certains oncologues, le suivi systématique planifié est inutile, contre-productif, coûteux, et source de désorganisation des filières de soins aux dépens des malades symptomatiques. Par exemple, pour les lymphomes, le diagnostic de rechute est rarement porté sur des malades asymptomatiques (absence de plaintes, examen clinique négatif). Le diagnostic de rechute d'un LBDGC est porté dans 86% chez des malades symptomatiques. Dans cette même étude, le scanner systématique a contribué au diagnostic de rechute asymptomatique dans seulement 5,7% de rechute, une contribution considérée alors comme négligeable (6).

Ainsi, dans les lymphomes agressifs, il vient d'être montré que les patients qui, à 24 mois, n'ont pas présenté d'événement (EFS24) ont très peu de chance de rechuter mais vont être progressivement exposés à des pathologies associées (7). Au total, pour les lymphomes, il n'est pas évident que le suivi systématique en milieu spécialisé et encore moins l'imagerie dite de surveillance, apportent une contribution significative à la sécurité des soins.

Dans les leucémies aiguës, la situation est différente dans la mesure où au moins la moitié des rechutes sont détectées par la biologie chez des malades asymptomatiques (8). La détection précoce d'anomalies sanguines peut avoir des implications significatives dans certaines situations (confirmation par le myélogramme, analyses moléculaires, vérification du liquide céphalo-rachidien le cas échéant, reprise éventuelle d'un traitement ...). Ce constat ne signifie pas forcément que la consultation systématique auprès du spécialiste soit la modalité la plus productive.

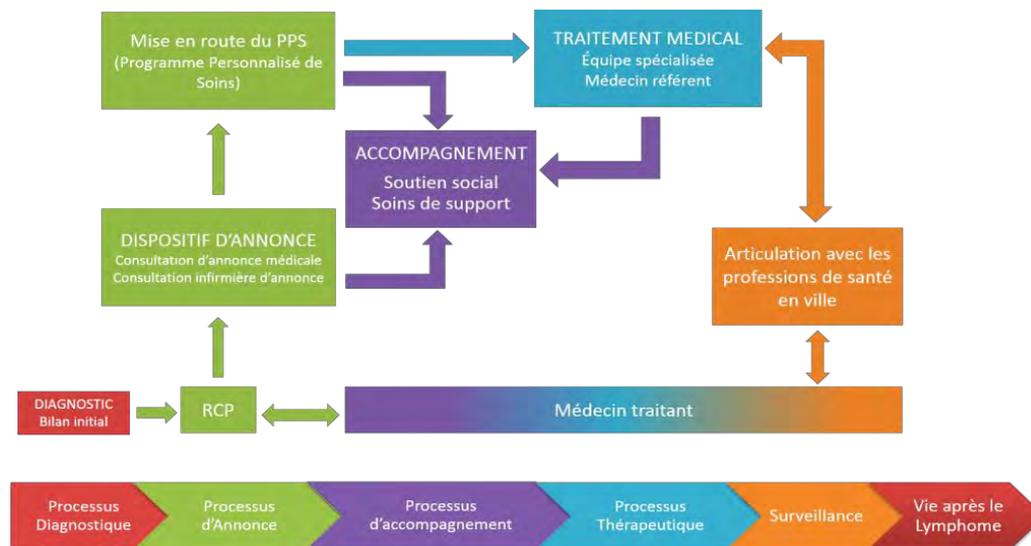
Une des questions les plus centrales du suivi dans l'après-cancer est de définir la place respective du médecin généraliste et de l'oncologue. Suite au deuxième plan cancer, une étude a été réalisée chez 31 médecins généralistes. Les principales problématiques sont d'ordre médical : 71% en lien avec les toxicités ou les séquelles des traitements et 45% sont d'ordre psychologique : dépression, angoisse, anxiété. En théorie, le suivi des patients s'établit sur la base d'une collaboration cordiale et équilibrée entre d'une part le médecin généraliste et d'autre part l'oncologue mais aussi d'autres spécialistes susceptibles d'intervenir en fonction des complications éventuelles. Ce modèle de soins partagés est remis en cause pour de multiples raisons qui tiennent aux insuffisances des deux filières. Il existe un ressenti négatif de la part du médecin généraliste avec un sentiment de frustration

selon une enquête récente américaine (9). En effet, les médecins généralistes rapportent de ne plus pouvoir suivre leur patient car « détournés » dans la filière oncologique. Ils expriment également leur déception de ne pas être consulté pour les décisions ni de pouvoir accéder facilement à l'oncologue référent.

Il est donc nécessaire de réorganiser le système de suivi au travers du lien ville-hôpital pour cette nouvelle phase de « l'après-cancer ».

C'est pourquoi le projet AMA initialement mis en place pour la phase active du traitement s'est étendu au champ de « l'après-cancer » avec le projet AMA-AC. En effet, l'introduction de l'infirmière de coordination dans la gestion du suivi a considérablement facilité la communication entre le médecin généraliste et l'oncologue. Nous reviendrons en détails sur ce dispositif dans le paragraphe suivant.

Pour conclure cette deuxième partie, la **Figure 2** suivante résume cette deuxième partie sur le parcours de soins du malade en oncologie et hématologie.



**Figure 2: Exemple d'un parcours de soin en onco-hématologie**

## 2.2 Concept de « Patient Navigator » :

### 2.2.1 Historique

En 1989, Harold Freeman, oncologue au Centre Hospitalier d'Harlem à New York a rapporté une expérience originale à partir de sa patientèle prise en charge pour un cancer du sein entre 1964 et 1986. Sur ces 606 patientes (94% d'origine noire), presque toutes avaient un statut socio-économique faible, près de 50% étaient sans couverture médicale. Environ 50% des femmes avaient un cancer de stade avancé (III-IV), seulement 6% un cancer du sein précoce (stade I). La survie de ces patientes était particulièrement médiocre (39% à 5

ans). (10). Ces données très décevantes s'intégraient dans un contexte sanitaire effroyable puisque la survie à cette époque était similaire à celle du Bangladesh comme rapporté par Harold Freeman lui-même dans un article publié à cette époque dans le New England Journal of Medicine avec le retentissement que l'on devine (11).

En 1989, la Société Américaine du Cancer a tenu une conférence nationale dans le but de comprendre ces résultats décevants en termes de survie des patients précaires atteints de cancer et d'édicter des recommandations pour améliorer leur prise en charge. Le « rapport national du cancer chez les gens précaires » a été depuis publié (12). Ce dernier a montré que :

- Ces patients précaires étaient confrontés à des obstacles majeurs pour accéder aux soins en termes de compréhension des convocations, transport, support financier. La prise en charge thérapeutique en était retardée ce d'autant que la disponibilité nécessaire était réduite par les exigences professionnelles, elles-mêmes contraintes par le faible revenu.
- La situation psychologique dominée par le fatalisme réduisait plus encore la motivation d'être traité.
- Les programmes d'éducation sur le cancer étaient souvent inefficaces et de fait peu adaptés à cette population handicapée par des difficultés linguistiques et un faible niveau culturel.
- Surtout un délai inacceptable de prise en charge thérapeutique : plus de 50% des patientes diagnostiquées attendent plus de 3 mois le début du traitement (contre 34 jours en France pour un cancer du sein (13)).

De ces constatations, est né le concept du Patient Navigator (PN). Dans les années 90, Freeman fut alors le premier à concevoir un programme d'accompagnement visant à raccourcir le délai de prise en charge thérapeutique en aidant ces patientes dans le cheminement complexe de la phase initiale.

Le PN a été défini initialement comme une relation entre un « navigateur laïc » et un patient. Ce n'était pas nécessairement un professionnel de santé mais ce navigateur était formé pour fournir une éducation et un soutien au patient.

Dans la 1<sup>ère</sup> étude du Dr Freeman, 236 patientes avec un dépistage positif de cancer du sein ont été incluses. Quatre-vingt-sept pour cent des patientes « naviguées » ont pu bénéficier d'une biopsie et donc d'un diagnostic définitif de cancer à 1 an versus 56% des patients dans le bras contrôle (14). Entre 1995 et 2000, à Harlem, ce même programme a permis, de façon significative, d'augmenter le nombre de diagnostic au stade précoce (6% versus 41%) et d'augmenter le taux de survie à 5 ans (39% versus 70%)(15).

## 2.2.2 Développement du concept de Patient Navigator

### 2.2.2.1 Patient Navigator et cancer

Le PN facilite la compréhension du diagnostic et par là même son acceptation. Le PN améliore l'adhésion aux soins. Grâce à l'aide dans les démarches administratives, au soutien dans le domaine émotionnel (encouragement, écoute attentive, réconfort), et les conseils prodigués, les navigateurs peuvent réduire les difficultés d'une prise en charge complexe.

Aux Etats-Unis, au cours des années 2000, les gouvernements fédéraux successifs ont encouragé les programmes de PN. Plusieurs tutelles ont alors soutenu l'évaluation de ces programmes.

Ainsi, en 2005, le National Cancer Institute (NCI) créa le Patient Navigator Research Program (PNRP) avec un essai multicentrique (9 sites) sur 5 ans, visant à mesurer l'impact des programmes de navigation contre des groupes témoins. Nous reviendrons sur ces résultats.

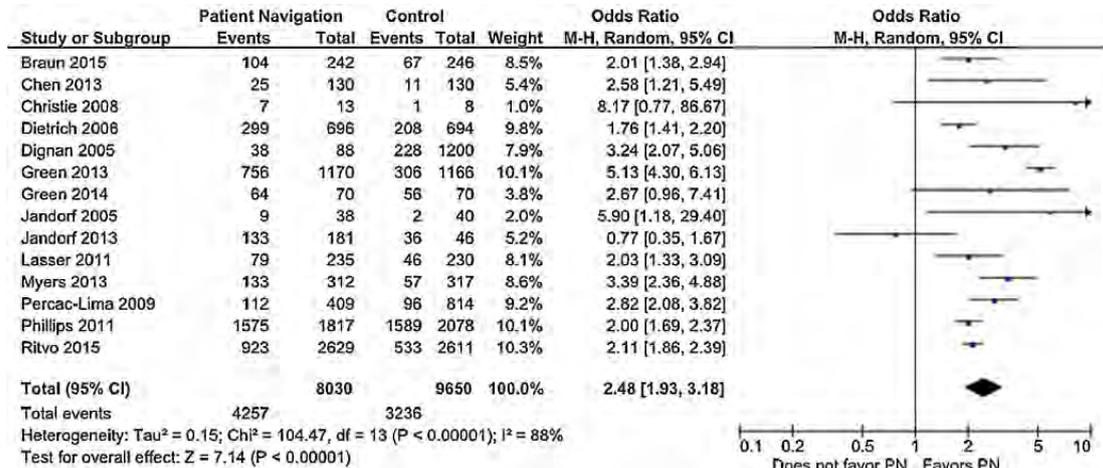
#### 2.2.2.1.1 ***Patient Navigator et dépistage***

Dans une méta-analyse réalisée en 2011 par Paskett et al, l'auteur rapporte que six études ont clairement montré une augmentation significative des taux de dépistage, tous cancers confondus (sein, colorectal, prostate, col utérin) dans les groupes « navigués ». Par exemple, une étude a rapporté un taux annuel de réalisation de mammographie de 55% pour le groupe intervention (PN), contre 1,5% pour le groupe témoin dans les populations défavorisées sur le critère ethnique (45% d'hispaniques, 34% d'amérindiens, 9% d'afro-américains) (16).

Une autre étude randomisée de cette méta-analyse, consacrée au dépistage du cancer colorectal montre un taux de dépistage de ce cancer de 27% pour le groupe intervention contre 12% pour le groupe témoin, la différence étant largement significative ( $p < 0,001$ ) (16). Dans cette étude, la navigation était réalisée par téléphone.

Dans une autre méta-analyse de 2016, Ali Faisal et al confirment l'intérêt du PN dans différents types de dépistage : mammographies, frottis cervico-utérins, coloscopies, tests de sang occulte fécal etc...) (17). Dans ces études, le PN présentait plusieurs formes : entretiens individuels en face à face, courrier et surtout le téléphone. Il ressort de cette expérience que l'appel téléphonique aux patients était le moyen privilégié de communication, d'éducation et

/ ou de soutien. L'analyse poolée de ces études a révélé que les patients avec PN étaient nettement plus susceptibles d'accéder au dépistage (odds ratio [OR] 2,48, IC95% [CI], 1,93-3,18,  $p < 0,0001$ ) **Figure 3**.



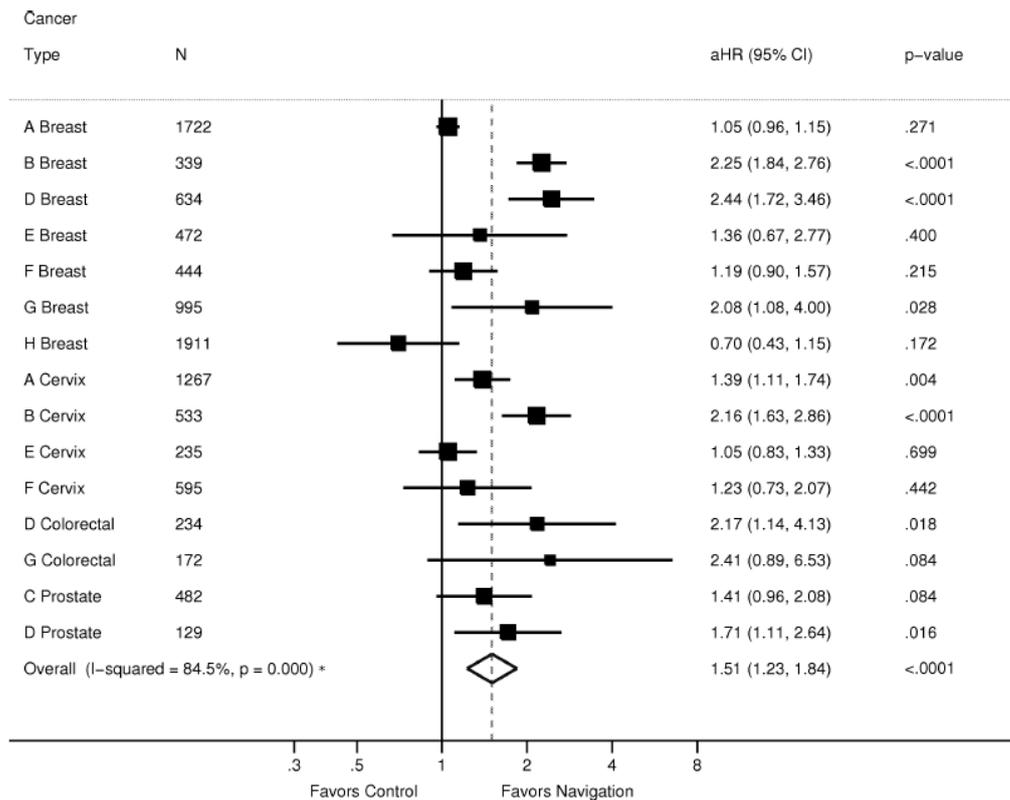
**Figure 3: Forest Plot représentant les proportions de dépistage (OR) avec ou sans PN dans toutes les études.**

Le PN a eu donc un impact favorable sur le dépistage du cancer. Il est important de souligner que, dans ces études, le PN était réalisés soit avec des bénévoles, soit avec des professionnels de santé.

#### 2.2.2.1.2 Patient Navigator et aide au diagnostic

Dans le cadre du PNRP, le PN avait deux objectifs principaux : 1) améliorer le délai entre le dépistage et le diagnostic définitif de cancer, 2) améliorer le délai entre le diagnostic et l'initiation du traitement (18). Chaque centre s'est concentré sur différents cancers, majoritairement sur les cancers du sein mais aussi sur le cancer colorectal, de la prostate et du col utérin. Dix mille cinq cent vingt et un patients avec un test de dépistage positif ont été inclus. La population incluse était majoritairement féminine (80% de femmes) avec une forte prévalence de cancer du sein et du col utérin.

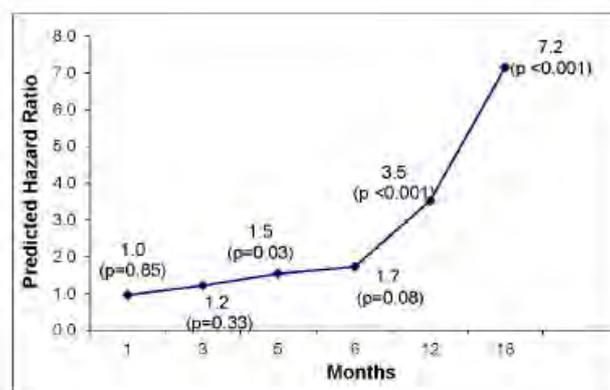
Le critère de jugement principal était de mesurer le délai entre dépistage et diagnostic définitif. De façon significative, il existe un bénéfice du PN pour réduire le délai entre le dépistage et le diagnostic à partir du 91<sup>ème</sup> jour post-dépistage avec un hazard ratio ajusté de 1.51 (95% CI = 1.23 to 1.84 ;  $p < 0,001$ ), **Figure 4**. Le bénéfice du PN n'est, en revanche pas visible dans les 90 premiers jours.



**Figure 4 : Forest Plot, Méta-analyse de l'impact de la navigation du patient sur la résolution du diagnostic après une anomalie de dépistage du cancer de 91 à 365 jours : Programme de recherche sur la navigation des patients**

L'absence de bénéfice du PN avant 90 jours peut s'expliquer par le temps requis pour mettre en relation le « navigateur » et le patient. En effet, il est noté que 13% des participants ayant un dépistage de cancer du sein positif n'ont pu être contacté par leur « Navigateur » avant 60 jours. Ce manque de bénéfice peut également refléter le fait que certains patients ont été en mesure de surmonter les obstacles sans « navigateur ».

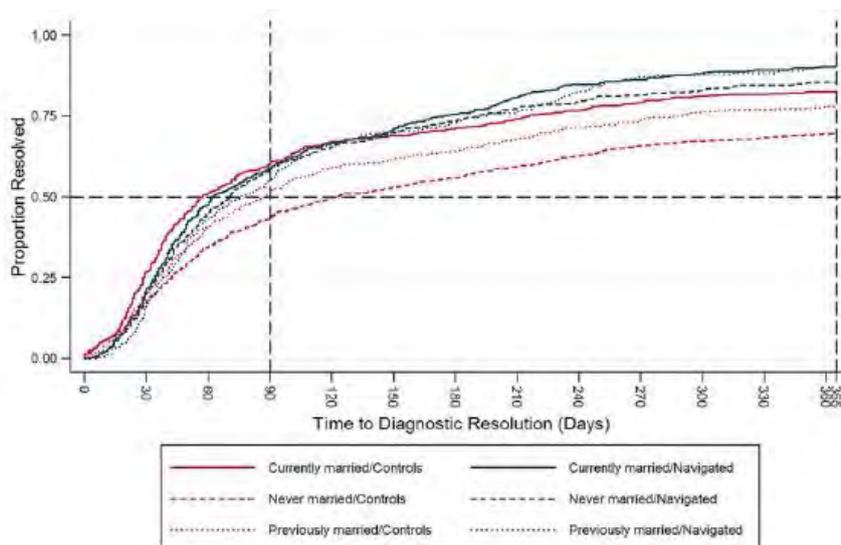
Hors PNRP, Lee et al en 2013, constate lui aussi que le bénéfice du PN apparait dans les 4,7 mois ( $p < 0,05$ ) après un dépistage positif de cancer, **Figure 5** (19).



**Figure 5 : Hazard Ratio prédictif pour le PN à travers le temps (mois) et la valeur p.**

Au total, il apparait que le PN impacte une sous population dans laquelle le retard de prise en charge diagnostique reste une priorité. Cette population pourrait présenter des critères sociodémographiques particuliers.

Rodday et al, en 2015 montre que le statut marital (vivre seul) est un facteur péjoratif de retard de prise en charge diagnostique. Le PN tend à améliorer la prise en charge dans cette population sans significativité dans cette étude, **Figure 6**. Malgré le PN, à un an, 25 à 30 % des patients sont toujours en difficultés (20).



**Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier. Impact du PN et du statut marital sur le délai de résolution du diagnostic après un dépistage anormal de cancer.**

#### 2.2.2.1.1 Patient Navigator et aide à la prise en charge au-delà du diagnostic

Dans le cadre du PNRP, le PN semble raccourcir le délai entre le diagnostic et la prise en charge thérapeutique. Ainsi, Freund et al montrent dans une cohorte de cancers du sein, du col de l’utérus, de la prostate et colorectal, un impact positif du PN sur le délai entre le diagnostic et la mise en route du traitement. Cet effet bénéfique n’est retrouvé qu’à partir du 91<sup>ème</sup> jour de la prise en charge globale avec un hazard ratio ajusté de 1.43, 95% IC = 1.10 to 1.86 ( $p < .007$ ) (18) **Tableau 1**.

| Outcome          | Days 0–90 adjusted HR (95% CI) | Days 91–365 adjusted HR (95% CI) |
|------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Diagnostic phase | 1.14 (0.96 to 1.35)            | 1.51 (1.23 to 1.84)              |
| Treatment phase  | 0.85 (0.7 to 1.01)             | 1.43 (1.10 to 1.86)              |

\* CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

**Tableau 1 : Hazards ratios ajustés pour la phase diagnostique et la phase de traitement du PNRP.**

Hors PNRP, Dudley et al, en 2012 ont constaté que, globalement, la navigation diminuait le délai entre le diagnostic et l'initiation du traitement du cancer du sein de 27 jours en moyenne : groupe contrôle 74,0 jours contre 56,8 dans le groupe navigué ( $p = 0,042$ ). La stratification selon l'origine ethnique révélait toutefois une diminution de ce délai bien plus prononcée parmi les femmes hispaniques de 56 vs 81 jours, HR = 1.45 [1.09-1.67] ( $p = 0,02$ ), pour le groupe navigué versus le groupe témoin, respectivement (21). Il existe donc un impact du PN sur le délai de l'initiation du traitement. Le PN a surtout un impact dans les minorités raciales/ ethniques soutenant l'hypothèse qu'avec la navigation, ces différences s'atténuent.

Des études ont montré que le retard d'initiation de traitement du cancer du sein peut entraîner une diminution significative des taux de survie (22). Ce retard tend à se manifester plus souvent chez les femmes au statut socioéconomique défavorisé et appartenant à des minorités ethniques. Ces disparités se manifestent par des taux de survie plus faibles, conséquence d'une série de circonstances : marginalisation, manque d'assurance médicale, incapacité d'accéder et d'utiliser les ressources médicales, réduction de l'offre de soin, niveau culturel.

#### 2.2.2.1 Patient Navigator et maladies chroniques

Depuis 25 ans, les interventions de PN ont été intégrées dans la recherche et dans la pratique courante. Majoritairement, le PN est dédié aux patients porteurs de cancer. Toutefois, le PN a également été développé dans les pathologies chroniques comme le VIH, les maladies cardiovasculaires, le diabète, et la transplantation rénale.

##### **2.2.2.1.1 VIH**

Aux Etats-Unis, 92% des personnes VIH positif recevant des soins médicaux liés au VIH prennent des médicaments antirétroviraux (ARV) et 76% d'entre eux présentent une charge virale indétectable. Les individus non engagés dans des soins et ceux avec une virémie persistante sont estimés à 67% de toutes les nouvelles infections par le VIH (23). Par conséquent, les interventions visant à améliorer l'engagement dans les soins et l'éradication du virus sont des stratégies importantes de santé publique et sont essentielles pour réduire la transmission du VIH. Les études montrent que cet engagement, y compris le lien avec les services médicaux spécifiques au VIH après le diagnostic, le maintien dans les soins (c.-à-d. une fréquentation constante aux consultations) et l'accès rapide aux soins sont associés à une réduction de la morbidité et de la mortalité chez les personnes infectées et à la réduction de la transmission du VIH. Le maintien dans les soins est un facteur prédictif indépendant de mortalité (24). En dépit d'une augmentation d'accès à l'assurance maladie, de la disponibilité de soins médicaux à bas coût ou gratuit par le biais de fonds fédéraux tels que le programme Ryan White pour le VIH / SIDA, les limites aux soins persistent.

Bradford a décrit en 2007 les résultats des interventions de PN sur 4 sites aux USA (Boston, Washington, Seattle, Portland), réalisées dans le but d'améliorer l'accès aux soins et leur pérennité pour les patients infectés par le VIH (25). Ces interventions consistaient à la coordination des différents rendez-vous médicaux et des entretiens motivationnels pour l'observance au traitement. Quatre cent trente-sept patients ont été inclus dans un programme d'intervention contre 696 dans le groupe témoin. La majorité de la population était des hommes issus de minorités ethniques et de niveau éducatif faible. Bien que 88% aient reçu des soins médicaux primaires liés VIH au cours des 6 derniers mois, 37% ont déclaré au moins une consultation manquée. Seulement 64% avaient bénéficié du nombre optimal de deux visites ou plus dans les 6 mois précédant l'inscription. Plus de la moitié ont signalé au moins une limitation à la prise du traitement. Ces limitations étaient réparties en 3 catégories : structurelle (disponibilité, moyen de transport, savoir s'organiser), financière (couverture sociale, niveau de remboursement, aide d'état) et personnelle (acceptabilité, langue et culture, niveau d'éducation). Les patients ayant un programme de PN augmentaient de 41% leur chance d'avoir une charge virale indétectable pendant la période d'étude et de 32% de chance d'avoir le nombre de consultations optimales à 12 mois.

A contrario, toutes les études ne retrouvent pas des résultats en faveur du PN, c'est le cas de l'étude de Mestch publiée en 2016 (26). Le but était d'évaluer l'effet d'une intervention de PN avec ou sans incitations financières pour améliorer l'éradication virale chez les patients présentant des charges virales VIH-1 élevées et de diminuer la toxicomanie intraveineuse source de transmission du virus. De juillet 2012 à janvier 2014, 801 patients atteints d'une infection par le VIH et toxicomanes provenant de 11 hôpitaux aux États-Unis ont été randomisés pour recevoir un PN seul (n = 266), un PN plus les incitations financières (n = 271) ou le standard de soin (n = 264). L'objectif principal était la négativation de la charge virale. Sur 801 patients randomisés, 70% étaient des hommes (âge moyen : 44,6 ans). Il n'y avait aucune différence dans les taux de négativation de la charge virale chez les 3 groupes à 12 mois. En effet, 34,1% du groupe standard de soins ont présenté une réponse satisfaisante au traitement comparativement à 35,7% dans le PN seul, la différence n'étant pas significative. Leur étude est donc restée négative. Il est possible que le manque d'intervention sur le sevrage des addictions en particulier la toxicomanie intraveineuse affecte les résultats de l'étude. En effet, l'addiction représente un facteur de risque connu de mauvaise observance. Le sevrage associé au traitement antiviral a été faible chez tous les groupes même si dans les groupes de PN, les patients ont été incités à se sevrer.

#### 2.2.2.1.2 **Maladie Cardio-vasculaire**

La maladie cardio-vasculaire (MCV) comme entité, est la principale cause de morbi-mortalité dans le monde entier. Plusieurs phases de la prise en charge de la MCV peuvent être ciblées par le PN en particulier la phase de réhabilitation.

Après la phase aiguë, post-intervention cardiovasculaire ou post- infarctus du myocarde vient le temps de la réadaptation. La réhabilitation cardiaque en ambulatoire permet de réduire efficacement les risques de complications de la MCV et d'améliorer la qualité de vie chez les survivants d'un événement et/ou d'une procédure cardiaque. Cependant, le taux de participation à des programmes de réhabilitation est bas. La plus grande étude sur l'utilisation de ces programmes à ce jour, a rapporté un taux de participation moyen de 18,7 % (27) aux Etats-Unis. Ce résultat est déconcertant étant donné que les services de réadaptation sont recommandés en pratique clinique après un événement cardiaque.

Une étude publiée en 2013 avait pour objectif d'évaluer si le PN permettait d'obtenir des taux significativement plus élevés d'admission en rééducation par rapport aux soins habituels (28). Cent quatre-vingt-un patients ont été inclus entre 2009 et 2011. Les patients ont été randomisés soit dans le groupe PN (n=89) soit dans le groupe soins standards (n=89). Le PN consistait à délivrer l'information sur la réadaptation cardiaque avant la sortie de l'hôpital, de renvoyer ces informations par mail dans la semaine suivant la sortie, d'appeler le patient dans les 10 jours afin de redonner l'information et de faciliter les contacts avec les services de rééducation choisis par le patient. Sur les 178 participants à l'étude, 21 des 89 patients (23,6%) randomisés dans le groupe PN et 6 des 89 (6,7%) dans le groupe soins standards se sont inscrits dans un programme de réhabilitation (P = 0,003) montrant un impact favorable du PN sur cette phase de la prise en charge de la MCV.

#### 2.2.2.1.3 *Diabète*

Peu d'études ont été réalisées mais le diabète reste une cible pour le PN. Les jeunes patients atteints de diabète de type 1 sont une population vulnérable avec une importante morbi-mortalité particulièrement au moment de la transition des services de pédiatrie aux services adultes. Ils requièrent donc une prise en charge unique et appropriée à leur âge.

En Aout 2012, les autorités de santé de Winnipeg au Canada ont initié le projet Maestro. Ce projet PN était destiné à aider les jeunes adultes atteints d'un diabète de type 1 et leur famille pour comprendre le système de soin adulte. Ils ont identifié deux groupes : les plus âgés au nombre de 101 (19-25ans) déjà dans le système de soins adulte mais inclus dans le projet à partir de 2002 ; et le groupe jeune au nombre de 64 (18 ans) qui ont eu d'emblée le PN lors de la transition pédiatrie-adulte. Le PN a aidé le groupe plus âgé à reprendre le lien avec les médecins et l'éducation thérapeutique. Ainsi, dans l'année précédant l'inclusion dans le projet, 60% seulement avaient vu le médecin, le PN a permis d'augmenter ce taux à 75% (p<0,001). De même, pour l'éducation thérapeutique où les taux ont augmenté de 25% à 41% mais de façon non significative. Pour le groupe Jeune, le PN favorise le suivi médical mais n'interfère pas avec l'adhésion à l'éducation thérapeutique. Les limites ont, quant à elles, été identifiées comme le manque de temps, la difficulté d'avoir un rendez-vous et la connaissance d'un interlocuteur, la difficulté d'établir une nouvelle relation de confiance

avec son médecin et l'équipe, le sentiment d'être perdu dans le système de soin, le sentiment du manque de valeur et de nécessité du suivi (29).

#### 2.2.2.1.4 *Insuffisance rénale et transplantation*

La reconnaissance, le soin et l'éducation des patients souffrant de maladie rénale chronique (MRC) sont des problèmes de santé publique. Aux Etats-Unis, il est estimé que plus de 26 millions d'habitants présentent une MRC. L'information au grand public comme aux patients sur ces maladies est extrêmement faible et connaissant les disparités en santé aux USA, il est nécessaire de développer des programmes dont le PN pour améliorer la prise en charge.

La MRC peut aboutir à la dialyse et se pose alors la question d'une transplantation rénale. Arriver à une transplantation rénale nécessite que les patients complètent une série d'étapes. Une équipe américaine a émis l'hypothèse que la transplantation rénale était une cible adéquate pour un programme de PN. Cette équipe a eu l'originalité d'utiliser des transplantés rénaux comme navigateurs (30). Cent soixante-six patients ont été recrutés dans 23 centres de dialyse de l'Ohio, entre Janvier et Août 2009 et suivis jusqu'en Février 2011. Quatre-vingt-douze patients étaient dans le groupe avec PN et 75 ont reçu les soins usuels. L'objectif principal de cette étude randomisée était le nombre d'étapes du processus de transplantation passé avec succès. Le groupe avec PN, passait deux fois plus d'étapes que le groupe sans PN (3,5 vs 1,6 étapes, IC de 95%, 1,3-2,5 étapes,  $p < 0,001$ ). Les effets du PN se sont également retrouvés dans les sous-groupes selon le sexe et l'ethnie.

Par contre, l'impact du PN sur le taux de transplantation rénale reste à déterminer.

#### 2.2.2.2 *Du Patient Navigator au Nurse Navigator*

##### 2.2.2.2.1 *Historique*

Les PN ont fait appel initialement aux navigateurs « laïcs ». Toutefois, la complexification des thématiques a encouragé l'implication croissante de professionnels de santé et en particulier d'infirmières spécialisées. Ce constat a fondé le concept de Nurse Navigator (NN)

Même si les contours de la fonction de NN restent flous, on peut avec Cantril envisager la fonction NN comme une démarche d'accompagnement à distance des patients engagés dans le parcours de soin (31).

Aux Etats Unis, la fonction NN a suscité la création de 2 associations d'infirmières : la Coalition Nationale des Nurses Navigator en Oncologie (NCONN) en 2009, l'Académie Américaine des Nurses Navigator en Oncologie en 2010.

L'académie des Nurses Navigator en Oncologie a défini le navigateur comme « un professionnel de la santé dont l'expertise clinique et la formation guident les patients à

prendre des décisions éclairées, en collaborant dans un esprit multidisciplinaire pour améliorer le dépistage, le diagnostic, le traitement et les soins de support dans le continuum de soin lié au cancer ».

L'évolution et l'émergence des processus de navigation et le rôle du navigateur infirmier reflètent les dérogations aux limites traditionnelles des fonctions infirmières. Le navigateur infirmier en oncologie est l'un des rares rôles infirmiers dans lequel une infirmière professionnelle individuelle est responsable et investie dans la prestation de soins axés sur le patient tout au long d'un parcours de soins d'une maladie (32).

En 2009, la Coalition Nationale des Nurse Navigator en oncologie a été la première organisation à définir les compétences de base pour la navigation. Le rapport vise à définir le rôle et les compétences requises de l'infirmière de navigation en oncologie, à fournir des informations sur le développement des programmes, d'informer le public et de soutenir le développement professionnel des NN. La dernière version a été publiée en 2017 (33).

Les compétences des NN sont ainsi résumées dans le **Tableau 2** (34).

| <b>Taches</b>  | <b>Connaissances</b>  | <b>Compétences</b>  |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>-Fournir un soutien émotionnel et éducatif aux patients</li> <li>-Pratique selon les normes professionnelles et juridiques</li> <li>-Défendre l'intérêt du patient</li> <li>-Respecter les principes éthiques dans la pratique</li> <li>-Orienter les patients dans le système de soins en cancérologie</li> <li>-Poursuivre les possibilités de formation continue liées à l'oncologie et à la navigation</li> <li>-Collaborer avec les médecins et le personnel soignant</li> <li>-Aider les patients à prendre des décisions éclairées</li> <li>-Fournir une éducation pour faire face au diagnostic</li> <li>-Identifier le patient avec un nouveau diagnostic de cancer</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Confidentialité</li> <li>-Gestion des symptômes</li> <li>-Principes éthiques</li> <li>-Qualité de vie</li> <li>-But du traitement</li> <li>-Options thérapeutiques</li> <li>-Guide de pratique fondé sur la preuve</li> <li>-Champ d'application professionnel</li> <li>-Directives juridiques et professionnelles</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Communication</li> <li>-Résolution de problème</li> <li>-Pensée critique</li> <li>-Multitâche</li> <li>-Collaboration</li> <li>-Gestion du temps</li> </ul> |

**Tableau 2 : Taches, connaissances et compétences des NN selon le CNONN.**

Le **Tableau 3** résume les différentes étapes dans le développement du Nurse Navigator.

| <b>Année</b> | <b>Etapes</b>  |
|--------------|--|
| <b>1971</b>  | Le président Richard Nixon signe la Loi nationale sur le cancer et déclare la "Guerre contre le cancer".   |
| <b>1983</b>  | L'Administration du financement des soins de santé (HCFA, maintenant les Centre pour Medicare et Medicaid) met en œuvre des groupes de diagnostic pour le système de paiement prospectif pour patients hospitalisés.   |
| <b>1986</b>  | Rapport spécial par la Société Américaine du Cancer pour les patients au statut socio-économique défavorisé.   |
| <b>1990</b>  | Premier programme de navigation lancé à Harlem Hospital, New York City.  |
| <b>2001</b>  | Rapport du président du Conseil sur le cancer du président, Harold P. Freeman.   |
| <b>2002</b>  | Le Centre national du cancer (NCI) met en œuvre un projet pilote visant à établir un programme de recherche sur la navigation des patients pour réduire les disparités en matière de santé du cancer (PNRP).   |
| <b>2005</b>  | Patient Navigator Outreach and Chronic Disease Act de 2005 signé comme loi par le président George W. Bush autorise les crédits pour établir un programme de subvention concurrentiel conçu pour aider les patients à accéder aux services de santé.   |
| <b>2008</b>  | La Coalition Nationale des Infirmières Navigateurs en Oncologie (NCONN) a été incorporé dans l'Institut de Patient Navigation de Harold P. Freeman; Premier cours de formation en navigation.  |
| <b>2010</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La Société des Infirmières en Oncologie (ONS) et l'Association Nationale des travailleurs sociaux ont trouvé une position commune sur le rôle de l'infirmière en oncologie et le Travailleur social en oncologie dans les programmes de PN.</li> <li>• L'ONS débute le travail sur les rôles et compétences requises</li> <li>• L'Affordable Care act (ACA) intègre le PN.</li> </ul> |
| <b>2012</b>  | L'ONS publie: étude sur la délimitation des rôles des infirmières et infirmiers en oncologie.  |

**Tableau 3 : Etapes dans l'émergence et l'évolution de la navigation des patients issus «Patient Navigation dans le cadre de soins en oncologie», par C. Cantril et P.J. Haylock, 2013 (31).**

#### **2.2.2.2 NN et Intervention téléphonique : appel sortant**

L'appel téléphonique de l'unité de soin vers le patient (appel sortant) ouvre une alternative, sinon pour remplacer l'appel rentrant, du moins pour le compléter, le rationaliser ou le sécuriser. La principale limite avancée consiste à souligner que l'information collectée est basée sur la perception des symptômes par le patient. Il existe ainsi un risque d'erreur dans l'interprétation des symptômes et donc dans la nature de l'intervention (35). De fait, en

cancérologie, ce risque est jugé suffisamment élevé pour faire en sorte que l'auto-déclaration d'effets indésirables par le patient ne soit pas jugée fiable. Cette position est critiquable du fait de l'exclusion du patient, et pour cette raison, par la suite, assouplie par l'introduction d'un certain degré d'auto-évaluation notamment pour la mesure de symptômes subjectifs tels que la qualité de vie (36).

En cancérologie, divers modèles ont été étudiés mais dans la majorité des cas, les interventions téléphoniques ont été réalisées par des infirmières spécialisées de niveau Master (37). Une récente étude randomisée n'a pas montré de bénéfice de l'intervention téléphonique par une NN sur le nombre d'effets secondaires chez des patients traités pour un cancer du sein, pulmonaire et colorectal (38). Mais, la qualité de vie et la satisfaction au regard des soins étaient améliorées. Une étude récente avec randomisation vient de montrer par rapport au groupe contrôle le bénéfice d'un support psychologique réalisé par téléphone au domicile des patientes traitées pour cancer du col utérin (39). L'intervention téléphonique s'est avérée d'autant plus populaire qu'elle a valorisé la fonction des infirmières spécialisées en cancérologie et particulièrement des infirmières dites « coordinatrices ». Initialement présentée sous le terme peu valorisant de « triage » (terme hérité de la phraséologie des call-center américains), l'intervention téléphonique s'est naturellement intégrée dans la fonction des infirmières coordinatrices (40). De fait, la faisabilité de l'intervention téléphonique par des infirmières spécialisées et sa valeur en tant qu'alternative au suivi classique ont été suggérées par de nombreux travaux, en particulier au Royaume-Uni et au Canada et ce, depuis plus d'une décennie (41) (42) (43). La notion que la gestion téléphonique par une infirmière spécialisée soit devenue une fonction spécifique est désormais reconnue (44).

Concernant la sécurité des soins, il convient de souligner que l'appel sortant est réalisé par un professionnel de santé et donc que les informations ainsi collectées ne se résument pas à une simple auto-évaluation mais une évaluation partagée entre le patient et l'appelant (ex : une infirmière coordinatrice). Cirillo et al montrent que l'infirmière est non seulement parfaitement apte à détecter les effets secondaires mais les détecte mieux que le médecin quand l'appréciation subjective joue un rôle important (constipation, mucite, signes de neuropathie) (45).

## SYNTHESE

Cette première partie sur le concept de PN/ NN fait poser plusieurs questions :

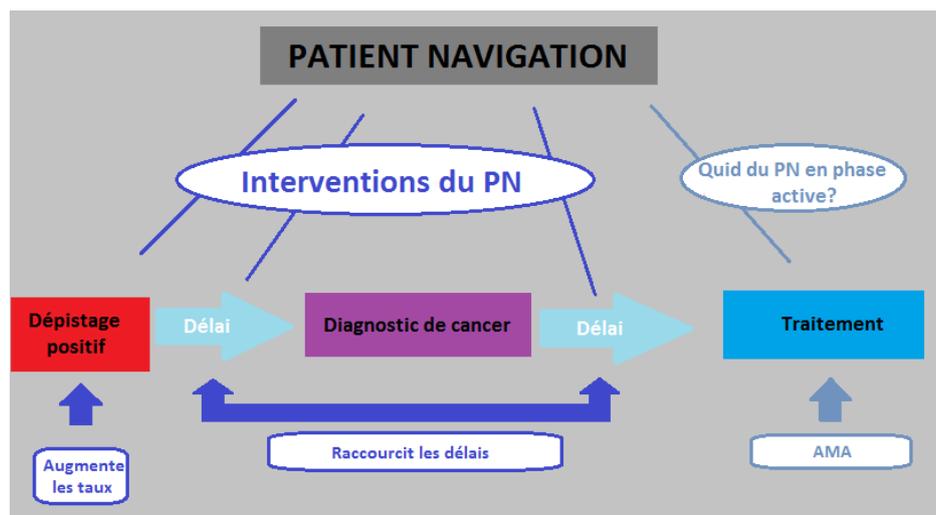
- **Quel modèle de PN en cancérologie ?**

Le PN augmente la performance du système de santé en accompagnant le patient au fil des étapes de son parcours de soins. Pourtant, si le bénéfice de ces interventions a été clair pour

le dépistage et pour la réduction des délais de prise en charge diagnostique et thérapeutique, l'impact du PN sur la phase active du traitement semble sous-étudié. L'originalité du dispositif AMA tient à ce constat. En effet, dans notre système de santé français, la phase diagnostique ne semble pas poser des difficultés de même amplitude qu'aux Etats-Unis. Par contre, la gestion de la phase active reste problématique, dans la mesure où les chimiothérapies génèrent un taux élevé de complications à domicile, en particulier de complications infectieuses. Dès 2006, nous avons fait l'hypothèse que l'application du concept de Patient Navigator à la phase active de traitement pourrait améliorer la sécurité et l'efficacité des soins.

Harold Freeman avait conclu le rapport sur le cancer en 2001 aux Etats-Unis en établissant le principe fondamental de la navigation, comme suit : « Aucune personne atteinte de cancer ne devrait être obligée de passer plus de temps à se battre dans le système de santé que de combattre sa maladie. »

La figure suivante **Figure 7** résume les types d'intervention où le Patient Navigation est efficace.



**Figure 7 : Modèle de Patient Navigation, les différentes cibles des interventions.**

- **Quels patients devraient être « navigués » ?**

Les programmes de PN pour les patients devraient être disponibles pour tous ceux qui rencontrent des difficultés dans le parcours de soins. Il est probable que le PN peut, dans une certaine mesure, bénéficier à tous les patients. Cependant, les études réalisées à ce jour suggèrent que la navigation est la plus efficace lorsqu'elle est appliquée aux patients les plus susceptibles de rencontrer des difficultés importantes comme l'isolement, les faibles revenus, le faible niveau éducatif, le statut marital, et la situation géographique.

Par exemple, en France, l'isolement et le statut marital nous semblent être des facteurs péjoratifs pour la prise en charge du cancer, plus que les faibles revenus. En effet, Le Guyader et al, en 2016 ont montré que de vivre seul (versus en couple) est un facteur associé à une moins bonne survie chez les patients atteints d'un LBDGC (46). En 2013, Aizer et al ont révélé que d'être célibataire était associé à un risque plus élevé de détection de cancer à un stade métastatique et d'être sous-traité. La survie était également moins bonne que ceux mariés ou en couple, tous cancers confondus (47).

## **2.3 Patient-Reported Outcomes**

### **2.3.1 Définition**

Au cours des deux dernières décennies, il est devenu courant dans les essais thérapeutiques d'utiliser des questionnaires pour recueillir les expériences des patients. Ainsi les PRO se sont initialement définis comme le recueil d'informations auto recensées par le patient qu'il fournit à l'unité de soins.

Les PRO portent sur :

- Les évènements physiques (ex : effets indésirables)
- La mesure de la qualité de vie
- Le statut psychologique (ex : mesure psychométrique)

Les PRO sont souvent utilisés pour appuyer les demandes d'approbation de produits pharmaceutiques. Désormais, la définition largement acceptée des PRO provient de la Food and Drug Administration (FDA) pour l'industrie. Elle définit un PRO comme « tout rapport sur l'état de santé d'un patient qui vient directement du patient lui-même, sans interprétation de sa réponse par un clinicien ou une autre personne ». Des directives réglementaires similaires ont été publiées par l'Agence européenne du médicament (EMA). C'est dans ce contexte que les PRO se sont développés et ces procédures font désormais l'objet de recommandations (48). Le succès de cette approche a bien sûr suscité d'autres applications et, de proche en proche, le concept de PRO s'est appliqué à la gestion globale des patients ambulatoires.

### **2.3.2 Applications en cancérologie**

#### **2.3.2.1 E-santé et nouvelles technologies**

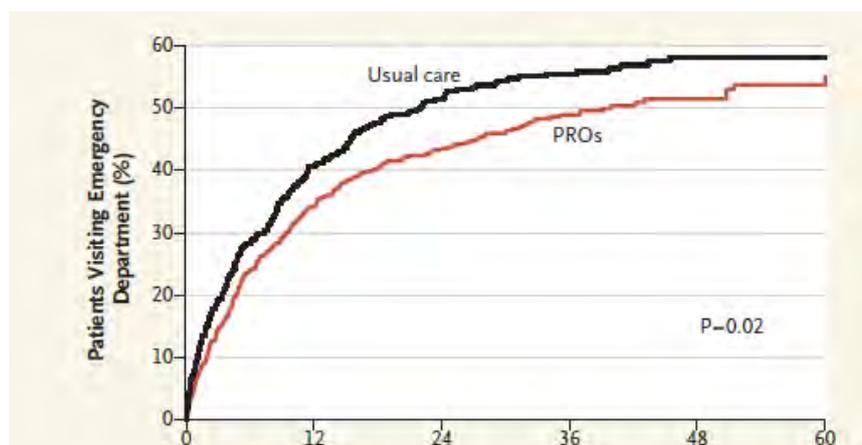
Le développement des nouvelles technologies de l'information (mail, tablette, smart phone) s'est introduit dans le domaine de la médecine pour favoriser l'information à destination du

patient et la relation soigné-soignant. Ce domaine est communément appelé « télémédecine » ou « e-santé ».

Pour pallier les limites de l'appel rentrant « classique », un certain nombre de procédures ont été testées. Par exemple, repenser l'appel rentrant en introduisant les nouvelles technologies : « appel rentrant numérique » dont la nature et l'appellation ne sont pas encore totalement définies : alerte, autoévaluation électronique, « patient report outcome ».

Les applications des nouvelles technologies (mail, tablette, smartphone) se sont également développées dans le contexte de la phase active de traitement, des soins palliatifs et plus rarement dans l'après cancer.

Appliquées à la surveillance de la phase active de traitement, l'utilisation en routine des PRO semble fiable : 86% des patients ont renseigné la version PRO du CTCAE, développée par Basch en 2014 (Common Terminology Criteria for Adverse Events), via tablette durant la phase active du traitement (49). Ce même auteur a montré une réduction du nombre de consultations aux urgences chez les patients atteints de cancers métastatiques, auto-déclarant leurs symptômes via tablette comparés au groupe de suivi standard (34% vs 41%;  $P=0.02$ ) (50), **Figure 8**. A l'ASCO 2017, Basch a actualisé les données de survie de cette population en montrant un bénéfice de survie de 5 mois supplémentaires pour les patients auto-déclarant la toxicité de leur traitement (31.2 vs. 26.0 mois,  $p = 0.03$ ) (51). Ces technologies apparaissent faisables et relativement sûres (52) (53). Elles semblent séduire les patients (54) (55) et le personnel soignant (54).



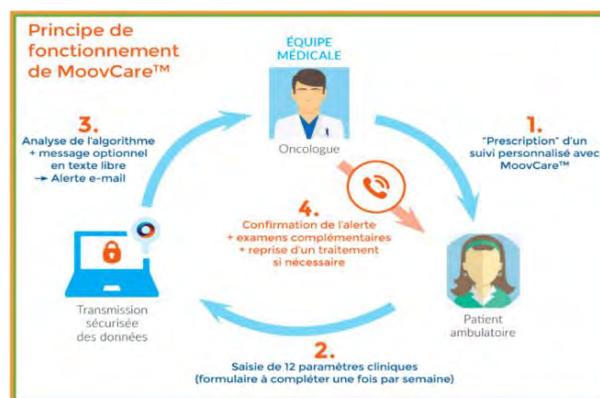
**Figure 8 : Incidence cumulative des consultations aux Urgences entre le groupe standard et le groupe expérimental.**

Néanmoins, l'apport réel en termes d'information, de communication, d'avantage sanitaire, de sécurité et de bénéfice économique reste à démontrer surtout en l'absence d'un contact

placé immédiatement en aval. Le potentiel des PRO « dans la vraie vie » n'a peut-être pas été complètement exploré, notamment si le PRO est couplé en aval par une intervention téléphonique spécifique.

Ce type de communication croisée a été appliqué avec un certain succès pour la prise en charge de la douleur dans les cancers. Par exemple, à l'Oncopôle de Toulouse, l'équipe de soins palliatifs a utilisé une application web destinée à l'auto-évaluation de la douleur dans les cancers. Cette auto-évaluation génère des alertes graduées. Elles permettent de prioriser les interventions téléphoniques. Cette application a permis d'optimiser la prise en charge du patient et le temps soignant (gain de temps, meilleure utilisation des ressources, optimisation des compétences) (56). Basée sur le même principe (auto-évaluation via application Web, alerte graduée et intervention téléphonique), l'application CHIMIO s'est développée à l'institut Curie à Paris et s'adresse aux patients sous chimiothérapie orale.

Appliquée à la phase de l'après-cancer, l'application MOOV CARE a été présentée à l'ASCO 2016. Son objectif était de détecter précocement la rechute de cancer pulmonaire. Un premier groupe procédait au suivi dit standard (rendez-vous réguliers avec l'oncologue et scanners). Le second utilisait en plus, chaque semaine l'application MOOV CARE et notifiait, via son ordinateur, tablette ou Smartphone, l'apparition de différents symptômes (fatigue, toux, essoufflement, douleur, perte d'appétit, fièvre...), autant de signes évocateurs d'une rechute, **Figure 9**. Les résultats ont montré une amélioration de la survie de 7 mois ( $p = 0,0014$ ) et un état général conservé au moment de la rechute (Performance Status 0-1 = 81,5% vs 35,3%) par rapport au groupe de suivi standard. Le traitement de seconde ligne est alors initié rapidement et dans de meilleures conditions (57). Cette application a été conçue « *Parce que si la maladie rechute, ce n'est pas forcément le jour du rendez-vous avec l'oncologue* ».



**Figure 9 : Principe de fonctionnement de l'application Moovcare**

En revanche, l'échange par courriel n'a reçu à ce jour que très peu d'attention alors que ce mode de communication est de plus en plus utilisé par les patients en dehors de leur

maladie. Le courriel présente une longue liste d'avantages dont la fiabilité d'émission et de réception, la concision du message, la possibilité pour le médecin de traiter la demande de façon différée (donc réfléchie), et la possibilité de réorienter la demande du patient (et/ou la réponse) vers d'autres acteurs (ex : travailleur social, secrétariat de consultation). Le courriel présente aussi des inconvénients : sauf procédure spéciale, le message transite via l'opérateur du patient (problème de confidentialité), personnalisation de l'adressage (problématique en cas d'absence du médecin), incertitude quant à la confidentialité de lecture de la réponse, l'appréhension du médecin d'être « submergé », mais surtout l'absence du contact humain que confère l'échange parlé. Il faut croire que les inconvénients dépassent les avantages car, en définitive, le courriel s'est moins développé que l'on aurait pu le prévoir dans la relation soigné-soignant.

Il convient de souligner que l'accès et surtout l'utilisation d'internet chez les malades oncologiques sont assez inégaux et par exemple négativement impactés par l'âge mais aussi le niveau socio-économique (58).

### 2.3.3 Perspectives

Pour des malades éduqués, habitués aux nouvelles technologies de communication, on peut imaginer une complémentarité entre une « communication statique » (ex : site dédié) fournissant des informations générales ou spécifiques, complétée par une rencontre physique, (facilitée par la première étape), suivie d'une intervention téléphonique (« communication dynamique sortante »), elle-même sécurisée par la possibilité d'émettre des alertes (« communication dynamique rentrante »). Il est très peu probable que les technologies de communication puissent effacer, peut-être même diminuer le besoin de lien humain direct (59). Le défi futur sera de concilier la dématérialisation liée à l'utilisation de ces technologies avec l'empathie que requiert l'exercice médical en onco-hématologie.

## 2.4 **Projet AMA**

### 2.4.1 Généralités

Nous avons vu précédemment que le Patient Navigator a permis d'améliorer la fluidité de la phase initiale du parcours de soins et de raccourcir significativement les délais de prise en charge diagnostique et thérapeutique. Si le Patient Navigator est aujourd'hui appliqué dans la plupart des grands centres américains (qui le plus souvent l'autofinancent), il reste limité à la prise en charge diagnostique et ne s'adresse ni à la phase active de traitement, ni à l'après-cancer. Depuis ses origines, le Patient Navigator fait appel à des bénévoles (souvent partageant la même ethnie) et seulement occasionnellement à des infirmières. Si l'objectif

initial du Patient Navigator (PN) était purement organisationnel, il s'est rapidement avéré que les échanges inévitables entre le patient et son soutien avaient pour conséquence une meilleure compréhension de la maladie et du traitement de la part du patient, une amélioration de la communication entre patients et soignants, conférant une certaine éducation et une responsabilisation du patient. Dans les sociétés européennes plus égalitaires, et par exemple, dans notre système de santé, la phase diagnostique ne semble pas poser des difficultés de même amplitude (même si de nombreuses questions restent sans réponse à commencer par le délai entre la première consultation et la date initiale de traitement hors cancer du sein). Par contre, la gestion de la phase active reste problématique au vu des complications notamment infectieuses qu'elle génère. A titre d'exemple, dans le traitement des lymphomes, le schéma standard R-CHOP induit au moins 50% de neutropénie fébrile et un taux de mortalité par complications septiques de 3% à 10% selon l'âge. Dans la « vraie vie » (i.e., hors essai), cette toxicité encourage à la réduction de dose. En vraie vie, la compliance de la chimiothérapie, y compris en Midi-Pyrénées est médiocre (selon les pathologies entre 25% et 40% des patients restent sous-traités)(60). Toutefois, la diminution de l'intensité du traitement n'est pas sans diminuer l'efficacité thérapeutique. Ainsi, nous avons montré qu'une réduction de plus de 15% de l'intensité de traitement est associée à une réduction de 2 ans de la survie (2). Sur la base de ces considérations, on conçoit que la qualité de la surveillance et de l'accompagnement physique et psychologique du patient peut avoir un impact important non seulement sur la sécurité mais aussi sur l'efficacité des traitements, et donc sur la durée de réponse et la survie. Dès 2006, nous avons fait l'hypothèse que l'application du concept de Patient Navigator à la phase active de traitement pourrait améliorer la sécurité et l'efficacité des soins. Le terme de « Nurse Navigator » (l'infirmière spécialisée dans l'appel au domicile du patient) a été traduit sous le terme d'infirmière de navigation spécialisée en oncologie (INSO). Le modèle a été évalué sous le terme d'AMA (Assistance des Malades Ambulatoires). L'AMA est désormais déclinée en AMA1 pour la phase active et AMA-AC pour l'AMA de l'après-cancer.

## 2.4.2 Accompagnement dans la phase active

### 2.4.2.1 AMA 1

**AMA1**, comme le Patient Navigator, est basé sur un appel sortant par l'INSO pendant la chimiothérapie. AMA1 place clairement l'INSO au centre du dispositif de surveillance. Ainsi, une des originalités d'AMA est de reconnaître implicitement un certain transfert de compétence de l'oncologue vers l'INSO, ce qui est inimaginable aux EU. AMA1 consiste en des appels proactifs, systématiques, planifiés, de durée limitée (10 min), bihebdomadaires pour les chimiothérapies à risque, plus espacées pour les traitements moins intensifs. Lors

de l'appel, l'infirmière recueille les informations (une vingtaine d'items) à partir d'un logiciel dédié. Les infirmières appliquent un arbre décisionnel : grade 0 = pas de symptôme, grade 1 = symptômes prévisibles nécessitant une intervention mais pas l'intervention directe de l'oncologue (ex : fièvre avec mise sous antibiotiques) et enfin, grade 2 = problèmes non résolus (ex : diarrhées) ou pronostic vital en jeu (ex : aplasie et signes pulmonaires). Le grade 2 impose une réactivité immédiate de l'oncologue. AMA1 fonctionne donc à partir d'un tandem INSO-médecin AMA.

Dans notre centre, à ce jour, 2035 patients traités pour lymphome ont bénéficié d'AMA1. La procédure a été évaluée à partir d'une cohorte de 382 lymphomes agressifs (10428 appels, 1738 heures de travail). Nous n'avons observé ni refus d'inclusion (sauf 1), ni appel manqué. L'infirmière est intervenue dans 22% des appels. Seuls 7% des appels ont mobilisé l'oncologue ou le MG. AMA1 réduit de 50% les hospitalisations secondaires, améliore l'observance des traitements d'un facteur 3 (la non-observance est définie par des concessions de dose-intensité d'au moins 15%) et probablement la survie (1) (2) (61). AMA1 est une procédure faisable, évaluable et efficace tant pour le gain de temps médical que pour la qualité des soins. Une enquête de satisfaction auprès des MG a révélé que si pour 40% des MG, AMA1 contribuait à leur « exclusion » du parcours de soins, plus de 80% considéraient la procédure comme utile à leurs patients. AMA1 se développe dans 4 autres centres en France : CHU de Rennes, CLLC de Rouen, Centre Léon Bérard-Lyon et CHU de Lyon Sud.

#### 2.4.2.2 COACH

Initialement conçu pour les lymphomes, le concept AMA a été étendu à d'autres pathologies. Par exemple, nos collègues oncologues de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-OncoPole ont adapté la procédure AMA à leurs besoins prioritaires : l'accompagnement des patientes traitées par chimiothérapies adjuvantes pour cancer du sein (programme COACH= COordination Assistance CHimiothérapie). Ce dispositif a été mis en place en janvier 2013 avec 3 objectifs :

- L'amélioration de la prise en charge des patients « complexes »
- La sécurisation de la prise en charge des effets indésirables des chimiothérapies en les dépistant précocement.
- L'amélioration de l'interface ville-hôpital.

Le dispositif débute par une consultation d'adhésion puis des rendez-vous téléphoniques hebdomadaires. Si initialement, le dispositif était proposé systématiquement à toute patiente ayant de la chimiothérapie adjuvante pour son cancer du sein, il a été par la suite proposé aux patients avec des comorbidités dites « à risque » et à une population ciblée : personnes âgées, jeunes adultes, isolement psychosocial. A partir de Mai 2014, le dispositif a été aussi étendu à d'autres localisations comme le sarcome, les cancers ORL, le cancer du

rein etc... L'évaluation des patients inclus en 2013 a montré que le dispositif était efficace et plébiscité par les patientes. Une étude d'évaluation prospective de ce dispositif Eval'COACH a été débutée en 2015. L'objectif principal était d'évaluer l'impact du suivi téléphonique sur la modification de la prise en charge (hospitalisations secondaires, prescription médicamenteuse par le médecin COACH, une prescription de soins de support par l'IDE ou le médecin COACH). Les résultats de cette étude sont en cours d'analyse, le dernier patient a stoppé son suivi en juin 2017.

#### 2.4.3 AMA-AC

Le succès d'AMA1 nous a encouragés à développer un modèle similaire dans l'après-cancer. Dans le modèle AMA-AC, le malade consulte à intervalle fixe son MG. Celui-ci remplit une grille dite des « événements médicaux » couvrant tous les organes et fonctions correspondantes. Cette grille est ensuite adressée à l'infirmière de coordination qui rappelle ensuite le malade à domicile pour l'évaluation psychologique (échelles psychométriques) et sociale (situation professionnelle). Ce triple dossier médical, psychologique et social est adressé à l'oncologue. Celui-ci en fait une synthèse qu'il transmet au médecin généraliste et le cas échéant décide d'une intervention. Dans AMA-AC, le malade n'est donc pas systématiquement revu par l'oncologue même s'il est autorisé à le solliciter directement. AMA-AC est donc une alternative au suivi classique « tout oncologue », lequel pouvant être considéré sur la base de nombreux travaux comme superficiel, médico-centré, improductif et finalement inefficace. Notre expérience pilote sur 282 malades confirme la faisabilité d'AMA-AC. Seulement 6% des patients ont souhaité revoir l'oncologue (peur de la rechute - non confirmée- sur la base de symptômes non spécifiques). AMA-AC est à présent développé depuis 3 ans dans notre centre et devrait être mis en place dans d'autres centres dont le service d'hématologie de l'hôpital St Louis à Paris (Pr Thiéblemont) avec qui nous collaborons. AMA-AC est plébiscité par les patients et les MG, AMA-AC est fiable, reproductible, très efficace à détecter les complications de l'après-cancer : complications physiques (rechutes, séquelles, pathologies associées), composante psychologique (anxiété, dépression, syndrome de stress) et composante sociale (notamment les difficultés de retour au travail). L'évaluation d'AMA-AC a été publiée récemment (62). Dans ce travail, nous montrons qu'AMA-AC détecte, pendant la première année de l'après-cancer, 13% de complications graves dont la moitié potentiellement mortelles (pathologies thrombo-emboliques, cardiaques ou seconds cancers). L'amélioration de la productivité et le gain de temps médical sont évidents.

#### 2.4.4 AMA et les pays du Sud (AMAFRICA)

AMA se prête bien aux besoins des patients traités par chimiothérapie dans les pays aux ressources limitées. Le transfert de compétence vers l'INSO est une nécessité dans ces pays

où le nombre d'oncologue est très réduit. Une collaboration s'est développée avec la Côte d'Ivoire. Grâce au soutien de la Fondation Pierre Fabre, nous avons initié le projet AMAFRICA en partenariat avec le service d'hématologie du CHU d'Abidjan (Pr Koffi). Il s'agit d'une étude randomisée AMA versus non-AMA chez des patients porteurs de lymphomes agressifs traités en première ligne par chimiothérapie. Une partie du financement est consacré à l'achat d'une flotte de téléphone portable. Nous avons assuré la formation de l'INSO. Le critère de jugement principal est le taux d'abandon thérapeutique estimé à 40% dans le bras contrôle. Ce taux d'abandon (ou de refus) correspond aux données rapportées dans les trop rares études consacrées au sujet (63) et peut même dépasser 90% pour les fillettes en Asie (64). Ces chiffres illustrent l'enjeu à l'échelle mondiale. Nous pensons que l'accompagnement au sens général du terme et sous des formes adaptées aux pays concernés, représente une des approches possibles pour réduire cette forme d'inégalité de santé entre le Nord et le Sud.

En conclusion, l'accompagnement du patient cancéreux à chacune des étapes du parcours de soins peut améliorer la relation soigné-soignant, la compréhension des enjeux, la sécurité des soins, la qualité du traitement et potentiellement la survie. Le personnel impliqué dans ce type de projet sont soit des bénévoles formés (Patient Navigator) soit des infirmières (AMA). Dans notre système de soins nous disposons en effet d'une réserve de personnel hautement qualifié naturellement dédié à cette tâche. Ces infirmières dites de coordination (les INSO dans AMA) sont au centre de ces dispositifs et assument un transfert de compétence de plus en plus poussé comme l'autorise désormais l'article 51 de la loi HPST du 21 juillet 2009, au bénéfice des patients, des aidants et des médecins généralistes. Au-delà de la cancérologie, AMA est une procédure sans doute applicable à d'autres maladies chroniques, à des situations précaires (âge, comorbidités multiples, niveau éducatif faible) ou lorsque le parcours de soins implique des procédures complexes.

### 3 MATERIELS ET METHODES

#### Rationnel de l'étude

La chimiothérapie de type R-CHOP est le traitement standard des lymphomes en particulier pour les lymphomes agressifs tels le LBDGC, et les lymphomes indolents comme le LF, le LM et parfois le lymphome de la zone marginale. Quant à ces derniers, le traitement n'est indiqué que lorsqu'ils en présentent les critères (forte masse tumorale, forme symptomatique : signes généraux, douleurs, compression vasculaire, cytopénies, LDH augmentés, phase circulante etc...). Ce traitement améliore significativement le taux de réponse complète, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) (par rapport au traitement historique, le CHOP) (65) (66). Cependant, cette chimiothérapie reste source de toxicités et de complications notamment infectieuses malgré une prophylaxie primaire quasi systématique par facteurs de croissance granulocytaire.

Le dispositif AMA, opérationnel au CHU de Toulouse depuis 2006 est largement plébiscité par les patients et a montré son utilité et efficacité pour la gestion des effets secondaires mais également son impact sur la survie, l'observance et la diminution du nombre d'hospitalisations secondaires dans les lymphomes agressifs. A la fin de l'étude pilote en 2011, le bénéfice obtenu par rapport aux données de la littérature était suffisamment évident pour considérer une étude prospective randomisée non éthique.

Plusieurs centres universitaires français (Rouen, Lyon, Rennes et Toulouse) ont mis en place ce dispositif ou des variantes du dispositif. Il existe une volonté de la part de ces centres d'évaluer ce nouvel outil qui s'inscrit désormais dans le standard de la pratique courante. La mise en place de l'AMA est récente puisqu'elle est effective depuis septembre 2014 au CHLS, lieu où les données ont été collectées pour notre étude.

Nous avons alors réalisé une étude de cohorte analysant les données des patients atteints d'un lymphome traités par R-CHOP ou R-CHOP-like au CHLS suivi par le dispositif AMA versus un groupe avec un suivi standard (comparaison « avant/ après »). Il est nécessaire d'évaluer cet outil au sein même du centre mais également évaluer sa transférabilité (comparaison « ici et ailleurs »).

#### **3.1 Description de l'étude**

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective multicentrique (le service d'hématologie Toulouse Oncopôle et le service d'hématologie du CHLS) comparant une stratégie de suivi téléphonique en intercures par une INSO par rapport à un suivi dit standard au CHLS. Nous avons également comparé cette stratégie de suivi au CHLS par

rapport à celle de l'Oncopôle à Toulouse. Trois groupes de patients traités par R-CHOP ou R-ACVBP ou R-mini-CHOP ont été constitués, deux avec le dispositif de suivi téléphonique (Toulouse et CHLS) et un groupe de suivi standard (CHLS). La période de recueil des données des patients s'étend d'avril 2009 à janvier 2017. Les groupes ne sont suivis en parallèle qu'à partir de septembre 2014, date à laquelle le suivi téléphonique a débuté au CHLS.

### **3.2 Population à l'étude**

#### **3.2.1 Critères d'inclusion**

Les patients atteints de lymphome non hodgkinien B avec une indication de traitement par R-CHOP, R-ACVBP ou R-mini-CHOP étaient éligibles quels que soient le stade de la maladie ou les traitements antérieurs. Les caractéristiques démographiques, socio-économiques et liées à la pathologie ont été répertoriées au moment du traitement par R-CHOP ou ces dérivés.

#### **3.2.2 Critères d'exclusion**

Les patients avec un diagnostic histologique de lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paragranulome de Poppema ont été exclus. De même, un dossier incomplet, un patient perdu de vue en cours de traitement ou un traitement non réalisé en totalité au CHLS ou à l'Oncopôle étaient des critères d'exclusion.

### **3.3 Le traitement**

#### **3.3.1 R-CHOP**

Cette chimiothérapie a été administrée aux doses recommandées selon l'essai de phase III : LNH 98.5 (65).

- Rituximab : 375 mg/m<sup>2</sup> à J1
- Doxorubicine : 50 mg/m<sup>2</sup> à J1
- Cyclophosphamide : 750 mg/m<sup>2</sup> à J1
- Vincristine : 1,4 mg/m<sup>2</sup> sans dépasser 2mg dose totale à J1
- Prednisone : 40 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5

Les cycles sont espacés de 21 jours. Le nombre de cycles est déterminé en fonction du type de lymphome et du stade la maladie, soit 6 ou 8 cures au total.

#### **3.3.2 R-mini-CHOP**

L'essai LNH 98.5 ne comprenait pas les patients âgés de plus de 80 ans. Le Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA) a donc décidé d'évaluer l'efficacité et la tolérance de

l'association du Rituximab à des doses atténuées de chimiothérapie dans cette population de patients et les doses administrées dans notre étude sont celles recommandées dans cet essai (67).

- Rituximab : 375 mg/m<sup>2</sup> à J1
- Doxorubicine : 25 mg/m<sup>2</sup> à J1
- Cyclophosphamide : 400 mg/m<sup>2</sup> à J1
- Vincristine : 1mg dose maximale à J1
- Prednisone : 40 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5

Les cycles sont espacés de 21 jours. Le nombre de cycles est également déterminé en fonction du type de lymphome et du stade la maladie, soit 6 ou 8 cures au total.

### 3.3.3 R-ACVBP

Cette chimiothérapie est uniquement administrée pour le traitement des patients jeunes de moins de 60 ans, atteints d'un LBDGC avec un International Pronostic Index (IPI) ≥ 1. Elle était administrée dans notre étude, selon le schéma validé par l'essai LNH 03-2B (68).

- Rituximab : 375 mg/m<sup>2</sup> à J1
- Doxorubicine : 75 mg/m<sup>2</sup> à J1
- Cyclophosphamide : 1200 mg/m<sup>2</sup> à J1
- Vindésine : 2 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J5
- Bléomycine : 10 mg à J1 et J5

Quatre cycles au total sont réalisés, espacés de 15 jours avant de poursuivre sur une autogreffe ou sur chimiothérapie de consolidation classique. Le choix se fait en fonction des résultats des TEP scan intermédiaires après la 2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> cure de R-ACVBP, du stade et de l'IPI initial.

### 3.3.4 Conditions d'administration

Un cycle ne peut être administré si les effets intercurrents ne sont pas résolus. Les chiffres des paramètres hématologiques permettant de débiter un nouveau cycle pour les 3 protocoles de chimiothérapie sont : 100 G/l de plaquettes et 1G/l de polynucléaires neutrophiles (PNN) sauf s'il existe une infiltration médullaire persistante.

Les patients doivent avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≥ 50% et une fonction hépatique normale avec une bilirubine totale ≤50 mmol/l pour permettre l'injection des anthracyclines (Doxorubicine).

La Vincristine doit être utilisée prudemment chez les patients aux antécédents de neuropathie et de constipation chronique et, est contre-indiquée chez les patients avec une neuropathie sévère.

L'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30ml/min) nécessite une adaptation de dose de Cyclophosphamide selon les recommandations du siteGPR.

La Bléomycine utilisée dans le protocole R-ACVBP est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire sévère.

### 3.3.5 Soins de support

L'utilisation de facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) est systématique après l'administration du protocole R-ACVBP car le risque de neutropénie de grade  $\geq 3$  est de 86% avec un risque de neutropénie fébrile (NF) de 40% (68). Elle est quasi-systématique avec l'utilisation du R-CHOP car l'incidence de la neutropénie de grade  $\geq 3$  varie de 10 à 40% avec un risque estimé de NF  $\geq 20\%$  (65) (69).

Un traitement antiémétique par ondansétron IV ou Per os est utilisé de façon systématique. L'utilisation de l'aprépitant est systématique pour le protocole de R-ACVBP, il n'est rajouté qu'en cas de toxicité digestive sévère pour les protocoles R-CHOP et R-mini-CHOP selon la pratique de chaque centre. La prescription d'antiémétiques classiques (métoclopramide, métopimazine, dompéridone) en association aux deux précédents est possible.

Les prophylaxies anti-infectieuses par Bactrim Forte® trois fois par semaine et du Zelitrex® 500 mg deux fois par jour, sont recommandées.

Les traitements associés tels que l'EPO, l'antibiothérapie orale, les transfusions sanguines sont parfois nécessaires.

La surveillance hématologique comprend une NFS hebdomadaire. Une clairance de la créatinine et un bilan hépatique sont ajoutés avant chaque nouveau cycle de chimiothérapie.

## **3.4 Le suivi téléphonique**

Le suivi téléphonique au sein du dispositif AMA se fait par une infirmière dite INSO. Ces appels débutent après le premier cycle de chimiothérapie. Ils sont programmés et planifiés de façons bihebdomadaires.

Les INSO sont formées pour le dépistage, la gestion des effets secondaires simples. L'intervention de l'oncologue est nécessaire si la toxicité est de grade  $\geq 3$ . Les effets secondaires des traitements sont recensés à l'aide d'un questionnaire standardisé que l'INSO remplit à chaque appel téléphonique et qu'elle consigne dans le dossier du patient. Elle consigne également les chiffres des bilans effectués en intercure.

### **3.5 Objectifs de l'étude**

#### **3.5.1 Objectif principal**

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'impact de l'AMA au CHLS sur les hospitalisations secondaires reliées au traitement comparé aux patients suivis de façon standard ; une hospitalisation secondaire étant définie comme une hospitalisation de plus de 24 heures en service conventionnel, à la différence des hospitalisations de jour pour transfusions érythrocytaires ou plaquettaires.

#### **3.5.2 Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires sont :

- Evaluer les hospitalisations secondaires entre la cohorte AMA Lyon et AMA Toulouse.
- Evaluer la Relative Dose Intensity (RDI) ou Dose Intensité Relative dans les trois groupes, défini comme le rapport de la dose effectivement délivrée au fil du temps à l'intensité de la dose standard. Une valeur seuil fixée à 85% définit le critère de « non-observance ».
- Evaluer les toxicités des traitements dans chaque groupe.
- Identifier les facteurs associés à des toxicités de grade  $\geq 3$  par groupe.
- Evaluer l'efficacité des traitements et les données de survie des 3 cohortes
- Identifier les facteurs de risque de rechute et de décès
- Evaluer la satisfaction des patients bénéficiant du dispositif AMA.

### **3.6 Les critères de jugement**

#### **3.6.1 Critère de jugement principal**

Nous allons évaluer l'impact du suivi téléphonique AMA sur les hospitalisations secondaires en définissant notre critère de jugement principal par le taux d'hospitalisations secondaires et leur durée moyenne dans le groupe AMA Lyon et non-AMA Lyon.

#### **3.6.2 Critères de jugement secondaires**

Les critères de jugement secondaires sont :

- le taux et la durée moyenne d'hospitalisations secondaires entre le groupe AMA Lyon et AMA Toulouse,
- le taux de toxicité de tout grade quel que soit le traitement et dans les 3 groupes,
- le taux de toxicité de grade  $\geq 3$  dans les trois groupes,
- le taux de patient ayant une RDI  $< 85\%$  dans les 3 groupes,
- le taux de réponse globale (RC+ RP), le taux de rémission complète,
- la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).

Pour identifier les facteurs de risque associés à des toxicités sévères (grade  $\geq 3$ ), de rechute et de décès, nous avons collecté les caractéristiques démographiques, socio-économiques, géographiques, et les caractéristiques inhérentes au lymphome au moment du traitement.

La satisfaction a été évaluée à partir d'un questionnaire standardisé remis à chaque patient à la fin de la prise en charge à l'Oncopôle de Toulouse entre octobre 2015 et novembre 2017. Pour CHLS, une première enquête a été réalisée de mars à juin 2015 par questionnaire standardisé remis après trois mois de suivi AMA.

### **3.7 Analyses statistiques**

Afin de constituer des groupes homogènes pour réaliser les différentes comparaisons, nous avons effectué un appariement à 1 :1 sur le sexe, l'âge, le sous-type histologique et le type de chimiothérapie grâce au logiciel SAS 9.4 (SAS Inst., CAR, NC, USA).

Pour l'analyse descriptive, les variables quantitatives seront décrites en termes d'effectif, moyenne et écart-type. Les variables qualitatives seront décrites en termes d'effectif et de pourcentage. Un test de corrélation de Pearson a été effectué pour la comparaison des variables suivant les groupes d'intérêts. Les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel Graphpad® version 5.0.

La SSP a été mesurée de la date du diagnostic ou la date d'entrée dans AMA à la rechute. Tous les patients sans événement ont été censurés à 24 mois du diagnostic.

La SG a été mesurée de la date du diagnostic ou de la date d'entrée dans AMA au décès quel qu'en soit la cause ou la date des dernières nouvelles sur un suivi de 24 mois (données censurées) Les données de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier, présentées avec leur intervalle de confiance à 95% et comparées à l'aide du test du log-rank (Mantel Cox). Le seuil de significativité est fixé à 5%.

Les données collectées pour les cohortes AMA Toulouse et Lyon sont issues de la base Statitec, les données sur la cohorte non-AMA Lyon proviennent des dossiers patients. L'utilisation des données a été approuvée par le comité d'éthique et la CNIL.

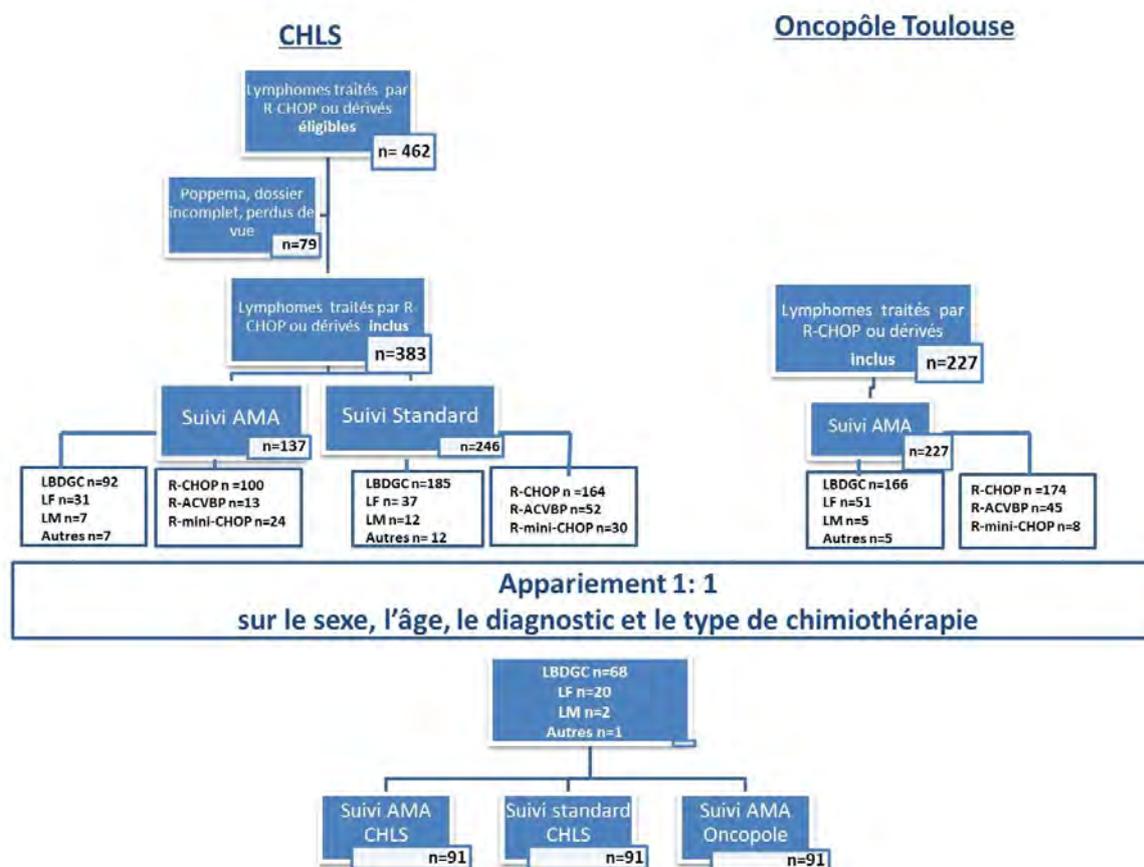
## 4 RESULTATS

### 4.1 Description de la population

Au CHLS, 462 patients ont été traités pour un lymphome par R-CHOP ou dérivés entre octobre 2012 et janvier 2017 (319 par R-CHOP, 76 par R-ACVBP et 67 R-mini-CHOP). Soixante-dix-neuf patients ont été exclus (voir diagramme des flux). Cent-trente-sept patients étaient suivis par le dispositif AMA à partir de septembre 2014 et 246 étaient suivis de façon standard. Les informations de 383 patients ont donc été collectées de façon rétrospective. Deux cent soixante-quatre patients ont reçu la chimiothérapie R-CHOP dont 100 était suivis par AMA. De même, 65 patients ont été traités par R-ACVBP dont 13 avaient le suivi AMA et 54 patients par R-mini-CHOP dont 24 avec le dispositif AMA.

A l'IUCT à Toulouse, 227 patients ont été suivis par le dispositif AMA entre avril 2009 et janvier 2017. Cent soixante-quatorze patients ont reçu la chimiothérapie R-CHOP, 8 ont été traités par R-mini-CHOP et 45 par R-ACVBP.

Au total, 610 patients ont été inclus, répartis dans les 3 groupes de suivi. Le diagramme des flux **Figure 10** et le tableau des caractéristiques initiales des 3 cohortes avant appariement sont présentés ci-dessous, **Tableau 4**.



**Figure 10: Diagramme des flux**

| Avant appariement<br>Caractéristiques des patients | AMA-Lyon<br>n=137 |        | Non-AMA-Lyon<br>n=246 |        | AMA-Toulouse<br>n=227 |        |
|--|-------------------|--------|-----------------------|--------|-----------------------|--------|
| <b>Sexe, n (%)</b>                                 |                   |        |                       |        |                       |        |
| Hommes   | 69                | (50.4) | 154                   | (62.6) | 115                   | (50.7) |
| Femmes   | 68                | (49.6) | 92                    | (37.4) | 112                   | (49.3) |
| <b>Age au diagnostic, années (Moyenne, [±SD])</b>  | 65.85             | ±13.39 | 64.30                 | ±15.90 | 59.10                 | ±13.35 |
| Min, Max   | 20                | 91.00  | 22                    | 94.00  | 21                    | 86.00  |
| <b>Histologie, n (%)</b>                           |                   |        |                       |        |                       |        |
| LBDGC  | 92                | (67.2) | 185                   | (75.2) | 166                   | (73.1) |
| Lymphome folliculaire (LF)                         | 31                | (22.6) | 37                    | (15.)  | 51                    | (22.5) |
| Lymphome du manteau (LM)                           | 7                 | (5.1)  | 12                    | (4.9)  | 5                     | (2.2)  |
| Autres   | 7                 | (5.1)  | 12                    | (4.9)  | 5                     | (2.2)  |
| <b>Chimiothérapies, n (%)</b>                      |                   |        |                       |        |                       |        |
| R-CHOP   | 100               | (73)   | 164                   | (66.7) | 174                   | (79.5) |
| R-mini-CHOP  | 24                | (17.5) | 30                    | (12.1) | 8                     | (3.5)  |
| R-ACVBP  | 13                | (9.5)  | 52                    | (21.1) | 45                    | (19.8) |

**Tableau 4: Caractéristiques initiales des patients avant appariement selon les déterminants choisis**

Après appariement 1 pour 1 des patients sur le sexe, l'âge, le sous-type histologique et le type chimiothérapie, nous avons obtenu 91 patients dans chaque cohorte. Soixante-dix-neuf patients étaient traités par R-CHOP, 12 traités par R-ACVBP et aucun par R-mini-CHOP.

Les caractéristiques initiales des patients après appariement selon les déterminants choisis sont présentées dans le **Tableau 5**.

| Après appariement<br>Caractéristiques des patients | AMA-Lyon<br>n=91 |        | Non-AMA-Lyon<br>n=91 |        | AMA-Toulouse<br>n=91 |        |
|--|------------------|--------|----------------------|--------|----------------------|--------|
| <b>Sexe, n (%)</b>                                 |                  |        |                      |        |                      |        |
| Hommes   | 49               | (53,9) | 49                   | (53,9) | 49                   | (53,9) |
| Femmes   | 42               | (46,1) | 42                   | (46,1) | 42                   | (46,1) |
| <b>Age au diagnostic, années (Moyenne, [±SD])</b>  | 63,7             | ±10,14 | 63,9                 | ±10,19 | 63,5                 | ±9,94  |
| Min, Max   | 27               | 80     | 29                   | 81     | 26                   | 80     |
| <b>Histologie, n (%)</b>                           |                  |        |                      |        |                      |        |
| LBDGC  | 68               | (74,7) | 68                   | (74,7) | 68                   | (74,7) |
| LF   | 20               | (22)   | 20                   | (22)   | 20                   | (22)   |
| LM   | 2                | (2,2)  | 2                    | (2,2)  | 2                    | (2,2)  |
| Autres   | 1                | (1,1)  | 1                    | (1,1)  | 1                    | (1,1)  |
| <b>Chimiothérapie, n (%)</b>                       |                  |        |                      |        |                      |        |
| R-CHOP   | 79               | (86,8) | 79                   | (86,8) | 79                   | (86,8) |
| R-mini-CHOP  | 0                | (0,00) | 0                    | (0,00) | 0                    | (0,00) |
| R-ACVBP  | 12               | (13,2) | 12                   | (13,2) | 12                   | (13,2) |

**Tableau 5 : Caractéristiques initiales des patients après appariement selon les déterminants choisis**

#### 4.1.1 AMA Lyon et Non-AMA Lyon

Au CHLS, les caractéristiques des 91 patients de chaque cohorte sont rapportées dans le **Tableau 6** et **Tableau 7**. Les groupes étaient homogènes concernant l'âge, le sexe, les caractéristiques physiques comme le poids, la taille et l'IMC.

Concernant les principaux antécédents, les patients non-AMA présentaient plus d'antécédents psychiatriques que les patients suivis par AMA (17,6% vs 5,5%,  $p=0,011$ ). En revanche, le groupe AMA présentaient 13,2% d'antécédents cardiaques versus 3,3% dans le groupe suivi standard, et ce de façon statistiquement significatif ( $p=0,015$ ). Les deux groupes étaient homogènes pour les autres antécédents : HTA, rénaux, diabète, hépatiques, pulmonaires, antécédents de cancer. La prise de médicaments autre que pour le traitement du lymphome était homogène entre chaque cohorte. Le score de comorbidité de Charlson a été calculé pour chaque cohorte. Les patients suivis par AMA présentaient un score plus élevé que les patients du suivi standard, de façon statistiquement significative ( $3,4 \pm 2,01$  vs  $2,5 \pm 1,67$ ,  $p=0,002$ ). La consommation de tabac différait entre les deux groupes avec un taux de 17,6% versus 34,1% dans le groupe AMA et le groupe non-AMA, respectivement ( $p=0,011$ ). Il n'y avait pas de différence significative concernant la consommation d'alcool et de stupéfiants entre les deux groupes.

Concernant les caractéristiques sociales des patients, les groupes étaient homogènes sur la présence d'une couverture sociale et d'une mutuelle. Il n'y avait également pas de différence entre les deux groupes pour le statut matrimonial avec majoritairement des patients mariés ou en couple (84,6% dans la cohorte AMA et 77,8% dans la cohorte non-AMA,  $p=0,58$ ). Le niveau d'instruction était homogène entre les groupes hormis pour les patients de niveau Bac+2 plus nombreux dans le groupe non-AMA de façon statistiquement significative (26,7% vs 14,6% groupe AMA,  $p=0,047$ ). Plus de la moitié des patients étaient retraités dans les deux groupes sans différence statistiquement significative (64,8% vs 55,5% respectivement dans le groupe AMA et non-AMA,  $p=0,204$ ). Le groupe non-AMA présentaient des revenus plus faibles que la cohorte AMA avec une majorité (61,5%) touchant entre 0 et 1370€/mois comparé à 27,4% des patients AMA ( $p<0,0001$ ). Les groupes étaient homogènes sur leur situation géographique, 29,7% des patients habitaient en milieu rural pour les deux cohortes.

Pour les caractéristiques inhérentes au lymphome, les deux cohortes étaient homogènes. Soixante-dix-huit patients étaient traités pour un LBDGC, 20 pour un LF, 2 pour un LM et 1 patient pour un autre type de lymphome (LZM pour les deux cohortes). La majorité des patients présentaient un état général conservé avec un OMS 0-1 à 95,8% et 82,4% pour la cohorte AMA et non-AMA, respectivement. Les lymphomes avaient une présentation grave au diagnostic pour la majorité (stade 4 : 59,3% et 62,6% ; LDH élevées : 64,8% et 66%, présence de symptômes B : 34,1% et 31,9%, IPI $\geq$ 2 : 67,7% et 64,7% pour le groupe AMA et

non-AMA respectivement), sans différence statistiquement significative entre les deux groupes.

#### 4.1.2 AMA Lyon et AMA Toulouse

De même, les caractéristiques des 91 patients ont été rapportées dans le **Tableau 6** et **Tableau 7** pour le groupe AMA Lyon et AMA Toulouse et comparés. Les groupes étaient homogènes concernant l'âge, le sexe, les caractéristiques physiques comme le poids, la taille et l'IMC.

Les patients des deux cohortes présentaient des caractéristiques homogènes concernant leurs comorbidités hormis une proportion plus importante de patient avec des antécédents pulmonaires dans la cohorte AMA Lyon que dans la cohorte AMA Toulouse (13,2% vs 2,2%,  $p=0,005$ ). De même, la consommation de tabac était plus importante dans le groupe AMA Lyon et ce de façon statistiquement significative (17,6% vs 5,7%,  $p=0,013$ ). Le score de Charlson était plus faible dans le groupe AMA Toulouse ( $2,7 \pm 1,51$  vs  $3,4 \pm 2,01$ ,  $p=0,024$ ).

Sur le plan des caractéristiques sociales, les groupes étaient homogènes tant sur la présence d'une couverture sociale, d'une affiliation au régime général de façon majoritaire que la présence d'une mutuelle. Il n'y avait également pas de différence concernant le statut marital, la situation professionnelle avec une majorité de retraités (64,8% dans le groupe AMA Lyon vs 64,7% dans le groupe AMA Toulouse). Quarante-deux pourcent des patients du groupe AMA Toulouse habitaient en milieu rural contre 29,7% des patients dans le groupe AMA Lyon sans différence statistiquement significative ( $p=0,08$ ). Les groupes étaient homogènes sur leurs revenus mensuels.

En ce qui concerne les caractéristiques liées à la pathologie au diagnostic, 68 patients étaient traités pour un LBDGC, 20 pour un LF, 2 pour un LM et 1 patient pour un autre type de lymphome. Les groupes étaient homogènes hormis un taux de patients classés OMS 1 plus important dans le groupe AMA Lyon (45,1%) que dans le groupe AMA Toulouse (18,7%,  $p=0,0001$ ). La présentation initiale du lymphome montrait une gravité identique dans la cohorte AMA Toulouse que dans celle d'AMA Lyon avec une proportion plus importante de symptômes B dans le groupe AMA Lyon, de façon statistiquement significative (34,1% vs 19,1%,  $p=0,023$ ).

| Caractéristiques<br>Socio-démographiques | AMA Lyon<br>N=91 | Non-AMA<br>Lyon<br>N=91 | <i>p</i><br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA<br>Toulouse<br>N=91 | <i>p</i><br>AMA Lyon-<br>AMA<br>Toulouse |
|--|------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|--|
| <b>Sexe, n (%)</b>                       |                  |                         |                                   |                         |  |
| <i>Hommes</i>                            | 49 (53.85)       | 49 (53.85)              | <i>&gt;0,99</i>                   | 49 (53.85)              | <i>&gt;0,99</i>                          |
| <i>Femmes</i>                            | 42 (46,15)       | 42 (46,15)              | <i>&gt;0,99</i>                   | 42 (46,15)              | <i>&gt;0,99</i>                          |
| <b>Age, Moy [±SD]</b>                    | 63,7 ±10,14      | 63,9 ±10,19             | <i>0,93</i>                       | 63,6 ±9,94              | <i>0,91</i>                              |
| <i>Min, Max</i>                          | 27 80            | 29 81                   |                                   | 26 80                   |  |
| <b>Poids, Moy [±SD]</b>                  | 70,5 ±15,08      | 72,0 ±15,98             | <i>0,498</i>                      | 71,6 ±14,47             | <i>0,608</i>                             |

| Caractéristiques Socio-démographiques      | AMA Lyon<br>N=91         | Non-AMA<br>Lyon<br>N=91  | P<br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA<br>Toulouse<br>N=91  | p<br>AMA Lyon-<br>AMA<br>Toulouse |
|--|--------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Taille, Moy [±SD]                          | 167,9 ±9,54              | 168,9 ±9,48              | 0,484                      | 169,3 ±8,26              | 0,308                             |
| IMC, Moy [± SD]                            | 24,9 ±4,12               | 25,04 ±4,72              | 0,799                      | 24,9 ±4,18]              | 0,995                             |
| <b>Antécédents, n (%)</b>                  |                          |                          |                            |                          |                                   |
| Psychiatrique                              | 5 (5,5)                  | 16 (17,6)                | <b>0,0105</b>              | 4 (4,4)                  | 0,734                             |
| Cœur                                       | 12 (13,2)                | 3 (3,3)                  | <b>0,0151</b>              | 8 (8,8)                  | 0,346                             |
| Autres Cardiovasculaires                   | 5 (5,5)                  | 7 (7,7)                  | 0,553                      | 8 (8,8)                  | 0,391                             |
| HTA  | 27 (29,7)                | 28 (30,7)                | 0,873                      | 19 (20,9)                | 0,174                             |
| Néphrologique                              | 3 (3,3)                  | 1 (1,1)                  | 0,315                      | 1 (1,1)                  | 0,315                             |
| Diabète                                    | 11 (12,1)                | 11 (12,1)                | >0,99                      | 7 (7,7)                  | 0,323                             |
| Hépatique                                  | 8 (8,8)                  | 8 (8,8)                  | >0,99                      | 3 (3,3)                  | 0,121                             |
| Pulmonaire                                 | 12 (13,2)                | 11 (12,1)                | 0,825                      | 2 (2,2)                  | <b>0,005</b>                      |
| Cancer                                     | 19 (20,8)                | 13 (14,3)                | 0,245                      | 13 (14,2)                | 0,245                             |
| <b>Score de Charlson,<br/>Moy[±SD]</b>     | <b>n=82</b><br>3,4 ±2,01 | <b>n=85</b><br>2,5 ±1,67 | <b>0,002</b>               | <b>n=86</b><br>2,7 ±1,51 | <b>0,0243</b>                     |
| <b>Médicaments ≥1, n (%)</b>               | 64 (70,3)                | 61 (67),0                | 0,634                      | 54 (59,3)                | 0,122                             |
| <b>Prise de toxiques, n (%)</b>            | <b>n=91</b>              | <b>n=91</b>              |                            | <b>n=88</b>              |                                   |
| Pas de Tabac                               | 52 (57,1)                | 61 (67)                  | 0,171                      | 66 (75)                  | <b>0,0116</b>                     |
| Tabac actif                                | 16 (17,6)                | 31 (34,1)                | <b>0,011</b>               | 5 (5,7)                  | <b>0,0132</b>                     |
| Tabac sevré                                | 23 (25,2)                | -                        | -                          | 14 (15,9)                | 0,123                             |
| Alcoolisme                                 | 2 (2,2)                  | 7 (7,7)                  | 0,088                      | 2 (2,4)                  | 0,945                             |
| Stupéfiants                                | 0 (0)                    | 1 (1,1)                  | 0,319                      | 1 (1,2)                  | 0,302                             |
| <b>Niveau d'instruction, Moy<br/>[±SD]</b> |                          |                          |                            |                          |                                   |
| Brevet, CAP, n (%)                         | 15 (16,85)               | 26 (28,8)                | 0,056                      | 26 (28,6)                | 0,0615                            |
| Bac  | 36 (40,45)               | 25 (27,8)                | 0,074                      | 30 (33)                  | 0,3                               |
| Bac+2                                      | 13 (14,6)                | 24 (26,7)                | <b>0,047</b>               | 17 (18,7)                | 0,466                             |
| >Bac+2                                     | 25 (28,1)                | 15 (16,7)                | 0,067                      | 18 (19,8)                | 0,193                             |
| <b>Couverture Sociale, n (%)</b>           | 89 (97,8)                | 90 (98,9)                | 0,563                      | 91 (100)                 | 0,159                             |
| <b>Régime Sécurité Sociale, n<br/>(%)</b>  | <b>n=89</b>              |                          |                            | <b>n=90</b>              |                                   |
| Régime Général                             | 74 (83,15)               | -                        | -                          | 74 (82,2)                | 0,871                             |
| Régime Agricole                            | 2 (2,25)                 | -                        | -                          | 5 (5,6)                  | 0,256                             |
| RSI  | 11 (12,4)                | -                        | -                          | 7 (7,8)                  | 0,312                             |
| Autres                                     | 2 (2,25)                 | -                        | -                          | 4 (4,4)                  | 0,417                             |
| <b>Mutuelle, n (%)</b>                     | 82 (90,1)                | 73 (80,2)                | 0,061                      | 86 (94,5)                | 0,158                             |
| <b>Statut matrimonial, n (%)</b>           | <b>n=91</b>              | <b>n=90</b>              |                            | <b>n=85</b>              |                                   |
| Marié                                      | 70 (76,9)                | 66 (73,3)                | 0,579                      | 63 (74,1)                | 0,667                             |
| Divorcé                                    | 6 (6,6)                  | 3 (3,3)                  | 0,316                      | 7 (8,2)                  | 0,679                             |
| Célibataire                                | 4 (4,4)                  | 7 (7,8)                  | 0,344                      | 3 (3,5)                  | 0,771                             |
| Veuf                                       | 4 (4,4)                  | 10 (11,1)                | 0,092                      | 4 (4,7)                  | 0,922                             |
| Concubinage                                | 7 (7,7)                  | 4 (4,5)                  | 0,363                      | 8 (9,4)                  | 0,685                             |

| Caractéristiques Socio-démographiques                   | AMA Lyon<br>n=91 | Non-AMA<br>Lyon<br>n=91 | p<br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA<br>Toulouse<br>n=91 | p<br>AMA<br>Lyon-AMA<br>Toulouse |
|---|------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| <b>Catégories professionnelles, n (%)</b>               |                  |                         |                            | <b>n=85</b>             |                                  |
| <i>Agriculteurs, artisan, ouvriers</i>                  | 10 (11)          |                         |                            | 8 (9,4)                 | 0,732                            |
| <i>Cadres, professions<br/>intermédiaires, employés</i> | 17 (18,7)        | -                       | -                          | 26 (30,6)               | 0,067                            |
| <i>Retraités</i>  | 59 (64,8)        | -                       | -                          | 50 (58,8)               | 0,415                            |
| <i>Pas d'activités professionnelles</i>                 | 5 (5,5)          | -                       | --                         | 1 (1,2)                 | 0,116                            |
| <b>Situation professionnelle, n (%)</b>                 |                  | <b>n=90</b>             |                            | <b>n=85</b>             |                                  |
| <i>En activité</i>                                      | 27 (29,7)        | 32 (35,6)               | 0,401                      | 27 (31,8)               | 0,765                            |
| <i>Sans emploi</i>                                      | 5 (5,5)          | 8 (8,9)                 | 0,379                      | 3 (3,5)                 | 0,534                            |
| <i>Retraités</i>  | 59 (64,8)        | 50 (55,5)               | 0,204                      | 55 (64,7)               | 0,985                            |
| <b>Habitat, n (%)</b>                                   |                  |                         |                            | <b>n=85</b>             |                                  |
| <i>Rural</i>  | 27 (29,7)        | 27 (29,7)               | >0,999                     | 36 (42,4)               | 0,0803                           |
| <i>Urbain</i>   | 43 (47,3)        | 46 (50,5)               | 0,659                      | 28 (32,9)               | 0,0535                           |
| <i>Semi-urbain</i>                                      | 21 (23)          | 18 (19,8)               | 0,468                      | 21 (24,7)               | 0,801                            |
| <b>Ressources, n (%)</b>                                |                  |                         |                            | <b>n=85</b>             |                                  |
| <i>0-1370€/mois</i>                                     | 25 (27,4)        | 56 (61,5)               | <0,0001                    | 31 (36,5)               | 0,203                            |
| <i>1371-3050€/mois</i>                                  | 33 (36,2)        | 12 (13,2)               | 0,0003                     | 32 (37,7)               | 0,850                            |
| <i>3051-&gt;4050€/mois</i>                              | 8 (8,8)          | 11 (12,1)               | 0,469                      | 9 (10,5)                | 0,689                            |
| <i>NSPP</i>   | 25 (27,6)        | 12 (13,2)               | 0,0165                     | 13 (15,3)               | 0,05                             |

**Tableau 6 : Caractéristiques socio-démographiques initiales selon le groupe de suivi des patients après appariement.**

| Caractéristiques liées au lymphome        | AMA Lyon<br>n=91 | Non-AMA Lyon<br>n=91 | p<br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA<br>Toulouse<br>n=91 | p<br>AMA Lyon-<br>AMA<br>Toulouse |
|---|------------------|----------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| <b>Histologie, n (%)</b>                  |                  |                      |                            |                         |                                   |
| <i>LBDGC</i>                              | 68 (74,7)        | 68 (74,7)            | > 0,999                    | 68 (74,7)               | > 0,999                           |
| <i>LF</i>                                 | 20 (22)          | 20 (22)              | > 0,999                    | 20 (22)                 | > 0,999                           |
| <i>LM</i>                                 | 2 (2,2)          | 2 (2,2)              | > 0,999                    | 2 (2,2)                 | > 0,999                           |
| <i>Autres</i>                             | 1 (1,1)          | 1 (1,1)              | > 0,999                    | 1 (1,1)                 | > 0,999                           |
| <b>OMS au diagnostic, Moy<br/>[±SD]</b>   | 0,8 ±0,82        | 0,9 ±0,84            | 0,383                      | 0,5 ±0,89               | 0,039                             |
| <i>0, n (%)</i>                           | 37 (40,7)        | 31 (34)              | 0,391                      | 61 (67)                 | 0,0003                            |
| <i>1</i>                                  | 41 (45,1)        | 44 (48,4)            | 0,715                      | 17 (18,7)               | 0,0001                            |
| <i>2</i>                                  | 8 (8,8)          | 10 (11)              | 0,604                      | 9 (9,9)                 | 0,8                               |
| <i>3</i>                                  | 5 (5,4)          | 6 (6,6)              | 0,743                      | 3 (3,3)                 | 0,472                             |
| <i>4</i>                                  | 0 (0)            | 0 (0)                | -                          | 1 (1,1)                 | 0,319                             |
| <b>Stade au diagnostic, Moy<br/>[±SD]</b> | 3,3 ±0,96        | 3,4 ±0,95            | 0,796                      | 3,3 ±0,98               | 0,777                             |
| <i>1, n (%)</i>                           | 6 (6,6)          | 5 (5,5)              | 0,772                      | 5 (5,6)                 | 0,786                             |
| <i>2</i>                                  | 14 (15,4)        | 15 (16,5)            | 0,815                      | 19 (21,1)               | 0,321                             |
| <i>3</i>                                  | 17 (18,7)        | 14 (15,4)            | 0,579                      | 13 (14,4)               | 0,446                             |
| <i>4</i>                                  | 54 (59,3)        | 57 (62,6)            | 0,693                      | 53 (58,9)               | 0,951                             |
| <b>LDH élevées, n (%)</b>                 | 59 (64,8)        | 60 (66)              | 0,92                       | 48 (52,2)               | 0,086                             |
| <b>Symptômes B, n (%)</b>                 | 31 (34,1)        | 29 (31,9)            | 0,794                      | 17 (19,1)               | 0,023                             |

| Caractéristiques liées au lymphome           | AMA Lyon<br>n=91 | Non- AMA Lyon<br>n=91 | <i>p</i><br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA<br>Toulouse<br>n=91 | <i>P</i><br>AMA Lyon-<br>AMA<br>Toulouse |
|--|------------------|-----------------------|-----------------------------------|-------------------------|--|
| <b>IPI si LBDGC,</b>                         | <b>n=68</b>      | <b>n=68</b>           |                                   | <b>n=68</b>             |  |
| <b>Moy [<math>\pm</math>SD]</b>              | 1,75 $\pm$ 0,84  | 1,76 $\pm$ 0,95       | 0,172                             | 1,53 $\pm$ 0,98         | 0,161                                    |
| 0, n (%)                                     | 6 (8,2)          | 8 (11,8)              | 0,245                             | 12 (17,6)               | 0,131                                    |
| 1  | 16 (23,5)        | 16 (23,5)             | 0,334                             | 20 (29,4)               | 0,441                                    |
| 2  | 35 (51,5)        | 28 (41,2)             | 0,817                             | 24 (35,3)               | 0,058                                    |
| 3  | 11 (16,2)        | 16 (23,5)             | 0,052                             | 12 (17,7)               | 0,821                                    |
| <b>FLIPI si LF, Moy [<math>\pm</math>SD]</b> | <b>n=20</b>      | <b>n=20</b>           |                                   | <b>n=20</b>             |  |
|  | 2,5 $\pm$ 0,89   | 2,5 $\pm$ 1,23        | 0,745                             | 2,6 $\pm$ 1,05          | 0,623                                    |
| 0, n (%)                                     | 0 (0)            | 0 (0)                 | -                                 | 0 (0)                   | -  |
| 1  | 2 (10)           | 5 (20)                | 0,401                             | 3 (15)                  | 0,643                                    |
| 2  | 10 (50)          | 9 (45)                | 0,245                             | 6 (30)                  | 0,21                                     |
| 3  | 5 (25)           | 3 (15)                | 0,0804                            | 8 (40)                  | 0,324                                    |
| 4  | 3 (15)           | 2 (10)                | 0,129                             | 2 (10)                  | 0,643                                    |
| 5  | 0 (0)            | 2 (10)                | 0,08                              | 1 (5)                   | 0,324                                    |
| <b>Types de chimiothérapie</b>               |                  |                       |                                   |                         |  |
| R-CHOP, n (%)                                | 79 (86,8)        | 79 (86,8)             | >0,999                            | 79 (86,8)               | >0,999                                   |
| R-ACVBP                                      | 12 (13,2)        | 12 (13,2)             | >0,999                            | 12 (13,2)               | >0,999                                   |
| R-mini-CHOP                                  | 0 (0)            | 0 (0)                 | -                                 | 0 (0)                   | -  |
| <b>Nombres de cures, n (%)</b>               |                  |                       |                                   |                         |  |
| R-CHOP 6 cycles                              | 32 (35,2)        | 33 (36,3)             | 0,716                             | 35 (38,5)               | 0,647                                    |
| ..R-CHOP 8 cycles                            | 47 (51,6)        | 46 (50,5)             | 0,826                             | 42 (46,2)               | 0,555                                    |
| R-ACVBP                                      | 12 (13,2)        | 12 (13,2)             | >0,999                            | 12 (13,2)               | >0,999                                   |
| <b>Autres traitements, n (%)</b>             |                  |                       |                                   |                         |  |
| Autogreffe                                   | 2 (2,2)          | 5 (5,5)               | 0,991                             | 6 (6,6)                 | 0,15                                     |
| Entretien Rituximab                          | 22 (24,2)        | 16 (17,9)             | 0,329                             | 19 (20,9)               | 0,597                                    |

**Tableau 7 : Caractéristiques des lymphomes et leurs traitements selon le groupe de suivi des patients après appariement.**

## 4.2 Résultats sur l'objectif principal

### 4.2.1 Taux d'hospitalisations secondaires : AMA Lyon et Non AMA-Lyon

Au CHLS, 27 patients (29,7%) suivis par le dispositif AMA ont été hospitalisés pendant la prise en charge contre 28 (30,8%) suivis de façon standard sans différence entre les deux groupes ( $p=0,872$ ).

### 4.2.2 Durée des hospitalisations secondaires

La durée moyenne d'une hospitalisation secondaire dans le groupe AMA Lyon était de 6,1 jours  $\pm$ 4,7 contre 9,4 jours  $\pm$ 10,3 dans le groupe non-AMA Lyon sans différence statistiquement significative ( $p=0,142$ ).

#### 4.2.3 Causes des hospitalisations secondaires

La principale raison d'une ré-hospitalisation est infectieuse pour les deux groupes, 20 infections (74,1%) contre 21 (75%), respectivement pour le groupe AMA Lyon et le groupe non-AMA Lyon ( $p=0,76$ ). Sept autres patients de chaque groupe ont été hospitalisés pour une autre cause, sans différence significative entre les groupes ( $p=0,76$ ). Dans le groupe AMA, 2 patients ont été hospitalisés pour embolie pulmonaire, 4 pour toxicité digestive (vomissement et déshydratation, dénutrition, perturbation du bilan hépatique), 1 pour hypercalcémie sur adénome parathyroïdien. Dans le groupe de suivi standard, 3 patients ont été hospitalisés pour toxicité digestive (vomissement, diarrhée, douleurs abdominales), 1 patient a été hospitalisé pour une perforation digestive compliquée d'une embolie pulmonaire en post-opératoire, 1 pour insuffisance rénale aigue, 1 pour tachycardie jonctionnelle et 1 pour décompensation diabétique.

Concernant les hospitalisations de jours pour support transfusionnel, 17 patients (18,7%) ont eu une transfusion érythrocytaire dans le groupe AMA Lyon contre 8 patients (8,8%) dans le groupe non-AMA Lyon ( $p= 0,053$ ). Cinq patients (5,5%) ont une transfusion plaquettaire contre 4 (4,4%), respectivement dans le groupe AMA Lyon et non-AMA Lyon ( $p=0,73$ ). Ces données sont présentées dans le **Tableau 8**.

### 4.3 Résultats sur les objectifs secondaires

#### 4.3.1 Hospitalisations secondaires : AMA Lyon et AMA Toulouse

##### 4.3.1.1 Taux d'hospitalisations secondaires

A Toulouse, 8 patients ont été hospitalisés pendant la prise en charge contre 27 patients dans le groupe AMA Lyon avec une différence statistiquement significative (8,8% vs 29,7% dans le groupe AMA Lyon,  $p= 0,0003$ ).

##### 4.3.1.2 Durée des hospitalisations secondaires

La durée moyenne d'une hospitalisation secondaire dans le groupe AMA Toulouse est de 6,5 jours  $\pm 2,61$  versus 6,1 jours  $\pm 4,7$  jours dans le groupe AMA Lyon, sans différence statistique ( $p=0,843$ ).

##### 4.3.1.3 Causes hospitalisations secondaires

La moitié des patients hospitalisés dans le groupe AMA Toulouse l'ont été pour une raison infectieuse (50% vs 74,1% pour le groupe AMA Lyon,  $p= 0,21$ ). Les quatre autres patients ont été hospitalisés pour d'autres raisons : 1 pour réactivation de son hépatite B, 1 pour mucite, 1 pour un épisode thromboembolique et 1 pour une neutropénie sans fièvre (50% groupe AMA Toulouse vs 25,9% groupe AMA Lyon,  $p= 0,24$ ).

Plus de patients dans le groupe AMA Lyon ont reçu une transfusion érythrocytaire que dans le groupe AMA Toulouse, 18,7% et 5,5% respectivement, de façon statistiquement significative ( $p=0,006$ ). Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant les transfusions plaquettaires dans les deux groupes, (5,5% vs 2,2% groupe AMA Toulouse,  $p=0,25$ ).

Ces caractéristiques sont résumées dans le **Tableau 8**.

| Caractéristiques des patients                       | AMA Lyon<br>n=91 | Non-AMA Lyon<br>n=91 | <i>p</i><br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA<br>Toulouse<br>n=91 | <i>p</i><br>AMA Lyon-<br>AMA<br>Toulouse |
|---|------------------|----------------------|-----------------------------------|-------------------------|--|
| Hospitalisations secondaires, n (%)                 | 27 (29,7)        | 28 (30,8)            | 0,873                             | 8 (8,8)                 | <b>0,0003</b>                            |
| Durée Hospitalisations secondaires, Moy [ $\pm$ SD] | 6,1 $\pm$ 4,7    | 9,4 $\pm$ 10,3       | 0,142                             | 6,5 $\pm$ 2,61          | 0,843                                    |
| <b>Causes Hospitalisations, n (%)</b>               |                  |                      |                                   |                         |  |
| Infections  | 20 (74,1)        | 21 (75)              | 0,758                             | 4 (50)                  | 0,209                                    |
| Autres  | 7 (25,9)         | 7 (22,2)             | 0,758                             | 4 (50)                  | 0,3                                      |
| <b>Besoins transfusionnels, n (%)</b>               |                  |                      |                                   |                         |  |
| Transfusions érythrocytaires                        | 17 (18,7)        | 8 (8,8)              | 0,053                             | 5 (5,5)                 | <b>0,006</b>                             |
| Transfusions plaquettaires                          | 5 (5,5)          | 4 (4,4)              | 0,734                             | 2 (2,2)                 | 0,25                                     |

**Tableau 8 : Caractéristiques des différents types d'hospitalisation selon le groupe de suivi des patients.**

#### 4.3.2 Relative Dose Intensity

##### 4.3.2.1 AMA Lyon et non-AMA Lyon

De façon identique, 88 patients (96,7%) sur 91 ont eu une RDI totale  $\geq$  85% et 3 patients (3,3%)  $<$  85% sans différence statistiquement significative ( $p=0,197$ ). La RDI totale moyenne est de 0,99 [0,04] dans le groupe AMA Lyon contre 0,98  $\pm$ 0,06 dans le groupe non-AMA Lyon ( $p=0,197$ ).

La RDI moyenne de la doxorubicine et de l'endoxan est de 0,99  $\pm$ 0,04 dans le groupe AMA Lyon et de 0,98  $\pm$ 0,06 dans le groupe non AMA Lyon, sans différence statistiquement significative.

##### 4.3.2.2 AMA Lyon et AMA Toulouse

Un patient a eu une RDI totale  $<$  85% dans le groupe AMA Toulouse (1,1% vs 3,3% groupe AMA Lyon,  $p=0,312$ ). La RDI totale moyenne est de 0,996  $\pm$ 0,03 comme la RDI de l'endoxan et de la doxorubicine dans le groupe AMA Toulouse, sans différence significative sur le plan statistique avec le groupe AMA Lyon ( $p=0,312$ ).

Les caractéristiques de la RDI sont montrées dans le **Tableau 9**.

| Caractéristiques RDI               | AMA Lyon<br>n=91 | Non-AMA<br>Lyon<br>n=91 | <i>p</i><br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA Toulouse<br>n=91 | <i>p</i> AMA<br>Lyon- AMA<br>Toulouse |
|------------------------------------|------------------|-------------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| <b>RDI totale, Moy [±SD]</b>       | 0,991 ±0,04      | 0,98 ±0,06              | 0,197                             | 0,996 ±0,03          | 0,312                                 |
| <b>n (%)</b>                       |                  |                         |                                   |                      |                                       |
| ≥85%                               | 88 (96,7)        | 88 (96,7)               |                                   | 90 (98,9)            |                                       |
| <85%                               | 3 (3,3)          | 3(3,3)                  |                                   | 1 (1,1)              |                                       |
| <b>RDI Doxorubicine, Moy [±SD]</b> | 0,991 ±0,04      | 0,98 ±0,06              | 0,197                             | 0,996 ±0,03          | 0,312                                 |
| <b>n (%)</b>                       |                  |                         |                                   |                      |                                       |
| ≥85%                               | 88 (96,7)        | 88 (96,7)               |                                   | 90 (98,9)            |                                       |
| <85%                               | 3 (3,3)          | 3(3,3)                  |                                   | 1 (1,1)              |                                       |
| <b>RDI Endoxan, Moy [±SD]</b>      | 0,991 ±0,04      | 0,98 ±0,06              | 0,197                             | 0,996 ±0,03          | 0,312                                 |
| <b>n (%)</b>                       |                  |                         |                                   |                      |                                       |
| ≥85%                               | 88 (96,7)        | 88 (96,7)               |                                   | 90 (98,9)            |                                       |
| <85%                               | 3 (3,3)          | 3(3,3)                  |                                   | 1 (1,1)              |                                       |

**Tableau 9 : Caractéristiques concernant la RDI selon le groupe du suivi des patients**

#### 4.3.3 Toxicité des traitements

##### 4.3.3.1 Toxicité globale

##### 4.3.3.1.1 **AMA Lyon et non AMA Lyon**

##### a) Toxicités digestives

Les différentes toxicités et leurs grades sont répertoriés dans le **Tableau 10**, tous traitements confondus (R-CHOP et R-ACVBP). Les différences statistiquement significatives sont sur le plan des nausées. Les patients du groupe non-AMA ne présentent aucune nausée durant leur traitement dans 41,7% des cas contre 27,5% dans le groupe AMA Lyon ( $p=0,043$ ). Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur les autres grades de nausées entre les deux groupes. On retrouve une différence statistique concernant les diarrhées survenues pendant le traitement. En effet, il est rapporté 14,3% de diarrhées de grade 2 dans le groupe AMA Lyon contre 3,3% dans le groupe non-AMA Lyon ( $p=0,009$ ). Quatre-vingts et un pour cent des patients du groupe non-AMA ne présentent pas de mucite contre 57,2% du groupe AMA ( $p=0,0004$ ). De plus, les patients du groupe AMA rapportent plus de mucite de grade 1 que le groupe de suivi standard (21,9% vs 7,7%,  $p=0,007$ ). Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur les toxicités de type constipation et vomissements, et ce quel que soit leur grade.

##### b) Toxicités hématologiques

Il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant les toxicités hématologiques que ce soit sur l'anémie, la thrombopénie et la neutropénie. On peut noter une tendance à une part plus importante de thrombopénie de grade 3 dans le groupe AMA (9,9% vs 3,3% dans le groupe non-AMA,  $p=0,074$ ). La neutropénie de grade 4 est

rapportée chez 20,9% et 25,3% des patients, respectivement dans le groupe AMA et non-AMA ( $p=0,48$ ). Il y a une tendance d'anémie grade 3 plus élevée dans le groupe AMA (16,5% vs 8,8%,  $p=0,12$ ).

c) Toxicités infectieuses

Cinquante patients (55%) et 45 patients (49,5%) ont présenté une complication infectieuse dans le groupe AMA et non-AMA respectivement ( $p=0,461$ ). Dix-huit patients du groupe AMA (19,8%) et 13 patients du groupe non AMA ont présenté une NF (14,3%), sans différence statistiquement significative ( $p=0,28$ ). En revanche, dans le groupe non AMA, on rapporte plus d'infection de grade 3 hors période d'aplasie (12,1% vs 3,3%,  $p=0,026$ ), de façon statistiquement significative.

d) Autres toxicités

Il n'existe pas de différence statistique concernant le rapport des neuropathies quel que soit leur grade. La douleur de grade 1 est plus souvent rapportée dans le groupe de suivi AMA (42,8% vs 27,5%,  $p=0,029$ ). De même, l'absence de douleur est plus fréquente dans le groupe de suivi standard (51,6% vs 27,5%,  $p=0,0008$ ). De même, l'absence de fatigue au cours du traitement est plus élevée dans le groupe de suivi standard que dans le groupe AMA (17,6% vs 7,7%,  $p=0,045$ ). Ces résultats sont statistiquement significatifs.

#### 4.3.3.1.2 *AMA Lyon et AMA Toulouse*

a) Toxicités digestives

Le groupe AMA Toulouse rapporte une constipation de grade moyen de  $1,1 \pm 0,9$  contre  $0,48 \pm 0,75$  dans le groupe AMA Lyon ( $p < 0,0001$ ). En effet, l'absence de constipation est rapportée chez 67% et 30,2% des patients dans le groupe AMA Lyon et le groupe AMA Toulouse, respectivement ( $p < 0,0001$ ). La constipation de grade 1 est notée chez 38,3% patients du groupe AMA Toulouse contre 17,6% des patients du groupe AMA Lyon ( $p=0,002$ ). Il existe plus de constipation de grade 3 rapportée dans le groupe AMA Toulouse (5,8% vs 0%,  $p=0,02$ ). L'absence de nausées est plus importante dans le groupe AMA Toulouse (84,9% vs 27,5%,  $p < 0,0001$ ) alors que les nausées grade 1 et 2 sont plus élevées dans le groupe AMA Lyon (41,7% vs 15,1%,  $p < 0,0001$  pour le grade 1 ; 27,5% vs 0%,  $p < 0,0001$  pour le grade 2). De même, on constate des vomissements de grade 1 plus élevés dans le groupe AMA Lyon (15,4% vs 1,2%,  $p=0,0006$ ). Treize patients (14,3%) du groupe AMA Lyon ont présenté des diarrhées de grade 2 contre 1 (1,1%) patients à Toulouse ( $p=0,001$ ). En revanche, il n'existe aucune différence statistiquement significative entre chaque groupe concernant les mucites et ce quel que soit leur grade.

#### b) Toxicités hématologiques

L'anémie de grade 1 et 2 est plus souvent rapportée dans le groupe AMA Toulouse (43% versus 26,4%,  $p=0,02$  pour le grade 1 ; 50% vs 14,3%,  $p< 0,0001$  pour le grade 2) alors que l'absence d'anémie est plus élevée dans le groupe AMA Lyon (42,8% vs 0%,  $p<0,0001$ ). On retrouve des résultats similaires pour la thrombopénie avec une thrombopénie de grade 1 et 2 plus souvent rapportée dans le groupe AMA Toulouse que dans le groupe AMA Lyon et ce de façon statistiquement significative ( $p<0,0001$  pour le grade 1 et  $p<0,0001$  pour le grade 2) L'absence de thrombopénie est plus élevée dans le groupe AMA Lyon ( $p<0,0001$ ). Pour les grades 3 et 4, on ne retrouve pas de différence statistique entre les deux groupes pour l'anémie et la thrombopénie. On retrouve une différence statistiquement significative concernant la neutropénie de grade 4 avec 69,8% des patients dans le groupe AMA Toulouse contre 20,9% des patients du groupe AMA Lyon ( $p<0,001$ ).

#### c) Toxicités infectieuses

On retrouve un taux d'infection totale de 55% pour le groupe AMA Lyon et de 71% pour le groupe AMA Toulouse sans différence statistiquement significative ( $p=0,062$ ). Cinquante et 7 patients ont présenté une NF de grade 4, dans le groupe AMA Toulouse et le groupe AMA Lyon, respectivement ( $p<0,0001$ ), significatif sur le plan statistique. Il y a eu plus d'infections de grade 1 et 2 hors période d'aplasie dans le groupe AMA Lyon que dans le groupe AMA Toulouse (18,7% vs 0%,  $p<0,0001$  pour le grade 1 ; 13,2% vs 1,2%,  $p= 0,002$  pour le grade 2) alors que l'absence d'infection hors aplasie était plus élevée dans le groupe AMA Toulouse (94,2% vs 64,8%,  $p<0,0001$ ).

#### d) Autres toxicités

Il n'y avait pas de différences statistiques entre les deux groupes sur l'incidence des neuropathies et de l'asthénie quel que soit leurs grades. L'absence de douleur était plus élevée dans le groupe AMA Toulouse (43% vs 27,5%,  $p=0,03$ ) alors que 42,8% des patients du groupe AMA Lyon présentaient une douleur de grade 1 ( $p=0,025$ ).

La toxicité globale des traitements dans chaque groupe de suivi est répertoriée dans le **Tableau 10**.

| Toxicité du traitement             | AMA Lyon<br>n=91 | Non-AMA Lyon<br>n=91 | p<br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA Toulouse<br>n=86 | p<br>AMA Lyon-<br>AMA<br>Toulouse |
|------------------------------------|------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| <b>Digestif</b>                    |                  |                      |                            |                      |                                   |
| <b>Constipation, Moy<br/>[±SD]</b> | 0,48 ±0,75       | 0,45±0,72            | 0,762                      | 1,1 ±0,9             | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <b>n (%)</b>                       |                  |                      |                            |                      |                                   |
| <i>Aucune</i>                      | 61 (67)          | 59 (64,8)            | 0,756                      | 26 (30,2)            | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <i>Grade 1</i>                     | 16 (17,6)        | 25 (27,5)            | 0,112                      | 33 (38,3)            | <b>0,002</b>                      |
| <i>Grade 2</i>                     | 14 (15,4)        | 6 (6,6)              | 0,058                      | 22 (25,6)            | 0,093                             |
| <i>Grade 3</i>                     | 0 (0)            | 0 (0)                | -                          | 5 (5,8)              | <b>0,02</b>                       |
| <i>Grade 4</i>                     | 0 (0)            | 1 (1,1)              | 0,319                      | 0 (0)                | -                                 |
| <b>Nausées, Moy [±SD]</b>          | 1,07 ±0,83       | 0,9 ±0,88            | 0,142                      | 0,15 ±0,36           | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <b>n (%)</b>                       |                  |                      |                            |                      |                                   |
| <i>Aucune</i>                      | 25 (27,5)        | 38 (41,7)            | <b>0,043</b>               | 73 (84,9)            | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <i>Grade 1</i>                     | 38 (41,7)        | 29 (31,9)            | 0,168                      | 13 (15,1)            | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <i>Grade 2</i>                     | 25 (27,5)        | 21 (23,1)            | 0,498                      | 0 (0)                | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <i>Grade 3</i>                     | 3 (3,3)          | 3 (3,3)              | >0,999                     | 0 (0)                | 0,09                              |
| <i>Grade 4</i>                     | 0 (0)            | 0 (0)                | -                          | 0 (0)                | -                                 |
| <b>Vomissements, Moy<br/>[±SD]</b> | 0,3 ±0,66        | 0,31 ±0,68           | 0,912                      | 0,03 ±0,24           | <b>0,0004</b>                     |
| <b>n (%)</b>                       |                  |                      |                            |                      |                                   |
| <i>Aucune</i>                      | 71 (78)          | 72 (79,1)            | 0,858                      | 84 (97,6)            | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <i>Grade 1</i>                     | 14 (15,4)        | 10 (11)              | 0,384                      | 1 (1,2)              | <b>0,0006</b>                     |
| <i>Grade 2</i>                     | 4 (4,4)          | 8 (8,8)              | 0,234                      | 1 (1,2)              | 0,197                             |
| <i>Grade 3</i>                     | 2 (2,2)          | 1 (1,1)              | 0,563                      | 0 (0)                | 0,169                             |
| <i>Grade 4</i>                     | 0 (0)            | 0 (0)                | -                          | 0 (0)                | -                                 |
| <b>Diarrhées, Moy [±SD]</b>        | 0,44 ±0,82       | 0,24 ±0,62           | 0,068                      | 0,07 ±0,3            | <b>0,0001</b>                     |
| <b>n (%)</b>                       |                  |                      |                            |                      |                                   |
| <i>Aucune</i>                      | 68 (74,7)        | 76 (83,5)            | 0,146                      | 81 (94,2)            | <b>0,0003</b>                     |
| <i>Grade 1</i>                     | 8 (8,8)          | 10 (11)              | 0,622                      | 4 (4,7)              | 0,276                             |
| <i>Grade 2</i>                     | 13 (14,3)        | 3 (3,3)              | <b>0,009</b>               | 1 (1,1)              | <b>0,001</b>                      |
| <i>Grade 3</i>                     | 2 (2,2)          | 2 (2,2)              | >0,999                     | 0 (0)                | 0,169                             |
| <i>Grade 4</i>                     | 0 (0)            | 0 (0)                | -                          | 0 (0)                | -                                 |
| <b>Mucite, Moy [±SD]</b>           | 0,7 ±0,93        | 0,33 ±0,76           | <b>0,0044</b>              | 0,67 ±0,89           | 0,896                             |
| <b>n (%)</b>                       |                  |                      |                            |                      |                                   |
| <i>Aucune</i>                      | 52 (57,2)        | 74 (81,3)            | <b>0,0004</b>              | 48 (55,8)            | 0,896                             |
| <i>Grade 1</i>                     | 20 (21,9)        | 7 (7,7)              | <b>0,007</b>               | 22 (25,5)            | 0,576                             |
| <i>Grade 2</i>                     | 14 (15,4)        | 7 (7,7)              | 0,11                       | 12 (14)              | 0,789                             |
| <i>Grade 3</i>                     | 5 (5,5)          | 3 (3,3)              | 0,472                      | 4 (4,7)              | 0,799                             |
| <i>Grade 4</i>                     | 0 (0)            | 0 (0)                | -                          | 0 (0)                | -                                 |

| Toxicité du traitement        | AMA Lyon<br>n=91 | Non-AMA Lyon<br>n=91 | <i>p</i><br>AMA, non-AMA<br>Lyon | AMA Toulouse<br>n=86 | <i>p</i><br>AMA Lyon-<br>AMA Toulouse |
|-------------------------------|------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| <b>Neuropathie, Moy [±SD]</b> | 0,4 ±0,73        | 0,32 ±0,66           | 0,328                            | 0,5 ±0,75            | 0,402                                 |
| <b>n (%)</b>                  |                  |                      |                                  |                      |                                       |
| <i>Aucune</i>                 | 65 (71,4)        | 70 (76,9)            | 0,399                            | 55 (63,9)            | 0,209                                 |
| <i>Grade 1</i>                | 17 (18,7)        | 15 (16,5)            | 0,699                            | 20 (23,3)            | 0,457                                 |
| <i>Grade 2</i>                | 7 (7,7)          | 4 (4,4)              | 0,553                            | 10 (11,6)            | 0,377                                 |
| <i>Grade 3</i>                | 2 (2,2)          | 2 (1,1)              | >0,999                           | 1 (1,2)              | 0,596                                 |
| <i>Grade 4</i>                | 0 (0)            | 0 (0)                | -                                | 0 (0)                | -                                     |
| <b>Douleur, Moy [±SD]</b>     | 1,1 ±0,86        | 0,72 ±0,87           | <b>0,007</b>                     | 0,9 ±0,94            | 0,242                                 |
| <b>n (%)</b>                  |                  |                      |                                  |                      |                                       |
| <i>Aucune</i>                 | 25 (27,5)        | 47 (51,6)            | <b>0,0008</b>                    | 37 (43)              | <b>0,03</b>                           |
| <i>Grade 1</i>                | 39 (42,8)        | 25 (27,5)            | <b>0,029</b>                     | 23 (26,7)            | <b>0,025</b>                          |
| <i>Grade 2</i>                | 22 (24,2)        | 16 (17,6)            | 0,276                            | 22 (25,6)            | 0,83                                  |
| <i>Grade 3</i>                | 5 (5,5)          | 3 (3,3)              | 0,472                            | 4 (4,7)              | 0,799                                 |
| <i>Grade 4</i>                | 0 (0)            | 0 (0)                | -                                | 0 (0)                | -                                     |
| <b>Asthénie, Moy [±SD]</b>    | 1,5 ±0,75        | 1,2 ±0,86            | <b>0,045</b>                     | 1,7 ±0,76            | 0,147                                 |
| <b>n (%)</b>                  |                  |                      |                                  |                      |                                       |
| <i>Aucune</i>                 | 7 (7,7)          | 16 (17,6)            | <b>0,045</b>                     | 4 (4,7)              | 0,416                                 |
| <i>Grade 1</i>                | 37 (40,6)        | 41 (45,1)            | 0,551                            | 29 (34,1)            | 0,373                                 |
| <i>Grade 2</i>                | 40 (44)          | 28 (30,7)            | 0,067                            | 43 (50,6)            | 0,381                                 |
| <i>Grade 3</i>                | 7 (7,7)          | 5 (5,5)              | 0,553                            | 8 (9,4)              | 0,685                                 |
| <i>Grade 4</i>                | 0 (0)            | 1 (1,1)              | 0,319                            | 1 (1,2)              | 0,302                                 |

| Toxicité du traitement                    | AMA Lyon<br>n=91 | Non-AMA Lyon<br>n=91 | p<br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA<br>Toulouse<br>n=86 | p<br>AMA Lyon-<br>AMA<br>Toulouse |
|---|------------------|----------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| <b>Hématologique</b>                      |                  |                      |                            |                         |                                   |
| <b>Anémie, Moy [±SD]</b>                  | 1,04 ±1,11       | 1,01 ±0,98           | 0,832                      | 1,6 ±0,61               | <0,0001                           |
| <b>n (%)</b>                              |                  |                      |                            |                         |                                   |
| <i>Aucune</i>                             | 39 (42,8)        | 35 (38,4)            | 0,549                      | 0 (0)                   | <0,0001                           |
| <i>Grade 1</i>                            | 24 (26,4)        | 28 (30,8)            | 0,514                      | 37 (43)                 | 0,02                              |
| <i>Grade 2</i>                            | 13 (14,3)        | 20 (22)              | 0,18                       | 43 (50)                 | <0,0001                           |
| <i>Grade 3</i>                            | 15 (16,5)        | 8 (8,8)              | 0,12                       | 6 (7)                   | 0,051                             |
| <i>Grade 4</i>                            | 0 (0)            | 0 (0)                | -                          | 0 (0)                   | -                                 |
| <b>Thrombopénie, Moy [±SD]</b>            | 0,55 ±1,1        | 0,29 ±0,79           | 0,07                       | 1,6 ±0,66               | <0,0001                           |
| <b>n (%)</b>                              |                  |                      |                            |                         |                                   |
| <i>Aucune</i>                             | 68 (74,7)        | 77 (84,6)            | 0,098                      | 0 (0)                   | <0,0001                           |
| <i>Grade 1</i>                            | 7 (7,7)          | 6 (6,6)              | 0,775                      | 43 (50)                 | <0,0001                           |
| <i>Grade 2</i>                            | 6 (6,6)          | 4 (4,4)              | 0,518                      | 37 (43)                 | <0,0001                           |
| <i>Grade 3</i>                            | 9 (9,9)          | 3 (3,3)              | 0,074                      | 5 (5,8)                 | 0,318                             |
| <i>Grade 4</i>                            | 1 (1,1)          | 1 (1,1)              | >0,999                     | 1 (1,2)                 | 0,968                             |
| <b>Neutropénie, Moy [±SD]</b>             | 1,8 ±1,56        | 1,8 ±1,6             | 0,852                      | 3,6 ±0,66               | <0,0001                           |
| <b>n (%)</b>                              |                  |                      |                            |                         |                                   |
| <i>Aucune</i>                             | 28 (30,8)        | 27 (29,7)            | 0,873                      | 0 (0)                   | <0,0001                           |
| <i>Grade 1</i>                            | 19 (20,9)        | 22 (24,1)            | 0,596                      | 0 (0)                   | <0,0001                           |
| <i>Grade 2</i>                            | 8 (8,8)          | 5 (5,5)              | 0,391                      | 8 (8,8)                 | 0,906                             |
| <i>Grade 3</i>                            | 17 (18,6)        | 14 (15,4)            | 0,557                      | 18 (18,6)               | 0,709                             |
| <i>Grade 4</i>                            | 19 (20,9)        | 23 (25,3)            | 0,484                      | 60 (69,8)               | <0,0001                           |
| <b>Infectieuses</b>                       |                  |                      |                            |                         |                                   |
| <b>Infection Totale, n (%)</b>            | 50 (55)          | 45 (49,5)            | 0,461                      | 65 (75,5)               | 0,062                             |
| <b>Neutropénie fébrile, Moy [±SD]</b>     | 0,65 ±1,34       | 0,42 ±1,05           | 0,239                      | 2,5 ±1,88               | <0,0001                           |
| <b>n (%)</b>                              |                  |                      |                            |                         |                                   |
| <i>Aucune</i>                             | 73 (80,2)        | 78 (85,7)            | 0,831                      | 30 (34,9)               | <0,0001                           |
| <i>Grade 1</i>                            | 0 (0)            | 0 (0)                | -                          | 0 (0)                   | -                                 |
| <i>Grade 2</i>                            | 1 (1,1)          | 3 (3,3)              | 0,702                      | 2 (2,3)                 | 0,955                             |
| <i>Grade 3</i>                            | 10 (10,9)        | 8 (8,8)              | 0,789                      | 4 (4,7)                 | 0,184                             |
| <i>Grade 4</i>                            | 7 (7,7)          | 2 (2,2)              | 0,088                      | 50 (58,1)               | <0,0001                           |
| <b>Infections Hors aplasie, Moy [±SD]</b> | 0,55 ±0,85       | 0,73 ±1,19           | 0,253                      | 0,2 ±0,87               | 0,009                             |
| <b>n (%)</b>                              |                  |                      |                            |                         |                                   |
| <i>Aucune</i>                             | 59 (64,8)        | 60 (66)              | 0,877                      | 81 (94,2)               | <0,0001                           |
| <i>Grade 1</i>                            | 17 (18,7)        | 13 (14,1)            | 0,427                      | 0 (0)                   | <0,0001                           |
| <i>Grade 2</i>                            | 12 (13,2)        | 5 (5,5)              | 0,075                      | 1 (1,2)                 | 0,002                             |
| <i>Grade 3</i>                            | 3 (3,3)          | 11 (12,1)            | 0,026                      | 0 (0)                   | 0,09                              |
| <i>Grade 4</i>                            | 0 (0)            | 3 (3,3)              | 0,082                      | 4 (4,6)                 | 0,037                             |

**Tableau 10 : Toxicité globale tout traitement selon les groupes de suivi**

#### 4.3.3.2 Toxicités de grade $\geq 3$

##### 4.3.3.2.1 **AMA Lyon et Non-AMA Lyon**

Cent six toxicités de grade  $\geq 3$  ont été répertoriées dans le groupe AMA Lyon. Cinquante-cinq patients (60,4%) ont présenté au moins une toxicité de grade  $\geq 3$ , avec une moyenne de  $1,2 \pm 1,29$  toxicité de grade  $\geq 3$  par patient. Dans le groupe non-AMA Lyon, 94 toxicités sévères ont été notées. Cinquante-cinq patients (60,4%) ont présenté au moins une toxicité de grade  $\geq 3$  avec une moyenne  $1,01 \pm 1,1$  toxicité sévère par patient ; sans différence significative entre les deux groupes ( $p=0,38$ ).

##### a) Toxicités digestives

Dans le groupe AMA Lyon, 12 toxicités digestives sévères ont été rapportées. Dix patients (11%) ont présenté au moins une de ces toxicités avec une moyenne de  $0,13 \pm 0,4$  par patients. Dix toxicités digestives sévères ont été notées dans le groupe de suivi standard dont 9 patients (9,9%) ont présenté au moins une toxicité digestive de grade  $\geq 3$  avec une moyenne de  $0,11 \pm 0,35$  par patient, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p=0,804$ ). Concernant les détails de ces toxicités digestives (mucite, constipation, nausées, vomissements, diarrhées), il n'existait également pas de différences statistiques entre les deux groupes.

##### b) Toxicités hématologiques

Les patients suivis par AMA Lyon ont présenté un nombre total de 61 toxicités sévères hématologiques avec 39 patients (42,9%) ayant présenté au moins une toxicité sévère dont la moyenne est de  $0,67 \pm 0,92$  toxicité sévère hématologique par patient. Quarante-neuf toxicités hématologiques de grade  $\geq 3$  ont été rapportées dans le groupe non-AMA Lyon. Quarante patients (44%) ont présenté au moins une toxicité sévère avec une moyenne de  $0,54 \pm 0,70$  par patient. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p=0,28$ ). On ne retrouve également pas de différence entre les deux groupes au regard de l'anémie, la thrombopénie et la neutropénie sévère ( $p= 0,12$  ;  $p=0,09$  ;  $p=0,881$  respectivement).

##### c) Toxicités infectieuses

Dans le groupe AMA Lyon, 19 toxicités infectieuses de grade  $\geq 3$  ont été rapportées avec 19 patients (20,9%) ayant présenté au moins une toxicité infectieuse sévère. La moyenne est de  $0,21 \pm 0,41$  par patient. Vingt-quatre toxicités infectieuses sévères ont été notées dans le groupe non-AMA Lyon avec 21 patients (23,1%) ayant présenté au moins une toxicité infectieuse sévère. La moyenne était de  $0,3 \pm 0,51$  toxicité infectieuse de grade  $\geq 3$  par patient sans différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p=0,425$ ). Il n'existait également pas de différence entre les deux groupes concernant les NF. En revanche, la

différence était statistiquement significative pour les infections hors période d'aplasie (3,3% vs 15,4%,  $p=0,005$  dans le groupe AMA Lyon et le groupe non-AMA Lyon respectivement).

d) Autres toxicités

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant les toxicités sévères de type neuropathie, douleur et asthénie ( $p= 0,99$  ;  $p= 0,47$  ;  $p=0,76$  respectivement).

#### 4.3.3.2.2 *AMA Lyon et AMA Toulouse*

Dans le groupe AMA Toulouse, 166 toxicités de grade  $\geq 3$  ont été rapportées. Soixante-dix-neuf patients (91,9%) ont présenté au moins une toxicité sévère avec une moyenne de  $1,8 \pm 1,17$  par patient. Il existe une différence statistiquement significative entre les groupes que ce soit sur le nombre total de toxicités sévères (106 AMA Lyon vs 166 AMA Toulouse,  $p<0,0001$ ) et du nombre moyen de toxicité sévère par patient ( $1,2$  vs  $1,8$   $p= 0,0004$ ) pour le groupe AMA Lyon et AMA Toulouse respectivement.

a) Toxicités digestives

Neuf patients du groupe AMA Toulouse ont présenté une toxicité digestive de grade  $\geq 3$  avec une moyenne  $0,11 \pm 0,31$  par patient. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (4,7% vs 11%,  $p=0,08$  pour le groupe AMA Toulouse et le groupe AMA Lyon respectivement). Sur le détail de ces toxicités digestives sévères (mucite, diarrhée, constipation, nausées, vomissements), il n'y a pas de différence entre les deux groupes de façon statistique hormis sur les constipations sévères (4,9% groupe AMA Toulouse vs 0% groupe AMA Lyon,  $p= 0,023$ ).

b) Toxicités hématologiques

Dans le groupe AMA Toulouse, on a répertorié 90 toxicités hématologiques sévères avec 78 patients (89,7%) ayant présenté au moins une de ces toxicités. La moyenne est de  $1,05 \pm 0,51$  toxicité hématologique sévère par patient. Il existe une différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant ces toxicités hématologique (90 vs 61,  $p=0,001$  pour le groupe AMA Toulouse et le groupe AMA Lyon respectivement). De même, la différence est significative pour les neutropénies sévères (39,6% vs 90,7%,  $p<0,0001$  dans le groupe AMA Lyon et AMA Toulouse, respectivement). En revanche, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant l'anémie et la thrombopénie.

c) Toxicités infectieuses

Dans le groupe AMA Toulouse, 58 toxicités infectieuses sévères ont été notées avec une différence statistiquement significative entre les groupes (58 vs 19 dans le groupe AMA

Lyon,  $p < 0,0001$ ). Cinquante-quatre patients ont présenté au moins une toxicité sévère avec une moyenne de  $0,7 \pm 0,56$  toxicité infectieuse sévère par patient, avec une différence significative (62,8% vs 17,6%,  $p < 0,0001$ , dans le groupe AMA Toulouse et AMA Lyon respectivement). Il n'y a pas de différence entre les deux groupes concernant les infections hors période d'aplasie (3,3% AMA Lyon vs 4,6% AMA Toulouse,  $p = 0,64$ ). Mais, il existe une différence pour les neutropénies fébriles (17,6% vs 62,8%,  $p < 0,0001$  pour le groupe AMA Lyon et AMA Toulouse respectivement).

#### d) Autres toxicités

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant les toxicités sévères de type neuropathie, douleur et asthénie ( $p = 0,61$  ;  $p = 0,79$  ;  $p = 0,51$  respectivement).

Les toxicités de grade  $\geq 3$  sont résumées dans le **Tableau 11**.

| Toxicité des traitements de grade $\geq 3$  | AMA Lyon<br>n=91          | Non-AMA<br>Lyon<br>n=91    | <i>p</i><br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA<br>Toulouse<br>n=86     | <i>p</i><br>AMA<br>Lyon-<br>AMA<br>Toulouse |
|---|---------------------------|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|---|
| Nombre total de toxicité de grade $\geq 3$  | 106                       | 94                         | 0,389                             | 166                         | <b>0,0004</b>                               |
| Patient ayant présenté $\geq 1$ toxicité de grade $\geq 3$ , n (%)                                  | 55 (60,4)                 | 55 (60,4)                  | >0,999                            | 79 (91,9)                   | <b>&lt;0,0001</b>                           |
| Nombre de toxicité grade $\geq 3$ par patient, Moy [ $\pm$ SD]<br>Min, Max                          | 1,2 $\pm$ 1,29<br>1 5     | 1,01 $\pm$ 1,1<br>1 5      | 0,389                             | 1,8 $\pm$ 1,17<br>1 7       | <b>0,0004</b>                               |
| <b>Digestif, n total</b>  | 12 (13,2)                 | 10 (11)                    | 0,693                             | 9 (10,5)                    | 0,919                                       |
| <b>Patients ayant présenté <math>\geq 1</math> tox digestive, n (%) et Moy [<math>\pm</math>SD]</b> | 10 (11)<br>0,13 $\pm$ 0,4 | 9 (9,9)<br>0,11 $\pm$ 0,35 | 0,91<br>0,693                     | 9 (10,5)<br>0,11 $\pm$ 0,31 | 0,119<br>0,9                                |
| Constipation  | 0(0)                      | 1 (1,1)                    | 0,319                             | 5 (4,9)                     | <b>0,023</b>                                |
| Nausées   | 3 (3,3)                   | 3 (3,3)                    | >0,999                            | 0 (0)                       | 0,083                                       |
| Vomissements  | 2(2,2)                    | 1 (1,1)                    | 0,563                             | 0 (0)                       | 0,169                                       |
| Diarrhée  | 2(2,2)                    | 2 (2,2)                    | >0,999                            | 0 (0)                       | 0,159                                       |
| Mucite  | 5 (5,5)                   | 3 (3,3)                    | 0,472                             | 4 (4,7)                     | 0,799                                       |
| <b>Autres</b>   |                           |                            |                                   |                             |   |
| Neuropathie   | 2(2,2)                    | 2 (2,2)                    | >0,999                            | 1 (1,2)                     | 0,612                                       |
| Douleur   | 5 (5,5)                   | 3 (3,3)                    | 0,472                             | 4 (4,7)                     | 0,799                                       |
| Asthénie  | 7 (7,7)                   | 6 (6,6)                    | 0,775                             | 9 (10,6)                    | 0,507                                       |

| Toxicité des traitements de grade $\geq 3$   | AMA Lyon<br>n=91             | Non-AMA<br>Lyon<br>n=91     | <i>p</i><br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA<br>Toulouse<br>n=86      | <i>p</i><br>AMA<br>Lyon-<br>AMA<br>Toulouse |
|--|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------|---|
| <b>Hématologique, n total</b>  | 61 (67)                      | 49 (53,8)                   | 0,279                             | 90                           | <b>0,001</b>                                |
| <b>Patient ayant présenté <math>\geq 1</math> tox hémato, n (%) et Moy [<math>\pm</math>SD]</b>      | 39 (42,9)<br>0,67 $\pm$ 0,92 | 40 (44)<br>0,54 $\pm$ 0,70  | 0,882<br>0,279                    | 78 (89,7)<br>1,05 $\pm$ 0,51 | <b>&lt;0,0001</b><br><b>0,001</b>           |
| Anémie   | 15 (16,5)                    | 8 (8,8)                     | 0,119                             | 6 (7)                        | 0,051                                       |
| Thrombopénie   | 10(11)                       | 4 (4,4)                     | 0,096                             | 6 (7)                        | 0,355                                       |
| Neutropénie  | 36 (39,6)                    | 37 (40,7)                   | 0,881                             | 78 (90,7)                    | <b>&lt;0,0001</b>                           |
| <b>Infectieuses, n total</b>   | 20 (22)                      | 24 (26)                     | 0,425                             | 58 (67)                      | <b>&lt;0,0001</b>                           |
| <b>Patient ayant présenté <math>\geq 1</math> tox infectieuse, n (%) et Moy [<math>\pm</math>SD]</b> | 19 (20,9)<br>0,21 $\pm$ 0,41 | 21 (23,1)<br>0,3 $\pm$ 0,51 | 0,722<br>0,425                    | 54 (62,8)<br>0,7 $\pm$ 0,56  | <b>&lt;0,0001</b><br><b>&lt;0,0001</b>      |
| Neutropénie fébrile  | 17 (18,7)                    | 10 (10,1)                   | 0,206                             | 54 (62,8)                    | <b>&lt;0,0001</b>                           |
| Infections hors aplasie  | 3 (3,3)                      | 14 (15,4)                   | <b>0,005</b>                      | 4 (4,6)                      | 0,646                                       |

**Tableau 11: Toxicités de grade  $\geq 3$  par groupe de suivi**

#### 4.3.4 Facteurs de risque associés à des toxicités sévères

##### 4.3.4.1 AMA Lyon

En analyse univariée, un score de Charlson élevé (3,2 [0,28]) est un facteur de risque de toxicités sévères toutes confondues ( $p < 0,0001$ ) et de toxicités hématologiques sévères ( $p < 0,0001$ ). Vivre seul est un facteur de risque de toxicités digestives sévères ( $p = 0,022$ ). En revanche, l'âge élevé (65,1  $\pm$ 0,99) apparaît comme facteur protecteur des toxicités sévères ( $p < 0,0001$ ), des toxicités hématologiques sévères ( $p < 0,0001$ ), digestives sévères ( $p < 0,0001$ ) et infectieuses sévères ( $p < 0,0001$ ).

##### 4.3.4.2 Non-AMA Lyon

En analyse univariée, un score de Charlson élevé (2,8  $\pm$ 0,24) est un facteur de risque de toxicités sévères toutes confondues ( $p < 0,0001$ ), de toxicités digestives sévères ( $p < 0,0001$ ) et de toxicités infectieuses ( $p < 0,0001$ ). L'OMS  $> 1$  est un facteur de risque de toxicités sévères toutes confondues ( $p = 0,015$ ). L'âge élevé (64,9  $\pm$ 1,38) apparaît comme protecteur des toxicités sévères, infectieuses, hématologiques et digestives ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ , respectivement).

##### 4.3.4.3 AMA Toulouse

En analyse univariée, un score de Charlson élevé (3,2  $\pm$ 0,85) est un facteur de risque de toxicité sévère toute confondues, de toxicités digestives, infectieuses et hématologiques

sévères ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ , respectivement). Avoir un diagnostic de LBDGC est un facteur de risque de toxicités sévères toutes confondues ( $p = 0,027$ ), de toxicités infectieuses ( $p = 0,016$ ), et de toxicités hématologiques sévères ( $p = 0,014$ ). Un stade  $> 2$  et un IPI  $\geq 1$  sont des facteurs de risques de toxicités infectieuses ( $p = 0,038$  et  $p = 0,0192$  respectivement). D'être sans emploi est un facteur de risque de toxicités digestives sévères ( $p = 0,017$ ). D'avoir des revenus mensuels  $< 1830\text{€}/\text{mois}$  apparait comme un facteur de risque de toxicités hématologiques sévères ( $p = 0,031$ ).

Les différents facteurs sont décrits dans les tableaux en **Annexe 1, 2 et 3**.

#### 4.3.5 Réponse au traitement

##### 4.3.5.1 AMA Lyon et non-AMA Lyon

Dans le groupe AMA Lyon, le taux de réponse globale (TRG) est de 96,7% avec 79 patients (86,8%) qui ont obtenu une rémission complète (RC) et 9 patients (9,9%) en rémission partielle (RP). Trois patients (3,3%) étaient en échec de leur traitement.

Dans le groupe non-AMA Lyon, le TRG est de 98,9% avec 82 patients (90,1%) ayant obtenu une RC et 8 patients (8,8%) une RP. Un patient (1,1%) était en échec de son traitement. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes quel que soit la réponse (RC :  $p = 0,49$  ; RP :  $p = 0,80$  ; échec :  $p = 0,315$ ).

##### 4.3.5.2 AMA Lyon et AMA Toulouse

Dans le groupe AMA Toulouse, le taux de réponse globale est de 100% avec 90 patients (98,9%) qui ont obtenu une RC et un patient (1,1%) en RP. Aucun patient n'était en échec au traitement. Il existe des différences statistiquement significatives entre les deux groupes sur l'obtention d'une RC (86,8% vs 98,9% dans le groupe AMA Lyon et AMA Toulouse respectivement,  $p = 0,001$ ) ainsi que sur la RP (9,9% vs 1,1%,  $p = 0,009$ ).

Les caractéristiques sur la réponse au traitement sont dans le **Tableau 12**.

#### 4.3.6 Données de survie

##### 4.3.6.1 AMA Lyon et non-AMA Lyon

Dans le groupe AMA Lyon, 10 patients (11%) ont rechuté contre 19 patients (20,8%) dans le groupe non-AMA Lyon, sans différence statistiquement significative ( $p = 0,069$ ). Quatre patients (4,4%) sont décédés dans le groupe AMA Lyon. La cause du décès était pour les quatre patients la maladie hématologique évolutive. Dans le groupe non AMA-Lyon, 13 patients (14,3%) sont décédés, 10 patients (76,9%) de leur maladie hématologique, 1 (7,7%) d'infection et 2 autres (15,4%) de causes non documentées. Il existe une différence

statistiquement significative sur le taux de décès entre les deux groupes ( $p=0,02$ ). Aucun décès toxique n'est noté dans les deux groupes.

#### 4.3.6.2 AMA Lyon et AMA Toulouse

Dans le groupe AMA Toulouse, 5 patients (5,5%) ont rechuté. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (5,5% AMA Toulouse vs 11% AMA Lyon,  $p=0,41$ ). De même, 2 patients (2,2%) sont décédés dont un patient de sa maladie hématologique et 1 d'un second cancer. Il n'existe pas de différence statistique entre les deux groupes sur les taux de décès (2,2% vs 4,4%, AMA Toulouse et AMA Lyon respectivement,  $p=0,178$ ). Aucun décès toxique n'est rapporté dans le groupe AMA Toulouse.

Les données concernant les rechutes et les décès sont notés dans le **Tableau 12**.

| Caractéristiques des patients       | AMA Lyon<br>n=91 | Non-AMA<br>Lyon<br>n=91 | <i>p</i><br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA Toulouse<br>n=91 | <i>p</i><br>AMA Lyon-<br>AMA<br>Toulouse |
|-------------------------------------|------------------|-------------------------|-----------------------------------|----------------------|--|
| <b>Réponse au traitement, n (%)</b> |                  |                         |                                   |                      |  |
| TRG                                 | 88 (96,7%)       | 90 (98,9%)              | 0,315                             | 91 (100)             | 0,082                                    |
| RC                                  | 79 (86,8)        | 82 (90,1)               | 0,489                             | 90 (98,9)            | <b>0,001</b>                             |
| RP                                  | 9 (9,9)          | 8 (8,8)                 | 0,8                               | 1(1,1)               | <b>0,009</b>                             |
| Échec                               | 3 (3,3)          | 1 (1,1)                 | 0,315                             | 0 (0)                | 0,082                                    |
| <b>Rechute, n (%)</b>               | 10 (11)          | 19 (20,8)               | 0,069                             | 5 (5,5)              | 0,409                                    |
| <b>Décès, n (%)</b>                 | 4 (4,4)          | 13 (14,3)               | <b>0,022</b>                      | 2 (2,2)              | 0,178                                    |
| Maladie hématologique               | 4 (100)          | 10 (76,9)               |                                   | 1 (50)               |  |
| Infections                          | 0 (0)            | 1 (7,7)                 |                                   | 0 (0)                |  |
| Décès toxiques                      | 0 (0)            | 0 (0)                   |                                   | 0 (0)                |  |
| Autres                              | 0 (0)            | 2 (15,4)                |                                   | 1 (50)               |  |

**Tableau 12: Réponse au traitement, rechute et décès selon les groupes de suivi**

#### 4.3.7 Courbes de survie

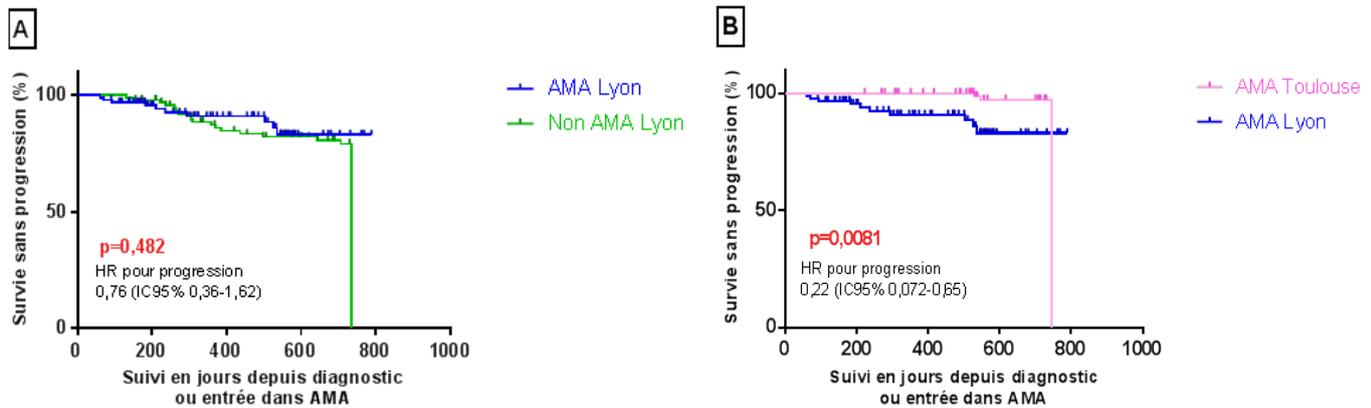
##### 4.3.7.1 Survie sans progression

Pour un suivi médian de 12,8 mois dans la cohorte AMA Lyon, 10 patients (11%) ont eu une rechute de leur maladie ou une maladie progressive. Pour un suivi médian de 24 mois pour la cohorte AMA Toulouse et non AMA Lyon, 3 patients (3,3%) ont présenté une rechute dans le groupe AMA Toulouse et 18 patients (19,8%) ont rechuté dans le groupe non-AMA Lyon.

La SSP médiane était non atteinte dans le groupe AMA Lyon, de 24,5 mois dans le groupe AMA Toulouse et 24,1 mois dans le groupe non-AMA Lyon.

La SSP estimée à 1 an était de 91,4% dans le groupe AMA Lyon contre 88,4% dans le groupe non-AMA Lyon, sans différence statistiquement significative ( $p=0,482$ ). La SSP estimée à 1 an était de 98,7% pour le groupe AMA Toulouse contre 91,4% dans le groupe AMA Lyon avec une différence statistiquement significative ( $p= 0,008$ ).

Les courbes de SSP sont présentées dans la **Figure 11**.



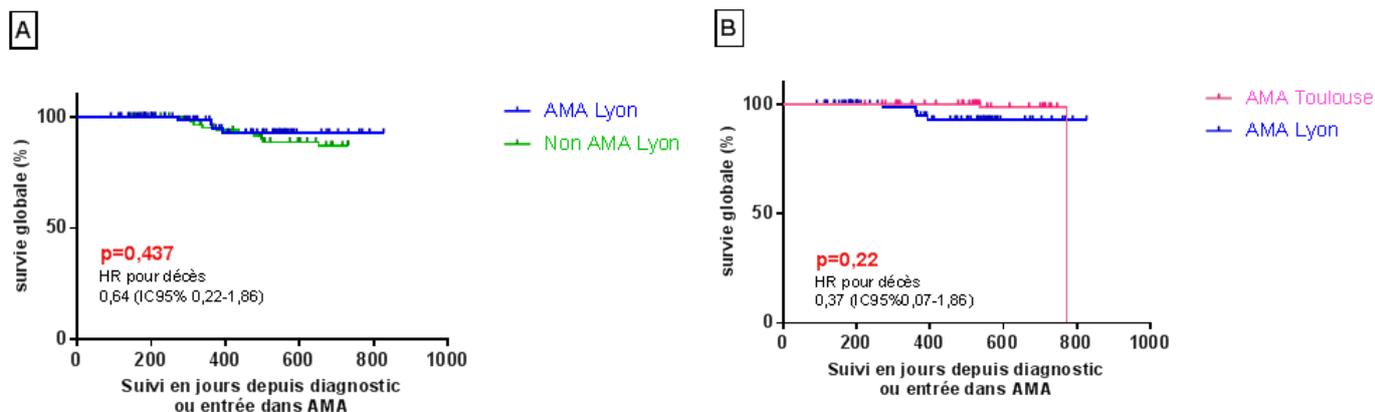
**Figure 11: Courbes de Kaplan-Meier estimant la SSP selon les groupes de suivi. (A) SSP AMA Lyon et non-AMA Lyon (B) SSP AMA Toulouse et AMA Lyon**

#### 4.3.7.2 Survie globale

Dans le groupe AMA Lyon, le suivi médian était de 13,3 mois. Quatre patients sont décédés (4,4%). Pour un suivi médian de 24 mois dans le groupe AMA Toulouse et non-AMA Lyon, 2 patients (2,2%) et 10 patients (11%) sont décédés respectivement.

La SG médiane était de 25,4 mois pour le groupe AMA Toulouse et non atteinte pour les groupes AMA Lyon et non AMA Lyon.

La SG estimée à 2 ans était de 97,4% dans le groupe AMA Lyon et de 94,7% dans le groupe non-AMA Lyon, sans différence statistiquement significative ( $p=0,437$ ). La SG estimée à deux ans dans le groupe AMA Toulouse était de 98,3% sans différence significative sur le plan statistique avec le groupe AMA Lyon (98,3% vs 94,7%,  $p= 0,22$ ), **Figure 12**.



**Figure 12: Courbes de Kaplan-Meier estimant la SG selon les groupes de suivi. (A) SG AMA Lyon et non-AMA Lyon (B) SG AMA Toulouse et non AMA Lyon.**

#### 4.3.8 Facteurs de risque associés à la survie

##### 4.3.8.1 AMA Lyon

Dans le groupe AMA Lyon, les facteurs de risque associés à la rechute et au décès sont l'âge >60 ans ( $66,3 \pm 8,6$ ) ( $p < 0,0001$  et  $p < 0,0001$  respectivement pour la rechute et le décès), le score de Charlson élevé ( $3,7 \pm 1,9$ ) ( $p < 0,0001$  et  $p < 0,0001$  respectivement pour la rechute et le décès). Un score OMS > 1 est un facteur de risque de décès ( $p = 0,037$ ).

##### 4.3.8.2 Non-AMA Lyon

A été identifié comme facteur de risque associé à la rechute et au décès : l'âge > 60 ans ( $p < 0,0001$  et  $p < 0,0001$  respectivement pour la rechute et le décès), un score de Charlson  $\geq 3$  ( $p = 0,042$  et  $p < 0,0001$  respectivement pour la rechute et le décès). Avoir un diagnostic de LBDGC et un stade > 2 est un facteur de risque de rechute ( $p = 0,032$  et  $p = 0,0116$  respectivement pour le diagnostic et le stade).

##### 4.3.8.3 AMA Toulouse

Dans ce groupe, l'âge élevé ( $65 \pm 10$ ) ( $p < 0,0001$ ) et le score de Charlson élevé ( $3 \pm 2$ ) ( $p < 0,0001$ ) sont des facteurs de risque de rechute et de décès.

Les tableaux concernant les facteurs de risque associés à la survie sont présentés en **Annexe 4,5 et 6**.

#### 4.3.9 Satisfaction

##### 4.3.9.1 AMA Lyon

Quarante patients suivis par AMA depuis trois mois ont reçu un questionnaire de satisfaction entre mars 2015 et juin 2015. Trente-sept questionnaires ont été renvoyés soit un taux de participation de 92,5%. Soixante-dix-huit patients se sont déclarés très satisfaits et 21% satisfait de la réponse apportée par l'INSO sur le plan médical, 84% très satisfait de la réponse sur le plan psychologique et 78% très satisfait de la réponse sur le plan social. Quatre-vingt-six pour cent ont été très satisfaits du lien ville/hôpital.

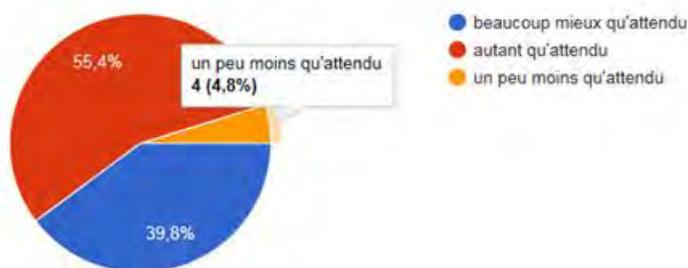
##### 4.3.9.2 AMA Toulouse

La période de recueil s'est déroulée d'Octobre 2015 à Novembre 2017. Cent questionnaires ont été donnés à la fin de la prise en charge avec 85 questionnaires remplis retournés, soit un taux de participation de 85%. Le questionnaire est disponible en **Annexe 7**.

Quatre-vingt-quatorze pour cent des patients ont trouvé que les informations données par l'INSO étaient claires, 90,6% se sont trouvés suffisamment informés sur le déroulement de la prise en charge. Quatre-vingt-douze pour cent ont estimé que le rythme et 96,3% des patients que la durée des appels correspondait aux difficultés liées aux effets secondaires.

Quatre-vingt-quatorze pour cent des patients ont trouvé que les réponses étaient adaptées à leurs besoins, **Figure 13**.

-Trouvez-vous que les réponses apportées étaient adaptées à vos besoins?  
83 réponses



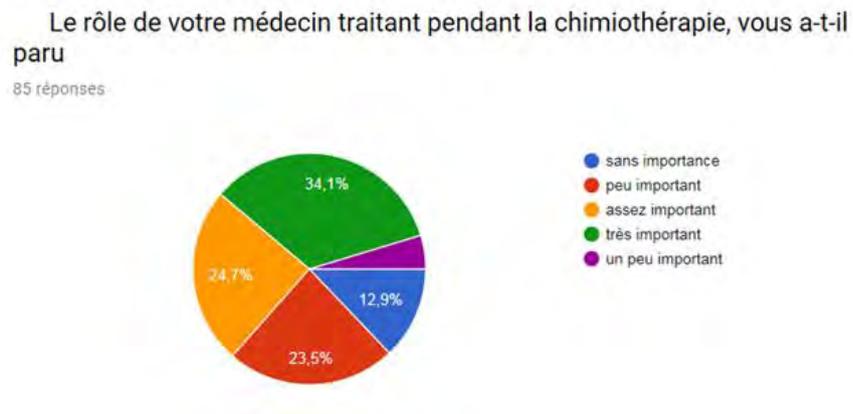
**Figure 13 : Réponses adaptées aux besoins**

Quatre-vingt-un pour cent ont trouvé que le point le plus important dans le dispositif était la gestion des effets secondaires et 91,7% la prise en charge globale, **Figure 14**.



**Figure 14 : Question 15 et 16 sur les points les plus importants de la prise en charge**

Concernant le lien entre l'hôpital et le médecin traitant, 66,3% des patients ont estimé que cela était un point important du dispositif même si seulement 34,1% des patients ont estimé que le rôle de leur médecin traitant pendant la chimiothérapie était très important, **Figure 15**.



**Figure 15 : Question 19 rôle du médecin traitant**

## 5 DISCUSSION

L'étude pilote AMA réalisée sur la période 2006-2009, suggérait par rapport à la littérature que le dispositif présentait des avantages en terme d'observance (RDI), d'hospitalisations secondaires, de décès toxiques et de diminution de transfusions érythrocytaires chez les patients atteints de lymphome traités par la chimiothérapie de type R-CHOP (1).

Ce travail souffrait de plusieurs critiques : 1) l'absence de groupe contrôle ; 2) la relative ancienneté de l'étude basée sur des pratiques qui ont fortement évolué ; 3) la relative ancienneté des éléments de comparaison ( par exemple, la RDI « en vraie vie » de l'essai de Lyman (70)). En conséquence, il nous parut nécessaire d'effectuer d'autres comparaisons sans pour autant procéder à une étude randomisée, éthiquement non possible au regard du plébiscite du dispositif par les patients. Ces questions appliquées à la vraie vie sont souvent abordées en Santé Publique par des comparaisons « Avant/ Après » ou « Ici/ Ailleurs ». C'est ce que nous avons réalisé dans ce travail. Nous avons procédé à une comparaison « Avant/Après » sur la base de l'expérience lyonnaise. Le but était de comparer l'impact d'AMA sur différents critères dont les hospitalisations secondaires. La comparaison « Ici et Ailleurs » avait également pour but d'évaluer la transférabilité de la procédure AMA. L'approche « Ici et Ailleurs » présupposait implicitement qu'il existait une différence « Avant/Après ». Le travail présenté ici reposait sur 3 groupes : le non-AMA Lyon (n=246), AMA Lyon (n=137) et AMA Toulouse (n=227). A partir de ces 610 patients, nous avons appariés 91 patients pour chacun des groupes de suivi selon l'âge, le sexe, le type de chimiothérapie et le type histologique du lymphome.

En définitive, la comparaison établie sur les malades appariés n'a pas permis de confirmer l'avantage d'AMA par rapport au non-AMA.

### **5.1 AMA et Hospitalisations secondaires**

Nous n'avons pas pu montrer d'impact du suivi téléphonique AMA au CHLS sur le taux d'hospitalisation secondaire. En effet, 27/91 patients (29.7%) suivis par AMA ont été ré-hospitalisés pendant la prise en charge contre 28/91 patients (30,8%) suivis de façon standard, sans différence entre les deux groupes ( $p=0,873$ ). L'organisation sanitaire du service de Lyon Sud, en particulier le nombre de lits bien supérieurs à ceux du service de Toulouse (32 lits d'hospitalisations conventionnels dont 7 lits sont destinés aux hospitalisations urgentes ou non programmées et 12 lits d'hospitalisation de semaine contre 12 lits de secteur conventionnel à Toulouse) peuvent expliquer en partie cette absence d'impact. En effet, cette meilleure capacité d'accueil permet facilement de réhospitaliser les patients lors d'appels entrants ou lorsque l'IDE AMA signale un problème au domicile. De plus, l'ouverture depuis novembre 2016 de 7 lits « d'urgence » ont permis d'augmenter encore la ré-hospitalisation des patients lors de problèmes au domicile. Il existe donc une

différence de pratique entre le CHLS et l'Oncopôle de Toulouse (le taux d'hospitalisation secondaire dans le groupe AMA Toulouse sur 91 patients est de 8,8%), constituant un effet centre dans notre étude. L'AMA devient donc inopérante sur cet objectif. La gestion des patients toulousains est tout à fait différente en donnant priorité absolue au maintien du patient à domicile facilité par une ordonnance d'antibiotiques confiée à l'avance aux patients (association céphalosporines-quinolones). Il est intéressant de constater que cette gestion ambulatoire ne s'est pas traduite par un excès de mortalité infectieuse. Ce résultat devrait encourager l'équipe toulousaine à garder ses habitudes. Par contre, nous sommes dans l'incapacité de savoir si AMA contribue à ce taux très faible d'hospitalisations secondaires. Nous penchons vers l'affirmative et spéculons qu'un malade informé ne va pas céder à la panique dès les prémices d'une infection potentiellement grave. Nous pensons que l'encadrement AMA réduit l'éventualité d'une hospitalisation en urgence en particulier par le canal des urgences polyvalentes. L'idéal serait de définir un groupe contrôle qui permettrait de répondre à cette question très importante sur le plan médico-économique.

## **5.2 AMA et RDI**

La RDI a posé des problèmes dans les années 90, avec des traitements incomplètement ou incorrectement réalisés. En effet, dans l'étude de Lyman publiée en 2004 et réalisée à partir de 4000 malades traités aux Etats-Unis dans des centres non académiques, 40% des patients avaient reçu une chimiothérapie avec une diminution de plus de 15% de la RDI (70). Ces données de vraie vie ont été rapportées avant l'introduction des G-CSF et ne sont probablement plus d'actualité du moins à un tel niveau d'inobservance. Toutefois, dans une étude régionale que nous avons menée entre 2006 et 2009 (ex-région Midi-Pyrénées) et portant sur près de 300 patients, la RDI était réduite de plus de 15% chez plus d'un quart des patients en particulier dans les centres publics non académiques (2). Dans un travail ultérieur, il s'est avéré que l'écart entre centre académique et non académique était partiellement lié aux caractéristiques démographiques des patients recrutés (patients plus âgés et plus comorbides dans les centres non-académiques). Néanmoins, les analyses multivariées faisaient apparaître un indiscutable effet-centre (61). Dans ces 2 études, la réduction de la RDI au CHU concernait 8% des patients contre 1 à 3% dans notre étude sur les cohortes appariées, quel que soit le centre et le suivi. Ce résultat est remarquable pour des données de vraie vie quand on songe que dans les deux grands essais de phase 3 (étude de Coiffier et étude de Delarue), portant il est vrai sur des malades à risques, la RDI moyenne était entre 80% et 87% (65) (69).

Au total, ce travail n'apporte aucun argument en faveur du rôle présumé du suivi AMA sur l'observance mais permet de constater que l'inobservance est un phénomène très rarement observé dans la pratique CHU.

Quel que soit les performances du système de soins offertes par les CHU, les problèmes de l'observance reste très actuel pour les chimiothérapies administrées dans les petits centres comme le suggèrent deux études toulousaines rapportées par le Pr Loïc Ysebaert dans la LLC. Dans une 1<sup>ère</sup> étude, cette équipe a montré que la chimiothérapie FCR (Fludarabine - Cyclophosphamide-Rituximab) en 1<sup>ère</sup> ligne dans le traitement de la LLC (Leucémie Lymphoïde Chronique) en vraie vie était réduite une fois sur deux et le plus souvent du fait d'une décision personnelle du médecin anticipant la toxicité du schéma, il est vrai profondément neutropéniant (60). Ces résultats ont encouragé la réalisation d'une étude prospective randomisée visant à évaluer l'impact d'AMA sur la RDI. Dans cette étude, non encore publiée, AMA impacte significativement la RDI du schéma FCR (étude FORTIS : 20% des malades suivis par AMA avait une RDI <80% contre 41% non-AMA, p=0,08) (71).

Enfin, il est possible que la procédure AMA puisse trouver une place de choix dans le maintien de la RDI dans le contexte des thérapies orales. Nous menons actuellement à Toulouse, une étude prospective (essai PKE3I) visant à évaluer l'impact d'AMA dans l'observance des traitements par Ibrutinib et Idelalisib. Dans ce projet financé par l'ANSM, près de 100 malades ont été inclus et il apparaît déjà une différence en termes de doses cumulées entre cette cohorte et la cohorte utilisée pour l'enregistrement (72) (73). Nous retirons de l'étude PKE3i qu'AMA améliore l'observance via une meilleure gestion des effets indésirables.

### 5.3 AMA et Toxicités

Le spectre des toxicités durant l'intercure est très large mais permet de distinguer, d'une part, les toxicités graves telles que la neutropénie fébrile et les conditions qui ont mené à un décès toxique ; d'autre part, les toxicités mettant moins en jeu le pronostic vital et dont l'évaluation est de nature plus subjective même si ces complications sont très inconfortables pour le patient et représentent les contributeurs les plus importants à la dégradation de la qualité de vie.

#### 5.3.1 Toxicités graves

Concernant les complications graves (grade  $\geq 3$ ), signalons d'abord la très grande rareté des décès toxiques (moins de 1%). Dans les trois cohortes appariées, il n'y a aucun décès toxique. Du fait de ces résultats, nous avons donc réalisé une analyse post hoc sur les cohortes totales avant appariement du sous-groupe histologique des LBDGC traités par R-CHOP et R-ACVBP, sur les mêmes objectifs initiaux. Nous avons exclu les LBDGC traités par R-mini-CHOP du fait d'un faible nombre de patient dans le groupe AMA Toulouse traité par cette chimiothérapie. Les résultats concernant les toxicités et les décès toxiques sont présentés en **Annexe 10 et 12**. Ainsi, pour les seuls LBDGC (n=397, 73 dans le groupe AMA Lyon, 160 dans le groupe AMA Toulouse et 164 dans le groupe non-AMA Lyon), nous enregistrons

seulement deux décès toxiques soit 0,5%. Ce chiffre doit être apposé aux études de phase 3 réalisées en milieu académique au cours des années 2000 variant de 3% chez les sujets jeunes (68) à 10% pour les sujets âgés (74). Cette réduction spectaculaire du taux de décès toxiques au cours des deux dernières décennies représente un succès indéniable en rapport avec une meilleure prise en charge globale et pas seulement infectiologique.

Les complications sévères infectiologiques ne sont pas uniformément réparties entre les 3 cohortes : par exemple sous-rapportées dans les cohortes lyonnaises par rapport à la cohorte toulousaine (21% pour AMA Lyon et 23% pour non-AMA Lyon contre 63% pour AMA Toulouse). Dans la mesure où l'incidence de ce type de complications est rapportée dans la littérature entre 50 et 70%, nous pensons que la complication infectieuse a été sous-évaluées dans les cohortes lyonnaises.

Enfin, AMA n'impacte pas le taux de complications graves. Ce résultat était attendu. Par contre il est permis de faire l'hypothèse que la détection précoce des complications infectieuses par le suivi téléphonique puisse diminuer la durée des hospitalisations secondaires. Cette hypothèse n'a pas été validée pour nos cohortes appariées. Par contre, dans le sous-groupe des LBDGC, la tendance s'affirme avec une durée d'hospitalisation de 6 jours en moyenne dans les groupes AMA contre 10,5 jours dans le groupe non-AMA Lyon ( $p=0,076$ ).

### 5.3.2 Autres toxicités

Les complications dont l'évaluation est de nature subjective sont une part importante du spectre des toxicités rencontrées pendant l'intercure. Ces complications comprennent la mucite, la douleur et la fatigue. La comparaison « Avant/ Après » au CHLS montre des différences considérables quant aux incidences de ces symptômes notamment de grade 1 et 2. Ainsi, on retrouve pour la mucite 37% vs 14,7%, pour la douleur 68,5% vs 51,2% et pour la fatigue 46,6% vs 28,7%, respectivement pour le groupe AMA Lyon et non-AMA Lyon. De plus, l'incidence de ces toxicités est similaire dans le groupe AMA Lyon et AMA Toulouse, cette similitude validant les cotations dans les deux centres.

Toutes confondues, ces observations suggèrent que ce type de toxicité a été très nettement sous-évalué dans les essais de phase 3 (65) (69) et sans doute négligée en vraie vie avec des conséquences importantes pour le confort du patients. Indiscutablement, AMA permet une bien meilleure détection de ces complications et même si nous n'avons pas pu évaluer l'impact des interventions, on peut légitimement penser que le suivi téléphonique a favorisé objectivement la trajectoire de soins. Au moins dans ce domaine, la procédure AMA apporte un bénéfice en sus du support psychologique.

## 5.4 AMA et Efficacité

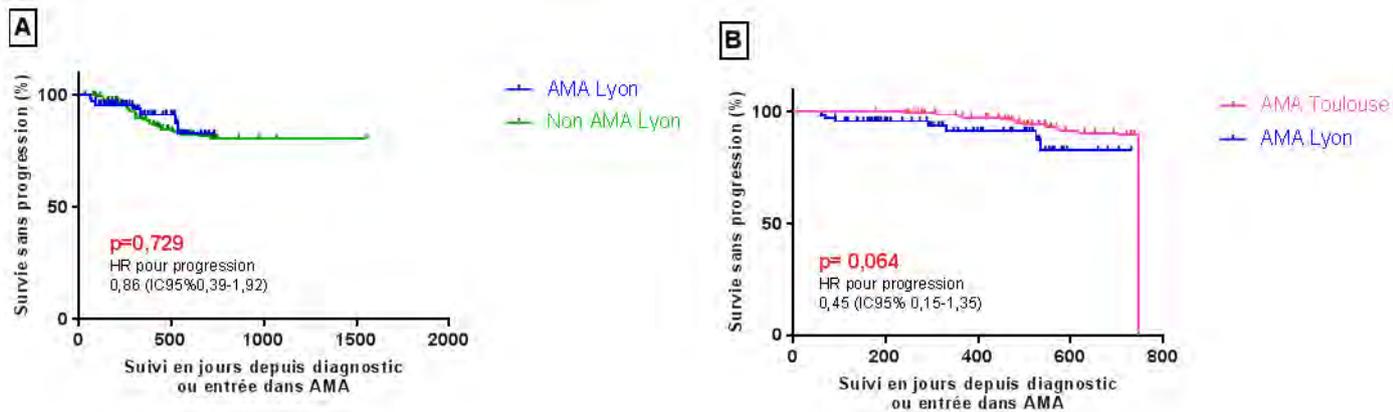
Le taux de réponse globale est très bon dans les trois groupes (96,7%, 98,5% et 100% dans le groupe AMA Lyon, non-AMA Lyon et AMA Toulouse respectivement) avec des taux aussi élevés que dans les essais cliniques (69) (68) (75) (76). De même pour les taux de RC qui sont entre 90 et 98%. Compte-tenu de ces résultats, il n'est pas surprenant que le suivi AMA n'impacte pas sur le taux de réponse. On retrouve également ces bons résultats dans l'analyse du sous-groupe des LBDGC, **Tableau 13**. Malgré une différence significative sur le TRG (97,3% vs 100%,  $p=0,04$ ) le taux de RC (94,6% vs 98,8%,  $p=0,02$ ) entre AMA Lyon et AMA Toulouse, respectivement, les taux sont excellents. Cette différence significative n'a pas de réel retentissement en pratique ce d'autant que nos effectifs entre AMA Lyon et AMA Toulouse sont différents, de même que le suivi.

| Caractéristiques des patients sur un suivi de 24 mois | AMA Lyon<br>n=73 | Non-AMA<br>Lyon<br>n=164 | <i>p</i><br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA Toulouse<br>n=160 | <i>p</i><br>AMA Lyon-<br>AMA<br>Toulouse |
|---|------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--|
| <b>Réponse au traitement, n (%)</b>                   |                  |                          |                                   |                       |  |
| TRG   | 71 (97,3)        | 160 (97,5)               | 0,892                             | 160 (100)             | <b>0,04</b>                              |
| RC  | 69 (94,6)        | 153 (93,3)               | 0,11                              | 158 (98,8)            | <b>0,02</b>                              |
| RP  | 2 (2,7)          | 7 (4,3)                  | 0,572                             | 2 (1,3)               | 0,427                                    |
| Échec   | 2 (2,7)          | 4 (2,4)                  | 0,06                              | 0 (0)                 | <b>0,04</b>                              |
| <b>Rechute, n (%)</b>                                 | 7 (9,6)          | 27 (16,4)                | 0,165                             | 15 (9,4)              | 0,959                                    |

**Tableau 13 : Réponse au traitement, rechute et décès selon les groupes de suivi chez les patients atteints de LBDGC**

### La SSP :

Compte tenu des caractéristiques de recrutement, le suivi s'est trouvé limité à 2 ans (suivi maximum AMA Lyon). Dans ces conditions, les valeurs de SSP doivent être avancées avec beaucoup de prudence. Néanmoins, il semble exister une tendance favorable au groupe AMA Toulouse par rapport au 2 groupes lyonnais (SSP à 1 an =90% à Lyon vs 98% à Toulouse). Dans le cas des LBDGC, il n'existe pas de différence statistiquement significative sur la SSP entre Lyon et Toulouse, **Figure 16**. La SSP estimée à 1 an dans le groupe AMA Toulouse est de 97,5%, de 93,2% dans le groupe AMA Lyon et de 90,1% dans le groupe non-AMA Lyon.



**Figure 16 : Courbes de Kaplan-Meier estimant la SSP selon les groupes de suivi. (A) SSP AMA Lyon et non-AMA Lyon (B) SSP AMA Toulouse et AMA Lyon dans le sous-groupe des LBDGC**

### 5.5 Facteurs de risque et déterminants socio-démographiques

Concernant les toxicités sévères, nous avons retrouvé deux facteurs de risques socio-démographiques associés à des toxicités de grade  $\geq 3$ , mais uniquement dans la cohorte AMA Toulouse : d'être sans emploi et d'avoir des revenus mensuels  $< 1830$  €/ mois. Ces facteurs ont été identifiés en analyse univariée. Une analyse multivariée serait nécessaire pour déterminer si ces facteurs sont réellement des facteurs de risques indépendants associés à une toxicité sévère.

Nous n'avons pas retrouvé de facteurs de risque socio-démographiques et socio-économiques (SSE) associés à la rechute et au décès. Nos effectifs sont faibles pouvant expliquer qu'aucun facteur n'est pu être mis en évidence. Cela est également en accord avec la littérature qui ne retrouve pas d'impact du SSE sur la survie en France, comme montré par l'étude de Le Guyader (77). A contrario, nous n'avons pas trouvé d'influence de l'isolement social (vivre seul ou en couple) sur le devenir des patients comme précédemment suggéré par la même étude (77).

### 5.6 AMA et Satisfaction

Sans conteste, le dispositif plaît au patient comme nous avons pu le voir dans l'enquête de satisfaction à Toulouse comme à Lyon. AMA contribue à la compréhension des soins, la sécurité et à l'autonomie des patients en rationalisant la prise en charge et en relativisant les effets indésirables. AMA a également un impact sur le stress et l'anxiété générale. Le modèle répond aux besoins attendus par les patients et les aidants Dans l'étude de McGrath et al en Australie, la majorité des patients traités pour une hémopathie avec un suivi téléphonique

régulier ont déclaré y voir un avantage. La méthode était considérée comme un service de soins et de soutien. Les avantages identifiés incluaient une attention individualisée, un soutien potentiel pour ceux qui n'avaient pas d'aidants naturels (78). L'une des principales responsabilités des INSO est de faciliter l'éducation du patient, la communication, la gestion des symptômes et un suivi pro-actif (79).

Un point reste néanmoins négatif. Le médecin généraliste est mis à l'écart puisque seul 35% des patients estiment que ce dernier est important dans la phase active du traitement, confirmant les données de l'Observatoire de Médecine générale (3).

Un paramètre également incontournable désormais dans la recherche clinique en oncologie est l'évaluation de la qualité de vie. En parallèle à la satisfaction des patients, la qualité de vie est un autre critère important et de plus représente un élément facilement évaluable car il existe des questionnaires validés. Une étude ultérieure sur l'évaluation de ce critère devra être envisagée.

## **5.7 Futurs des projets d'accompagnement**

Au total, cette étude ne valide pas le dispositif AMA sur les critères « durs » tels que le taux d'hospitalisations secondaires, l'observance, le taux de RC et la SSP.

Ce constat négatif ne doit pas faire remettre en cause la valeur des projets d'accompagnement compte tenu de la satisfaction des patients. Par contre, il est bien possible qu'AMA dans sa forme actuelle ne représente pas la procédure de choix et/ou que ses objectifs doivent être revus.

Le futur des projets d'accompagnement appelle 4 questions :

- Quels objectifs ? Doit-on cibler des critères « durs » ou des paramètres qualitatifs ? ne peut-on pas envisager l'impact d'AMA sur d'autres segments du parcours de soins (par exemple l'après-cancer) (62) ? Enfin, ne doit-on pas évaluer l'impact d'AMA sur d'autres paramètres médico-économiques que ceux en rapport avec la gestion des complications ?
- Quelle méthodologie ? Pour ce qui est du type d'essai, les essais randomisés nous semblent être la meilleure méthodologie pour bénéficier d'une étude à haut niveau de preuve.
- Quelle formation de l'INSO ? Il faut instaurer une solide formation pour entrainer ces INSO avec une évaluation régulière des compétences. Les algorithmes de décision sont également à revoir et à adapter en fonction des centres car les pratiques des prescripteurs et/ou des centres hospitaliers ne sont pas toutes superposables.

Toutefois, quel que soit le niveau de formation de l'INSO, AMA est transgressif dans la mesure où implicitement il admet un niveau élevé de transfert de compétences.

- Un des défis futurs est de concilier la dématérialisation de la relation soigné/soignant déjà amorcée par le suivi téléphonique s'amplifiant avec l'utilisation des nouvelles technologies et la e-santé, et l'empathie nécessaire à notre exercice d'oncologue et d'hématologue. De ce point de vue, il est essentiel de développer des collaborations avec des psychologues et sociologues pour évaluer le retentissement chez les patients de cette évolution de la relation soigné/soignant à travers le suivi téléphonique.

## 6 CONCLUSION

Le traitement par chimiothérapie R-CHOP reste le traitement standard des LBDGC et de certains lymphomes indolents. Néanmoins, cette chimiothérapie n'est pas sans induire de nombreux effets secondaires et notamment un risque élevé de complications infectieuses engageant parfois le pronostic vital et responsable d'hospitalisations secondaires pour une fraction non-négligeable de patients.

Le dispositif d'accompagnement AMA (Assistance des Malades Ambulatoires) reposant sur l'appel téléphonique programmé hebdomadaire au domicile par une INSO a été développé en 2006 par le département d'hématologie du CHU de Toulouse pour améliorer la prise en charge des patients traités par R-CHOP.

L'étude pilote rapportée en 2011 démontrait la faisabilité de la procédure et un niveau élevé de satisfaction des patients. De plus, par rapport aux données publiées, cette étude suggérait un impact de la procédure sur des critères « durs » tels que le taux d'hospitalisation secondaire, la consommation transfusionnelle et surtout l'observance. A partir de ces résultats, le dispositif ou des dérivés se sont développés dans d'autres centres en France et en particulier au Centre Hospitalier Lyon Sud à partir de 2014.

L'expérience lyonnaise offrait l'opportunité de réaliser deux types de comparaison : une comparaison « Avant et Après » (le non AMA Lyon historique versus l'AMA Lyon) et une comparaison « Ici et Ailleurs » (l'AMA Lyon et l'AMA Toulouse). La première visait à évaluer l'impact d'AMA sur plusieurs critères dont le nombre des hospitalisations secondaires, l'observance, le taux de réponse et la survie sans progression (SSP). La seconde visait à évaluer la transférabilité de la procédure.

Cette étude a porté sur 610 patients. La comparaison « Avant/ Après » ne confirme pas l'impact d'AMA sur l'objectif principal qu'était le nombre d'hospitalisations secondaires. L'observance, le taux de réponse, et la SSP sont excellents dans les 3 groupes (non AMA Lyon, AMA Lyon et AMA Toulouse). AMA Lyon et AMA Toulouse se distinguent toutefois par une détection bien supérieure des complications (hors complications infectieuses graves) et par un taux de satisfaction élevé des patients.

Cette étude n'a pas prétention à remettre en cause les procédures accompagnement (dans notre institution, la procédure AMA pour l'onco-hématologie et Coach pour l'oncologie). Toutefois ces résultats soulèvent plusieurs questions : 1) quels objectifs pour ces dispositifs (quantitatif versus qualitatif) ? 2) quelle méthodologie pour l'évaluation de ces dispositifs ? 3) quelle formation pour les INSO ? 4) quels algorithmes de décision ?

Face au vaste mouvement de la dématérialisation de la relation soigné/ soignant, les dispositifs AMA ou COACH (désormais fusionné dans notre institution sous l'appellation AMACOACH) reste une procédure prometteuse par sa valence humaine. Il reste à augmenter sa performance et prouver son éventuel impact sur des paramètres sanitaires et/ou économiques.

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

08.09.2017

**Pr. Jean Pierre DELORD**  
**Coordonnateur DES Oncologie Médicale**  
INSTITUT CLAUDIUS REGAUD  
1 avenue Irène Joliot-Curie  
IUCT-O  
31059 TOULOUSE CEDEX 9  
RPPS 10002903302 - Finess 31 078 2347  
Tél. 05 31 15 51 01 - Fax 05 31 15 57 67

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Compaci G, Ysebaert L, Obéric L, Derumeaux H, Laurent G. Effectiveness of telephone support during chemotherapy in patients with diffuse large B cell lymphoma: The Ambulatory Medical Assistance (AMA) experience. *Int J Nurs Stud*. 2011 Aug;48(8):926–32.
2. Borel C, Lamy S, Compaci G, Récher C, Jeanneau P, Nogaro JC, et al. A longitudinal study of non-medical determinants of adherence to R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma: implication for survival. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Jun 19];15(1). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/15/288>
3. Enquête permanente sur la prescription médicale - IRDES [Internet]. [cited 2017 Jun 26]. Available from: <http://www.irdes.fr/recherche/enquetes/enquete-permanente-sur-la-prescription-medicale.html>
4. OMG - Données [Internet]. [cited 2017 Jun 15]. Available from: <http://omg.sfm.org/content/donnees/donnees.php>
5. Donnelly P, Hiller L, Bathers S, Bowden S, Coleman R. Questioning specialists' attitudes to breast cancer follow-up in primary care. *Ann Oncol*. 2007 Aug 13;18(9):1467–76.
6. Guppy AE, Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D. The Role of Surveillance CT Scans in Patients with Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003 Jan 1;44(1):123–5.
7. Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais J-P, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-Free Survival at 24 Months Is a Robust End Point for Disease-Related Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1066–73.
8. Huang L, Lequin M, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink M m. The clinical value of follow-up examinations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Apr 1;48(4):468–72.
9. DiCicco-Bloom B, Cunningham RS. The experience of information sharing among primary care clinicians with cancer survivors and their oncologists. *J Cancer Surviv*. 2013 Mar 1;7(1):124–30.
10. Freeman HP, Wasfie TJ. Cancer of the breast in poor black women. *Cancer*. 1989 Jun 15;63(12):2562–9.
11. McCord C, Freeman HP. Excess Mortality in Harlem. *N Engl J Med*. 1990 Jan 18;322(3):173–7.
12. A summary of the American Cancer Society Report to the Nation: cancer in the poor. *CA Cancer J Clin*. 1989 Oct;39(5):263–5.

13. Molinié F, Leux C, Delafosse P, Ayrault-Piault S, Arveux P, Woronoff AS, et al. Waiting time disparities in breast cancer diagnosis and treatment: A population-based study in France. *The Breast*. 2013 Oct 1;22(5):810–6.
14. Freeman HP, Muth BJ, Kerner JF. Expanding access to cancer screening and clinical follow-up among the medically underserved. *Cancer Pract*. 1995 Feb;3(1):19–30.
15. Oluwole SF, Ali AO, Adu A, Blane BP, Barlow B, Oropeza R, et al. Impact of a cancer screening program on breast cancer stage at diagnosis in a medically underserved urban community. *J Am Coll Surg*. 2003;196(2):180–188.
16. Paskett ED, Harrop JP, Wells KJ. Patient Navigation: An Update on the State of the Science. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(4):237–49.
17. Ali-Faisal SF, Colella TJF, Medina-Jaudes N, Benz Scott L. The effectiveness of patient navigation to improve healthcare utilization outcomes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Patient Educ Couns*. 2017 Mar;100(3):436–48.
18. Freund KM, Battaglia TA, Calhoun E, Darnell JS, Dudley DJ, Fiscella K, et al. Impact of Patient Navigation on Timely Cancer Care: The Patient Navigation Research Program. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2014 Jun 17;106(6):dju115-dju115.
19. Lee J-H, Fulp W, Wells KJ, Meade CD, Calcano E, Roetzheim R. Patient Navigation and Time to Diagnostic Resolution: Results for a Cluster Randomized Trial Evaluating the Efficacy of Patient Navigation among Patients with Breast Cancer Screening Abnormalities, Tampa, FL. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 Sep 16;8(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3774725/>
20. Rodday AM, Parsons SK, Snyder F, Simon MA, Llanos AAM, Warren-Mears V, et al. Impact of patient navigation in eliminating economic disparities in cancer care: Patient Navigation and Disparities. *Cancer*. 2015 Nov 15;121(22):4025–34.
21. Dudley DJ, Drake J, Quinlan J, Holden A, Saegert P, Karnad A, et al. Beneficial Effects of a Combined Navigator/Promotora Approach for Hispanic Women Diagnosed with Breast Abnormalities. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2012 Oct;21(10):1639–44.
22. McLaughlin JM, Anderson RT, Ferketich AK, Seiber EE, Balkrishnan R, Paskett ED. Effect on Survival of Longer Intervals Between Confirmed Diagnosis and Treatment Initiation Among Low-Income Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4493–500.
23. Skarbinski J, Rosenberg E, Paz-Bailey G, Hall HI, Rose CE, Viall AH, et al. Human Immunodeficiency Virus Transmission at Each Step of the Care Continuum in the United States. *JAMA Intern Med*. 2015 Apr 1;175(4):588.
24. Safren SA, Mayer KH, Ou S-S, McCauley M, Grinsztejn B, Hosseinipour MC, et al. Adherence to Early Antiretroviral Therapy: Results From HPTN 052, a Phase III,

- Multinational Randomized Trial of ART to Prevent HIV-1 Sexual Transmission in Serodiscordant Couples. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Jun;69(2):234–40.
25. Bradford JB, Coleman S, Cunningham W. HIV System Navigation: An Emerging Model to Improve HIV Care Access. *AIDS Patient Care STDs*. 2007 Jun;21(s1):S-49-S-58.
  26. Metsch LR, Feaster DJ, Gooden L, Matheson T, Stitzer M, Das M, et al. Effect of Patient Navigation With or Without Financial Incentives on Viral Suppression Among Hospitalized Patients With HIV Infection and Substance Use: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jul 12;316(2):156.
  27. Suaya JA, Shepard DS, Normand S-LT, Ades PA, Prottas J, Stason WB. Use of Cardiac Rehabilitation by Medicare Beneficiaries After Myocardial Infarction or Coronary Bypass Surgery. *Circulation*. 2007 Oct 9;116(15):1653–62.
  28. Scott LB, Gravely S, Sexton TR, Brzostek S, Brown DL. Effect of Patient Navigation on Enrollment in Cardiac Rehabilitation. *JAMA Intern Med*. 2013 Feb 11;173(3):244–6.
  29. Van Wallegghem N, MacDonald CA, Dean HJ. The Maestro Project: a patient navigator for the transition of care for youth with type 1 diabetes. *Diabetes Spectr*. 2011;24(1):9–13.
  30. Sullivan C, Leon, JB, Sayre, SS, Marbury, M, Ivers, M, Pencak, JA, et al. Impact of Navigators on Completion of Steps in the Kidney Transplant Process: A Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct 1;7(10):1639–45.
  31. Cantril C, Haylock PJ. Patient Navigation in the Oncology Care Setting. *Semin Oncol Nurs*. 2013 May;29(2):76–90.
  32. McMullen L. Oncology nurse navigators and the continuum of cancer care. *Semin Oncol Nurs*. 2013 May;29(2):105–17.
  33. Core Competencies [Internet]. ONS. 2015 [cited 2017 Jun 14]. Available from: <https://www.ons.org/practice-resources/competencies>
  34. Brown CG, Cantril C, McMullen L, Barkley DL, Dietz M, Murphy CM, et al. Oncology nurse navigator role delineation study: an oncology nursing society report. *Clin J Oncol Nurs*. 2012 Dec;16(6):581–5.
  35. Basch E, Iasonos A, McDonough T, Barz A, Culkin A, Kris MG, et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol*. 2006;7(11):903–909.
  36. Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M, et al. Adverse Symptom Event Reporting by Patients vs Clinicians: Relationships With Clinical Outcomes. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2009 Dec 2;101(23):1624–32.

37. Regan TW, Lambert SD, Girgis A, Kelly B, Kayser K, Turner J. Do Couple-Based Interventions Make a Difference for Couples Affected by Cancer?: A Systematic Review. *BMC Cancer*. 2012 Jul 6;12:279.
38. Traeger L, McDonnell TM, McCarty CE, Greer JA, El-Jawahri A, Temel JS. Nursing intervention to enhance outpatient chemotherapy symptom management: Patient-reported outcomes of a randomized controlled trial: Nursing Trial for Symptom Management. *Cancer*. 2015 Nov 1;121(21):3905–13.
39. Wenzel L, Osann K, Hsieh S, Tucker JA, Monk BJ, Nelson EL. Psychosocial Telephone Counseling for Survivors of Cervical Cancer: Results of a Randomized Biobehavioral Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 1;33(10):1171–9.
40. Cooley ME, Lin EM, Hunter SW. The ambulatory oncology nurse's role. *Semin Oncol Nurs*. 1994 Nov;10(4):245–53.
41. McPherson CJ, Higginson IJ, Hearn J. Effective methods of giving information in cancer: a systematic literature review of randomized controlled trials. *J Public Health Med*. 2001 Sep;23(3):227–34.
42. Cox K, Wilson E. Follow-up for people with cancer: nurse-led services and telephone interventions. *J Adv Nurs*. 2003;43(1):51–61.
43. Cusack M, Taylor C. A literature review of the potential of telephone follow-up in colorectal cancer: The potential of telephone follow-up in colorectal cancer. *J Clin Nurs*. 2010 Sep;19(17–18):2394–405.
44. Towle E. Telephone Triage in Today's Oncology Practice. *J Oncol Pract*. 2009 Mar;5(2):61.
45. Cirillo M, Venturini M, Ciccarelli L, Coati F, Bortolami O, Verlato G. Clinician versus nurse symptom reporting using the National Cancer Institute--Common Terminology Criteria for Adverse Events during chemotherapy: results of a comparison based on patient's self-reported questionnaire. *Ann Oncol*. 2009 Dec 1;20(12):1929–35.
46. Le Guyader-Peyrou S, Orazio S, Dejardin O, Maynadi? M, Troussard X, Monnereau A. Factors related to the relative survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma in a population-based study in France: does socio-economic status have a role? *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):584–92.
47. Aizer AA, Chen M-H, McCarthy EP, Mendu ML, Koo S, Wilhite TJ, et al. Marital Status and Survival in Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Nov;31(31):3869–76.
48. Basch E, Abernethy AP, Mullins CD, Reeve BB, Smith ML, Coons SJ, et al. Recommendations for Incorporating Patient-Reported Outcomes Into Clinical Comparative Effectiveness Research in Adult Oncology. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 1;30(34):4249–55.

49. Basch E, Pugh SL, Dueck AC, Mitchell SA, Berk L, Fogh S, et al. Feasibility of Patient Reporting of Symptomatic Adverse Events via the Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) in a Chemoradiotherapy Cooperative Group Multicenter Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol*. 2017 Jun 1;98(2):409–18.
50. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 20;34(6):557–65.
51. Basch E. Overall survival results of a randomized trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. [Internet]. Meeting Abstracts. 2017 [cited 2017 Jul 3]. Available from: index.html
52. Vickers AJ, Salz T, Basch E, Cooperberg MR, Carroll PR, Tighe F, et al. Electronic patient self-assessment and management (SAM): a novel framework for cancer survivorship. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2010;10(1):1.
53. Weaver A, Young AM, Rowntree J, Townsend N, Pearson S, Smith J, et al. Application of mobile phone technology for managing chemotherapy-associated side-effects. *Ann Oncol*. 2007 Apr 10;18(11):1887–92.
54. McCANN L, Maguire R, Miller M, Kearney N. Patients' perceptions and experiences of using a mobile phone-based advanced symptom management system (ASyMS<sup>?</sup>) to monitor and manage chemotherapy related toxicity. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009 Mar;18(2):156–64.
55. Kearney N, McCann L, Norrie J, Taylor L, Gray P, McGee-Lennon M, et al. Evaluation of a mobile phone-based, advanced symptom management system (ASyMS<sup>?</sup>) in the management of chemotherapy-related toxicity. *Support Care Cancer*. 2009 Apr;17(4):437–44.
56. Mauriès-Saffon V, Poublanc M, Bourgoïn M, Notrel C, Lepoix C, Richard L, et al. Les nouvelles technologies dans la prise en charge de la douleur et des symptômes associés à domicile. *Innov Thérapeutiques En Oncol*. 2016 May 1;2(3):141–5.
57. Mobile-Friendly Web Application Extends Lung Cancer Survival [Internet]. ASCO. 2016 [cited 2017 Jul 1]. Available from: <https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/mobile-friendly-web-application-extends-lung-cancer-survival>
58. Girault A, Ferrua M, Lalloué B, Sicotte C, Fourcade A, Yatim F, et al. Internet-based technologies to improve cancer care coordination: Current use and attitudes among cancer patients. *Eur J Cancer*. 2015 Mar;51(4):551–7.
59. Gustafson D, Wise M, Bhattacharya A, Pulvermacher A, Shanovich K, Phillips B, et al. The Effects of Combining Web-Based eHealth With Telephone Nurse Case Management for Pediatric Asthma Control: A Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* [Internet]. 2012 Jul 26;14(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3409549/>

60. Bouvet E, Borel C, Obéric L, Compaci G, Cazin B, Michallet A-S, et al. Impact of dose intensity on outcome of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen given in the first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2013 Jan;98(1):65–70.
61. Lamy S, Bettiol C, Grosclaude P, Compaci G, Albertus G, Récher C, et al. The care center influences the management of lymphoma patients in a universal health care system: an observational cohort study. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2016 Aug 2;16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4969648/>
62. Compaci G, Rueter M, Lamy S, Oberic L, Recher C, Lapeyre-Mestre M, et al. Ambulatory Medical Assistance - After Cancer (AMA-AC): A model for an early trajectory survivorship survey of lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Nov 28];15(1). Available from: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1815-7>
63. Gupta S, Yeh S, Martiniuk A, Lam CG, Chen H-Y, Liu Y-L, et al. The magnitude and predictors of abandonment of therapy in paediatric acute leukaemia in middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013 Jul 1;49(11):2555–64.
64. Wang Y, Jin R, Xu J, Zhang Z. A report about treatment refusal and abandonment in children with acute lymphoblastic leukemia in China, 1997–2007. *Leuk Res*. 2011 Dec 1;35(12):1628–31.
65. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):235–42.
66. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010 Sep 23;116(12):2040–5.
67. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile J-F, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):460–468.
68. Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Fermé C, Casasnovas O, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2011;378(9806):1858–1867.
69. Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Salles G, Thieblemont C, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):525–533.

70. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, Crawford J, Fisher RI. Incidence and Predictors of Low Chemotherapy Dose-Intensity in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A Nationwide Study. *J Clin Oncol*. 2004 Nov;22(21):4302–11.
71. Direct SFH 2016 [Internet]. [cited 2017 Aug 20]. Available from: <http://sfh2016.cr.hemato.net/index.php?pageID=d9f22b747cd0f4479c93a613a4a76760&from=accueil>
72. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K? Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):1008–18.
73. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):997–1007.
74. Mounier N, Heutte N, Thieblemont C, Briere J, Gaulard P, Feugier P, et al. Ten-Year Relative Survival and Causes of Death in Elderly Patients Treated With R-CHOP or CHOP in the GELA LNH-985 Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012 Jun;12(3):151–4.
75. Leonard JP, Kolibaba KS, Reeves JA, Tulpule A, Flinn IW, Kolevska T, et al. Randomized Phase II Study of R-CHOP With or Without Bortezomib in Previously Untreated Patients With Non-Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Sep 1;JCO2017732784.
76. Vitolo U, Trněný M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Aug 10;JCO2017733402.
77. Le Guyader-Peyrou S, Orazio S, Dejardin O, Maynadie M, Troussard X, Monnereau A. Factors related to diffuse large B-cell lymphoma relative survival in a population-based study in France: is there a role of socio-economic status? *Haematologica* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2016 Dec 19]; Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2016.152918>
78. McGrath P. Patient Perspectives on the Usefulness of Routine Telephone Follow-Up as Psychosocial Support for Hematologic Malignancies: Australian Findings. *Oncol Nurs Forum*. 2013 Dec 24;41(1):40–4.
79. Kav S, Johnson J, Rittenberg C, Fernandez-Ortega P, Suominen T, Olsen PR, et al. Role of the nurse in patient education and follow-up of people receiving oral chemotherapy treatment: an International survey. *Support Care Cancer*. 2008 Sep 1;16(9):1075–83.

## ANNEXES

| Caractéristiques des patients   | Total toxicité grade ≥3,<br><br>p | Total toxicité digestive grade ≥3,<br><br>p | Total toxicité hématologique grade ≥3,<br><br>p | Total toxicité infectieuse grade ≥3,<br><br>p |
|---|-----------------------------------|---|---|---|
| <b>N=</b>   | <b>106</b>                        | <b>12</b>                                   | <b>61</b>                                       | <b>19</b>                                     |
| <b>Age, n (%)</b><br>..≤60 ans : 27(29,7)<br>>60 ans : 64(70,3)                     | <b>&lt;0,0001</b>                 | <b>&lt;0,0001</b>                           | <b>&lt;0,0001</b>                               | <b>&lt;0,0001</b>                             |
| <b>Charlson, n (%)</b><br><3 : 39 (35,4)<br>≥3 :53 (64,6)                           | 0,427                             | <b>0,001</b>                                | <b>0,001</b>                                    | 0,844   |
| <b>OMS, n (%)</b><br>≤1 :78 (85,7)<br>>1 :13 (14,3)                                 | 0,345                             | 0,175                                       | 0,347   | 0,603   |
| <b>Stade, n (%)</b><br>≤2 : 20 (22)<br>>2 :71 (78)                                  | 0,232                             | 0,522                                       | 0,471   | 0,914   |
| <b>LBDGC, n (%)</b><br>Oui :68 (74,7)<br>Non : 23 (25,3)                            | 0,5                               | 0,688                                       | 0,371   | 0,483   |
| <b>IPI, n (%)</b><br><1 :6 (8,8)<br>≥1 :62 (91,2)                                   | 0,162                             | 0,356                                       | 0,140   | 0,875   |
| <b>Habitat, n (%)</b><br>Rural :27 (29,7)<br>Urbain + semi-urbain : 64 (70,3)       | 0,085                             | 0,484                                       | 0,238   | 0,361   |
| <b>Statut marital, n (%)</b><br>Seul : 14 (15,4)<br>..En couple :77 (84,6)          | 0,096                             | <b>0,022</b>                                | 0,562   | 0,447   |
| <b>Niveau d'instruction, n (%)</b><br>≤bac : 51 (57,3)<br>>bac :40 (42,7)           | 0,166                             | 0,625                                       | 0,344   | 0,647   |
| <b>Statut professionnel, n (%)</b><br>Sans emploi :5 (5,5)<br>En activité :86(94,5) | 0,316                             | 0,513                                       | 0,431   | 0,284   |
| <b>Ressources, n (%)</b><br><1830 €/mois :38(57,6)<br>≥1830 €/mois : 28 (42,4)      | 0,606                             | 0,396                                       | 0,181   | 0,426   |

### Annexe 1 : Facteurs de risque associés à des toxicités sévères dans le groupe AMA Lyon

| Caractéristiques des patients  | Total toxicité grade ≥3, | Total toxicité digestive grade ≥3,<br>p | Total toxicité hématologique grade ≥3,<br>p | Total toxicité infectieuse grade ≥3,<br>p |
|--|--------------------------|---|---|---|
| <b>N=</b>  | <b>94</b>                | <b>10</b>                               | <b>49</b>                                   | <b>24</b>                                 |
| <b>Age, n (%)</b><br>..≤60 ans : 30 (33)<br>>60 ans : 61 (67)                      | <b>&lt;0,0001</b>        | <b>&lt;0,0001</b>                       | <b>&lt;0,0001</b>                           | <b>&lt;0,0001</b>                         |
| <b>Charlson, n (%)</b><br><3 : 51 (60)<br>≥3 : 34 (40)                             | 0,858                    | 0,176                                   | 0,287                                       | 0,762                                     |
| <b>OMS, n (%)</b><br>≤1 : 75 (82,4)<br>>1 : 16 (17,6)                              | <b>0,015</b>             | 0,596                                   | 0,102                                       | 0,843                                     |
| <b>Stade, n (%)</b><br>≤2 : 20 (22)<br>>2 : 71 (78)                                | 0,285                    | 0,985                                   | 0,367                                       | 0,819                                     |
| <b>LBDGC, n (%)</b><br>Oui : 68 (74,7)<br>Non : 23 (25,3)                          | 0,354                    | 0,827                                   | 0,311                                       | 0,338                                     |
| <b>IPI, n (%)</b><br><1 : 8 (21,8)<br>≥1 : 60 (88,2)                               | 0,416                    | 0,830                                   | 0,571                                       | 0,747                                     |
| <b>Habitat, n (%)</b><br>Rural : 46 (50,5)<br>Urbain + semi-urbain : 45 (49,5)     | 0,352                    | 0,703                                   | 0,458                                       | 0,094                                     |
| <b>Statut marital, n (%)</b><br>Seul : 20 (22,4)<br>..En couple : 69 (77,6)        | 0,657                    | 0,453                                   | 0,257                                       | 0,106                                     |
| <b>Niveau d'instruction, n (%)</b><br>≤bac : 51 (57,3)<br>>bac : 40 (42,7)         | 0,549                    | 0,529                                   | 0,373                                       | 0,585                                     |
| <b>Statut professionnel, n (%)</b><br>Sans emploi : 8 (9)<br>En activité : 81 (91) | 0,39                     | 0,817                                   | 0,269                                       | 0,923                                     |
| <b>Ressources, n (%)</b><br><1830 €/mois : 59 (74,7)<br>≥1830 €/mois : 20 (25,3)   | 0,222                    | 0,065                                   | 0,84  | 0,788                                     |

## Annexe 2 : Facteurs de risque associés à des toxicités sévères dans le groupe non-AMA

Lyon

| Caractéristiques des patients   | Total toxicité grade ≥3, | Total toxicité digestive grade ≥3, | Total toxicité hématologique grade ≥3, | Total toxicité infectieuse grade ≥3, |
|---|--------------------------|------------------------------------|--|--------------------------------------|
|   | p                        | p                                  | p                                      | p                                    |
| <b>N=</b>   | <b>166</b>               | <b>9</b>                           | <b>90</b>                              | <b>58</b>                            |
| <b>Age, n (%)</b><br>..≤60 ans : 27 (29,7)<br>>60 ans : 64 (70,3)                     | <b>&lt;0,0001</b>        | <b>&lt;0,0001</b>                  | <b>&lt;0,0001</b>                      | <b>&lt;0,0001</b>                    |
| <b>Charlson, n (%)</b><br><3 : 44 (51,2)<br>≥3 : 42 (48,8)                            | 0,241                    | >0,999                             | 0,278                                  | 0,501                                |
| <b>OMS, n (%)</b><br>≤1 : 78 (84,6)<br>>1 : 14 (15,4)                                 | 0,305                    | 0,577                              | 0,523                                  | 0,920                                |
| <b>Stade, n (%)</b><br>≤2 : 6 (6,6)<br>>2 : 85 (93,4)                                 | 0,496                    | 0,614                              | 0,437                                  | <b>0,038</b>                         |
| <b>LBDGC, n (%)</b><br>Oui : 68 (74,7)<br>Non : 23 (25,3)                             | <b>0,03</b>              | 0,934                              | <b>0,014</b>                           | <b>0,016</b>                         |
| <b>IPI, n (%)</b><br><1 : 12 (17,7)<br>≥1 : 56 (82,3)                                 | 0,411                    | 0,411                              | 0,343                                  | <b>0,019</b>                         |
| <b>Habitat, n (%)</b><br>Rural : 36 (42,4)<br>Urbain + semi-urbain : 49 (57,6)        | 0,718                    | 0,467                              | >0,999                                 | 0,152                                |
| <b>Statut marital, n (%)</b><br>Seul : 14 (16,5)<br>En couple : 71 (83,5)             | 0,873                    | 0,642                              | 0,754                                  | 0,06                                 |
| <b>Niveau d'instruction, n (%)</b><br>≤bac : 56 (61,5)<br>>bac : 35 (38,5)            | 0,802                    | 0,629                              | 0,675                                  | 0,744                                |
| <b>Statut professionnel, n (%)</b><br>Sans emploi : 3 (3,5)<br>En activité : 82(96,5) | 0,602                    | <b>0,017</b>                       | 0,575                                  | 0,186                                |
| <b>Ressources, n (%)</b><br><1830 €/mois : 41 (48,8)<br>≥1830 €/mois : 43 (51,2)      | 0,057                    | 0,962                              | <b>0,031</b>                           | 0,614                                |

**Annexe 3 : Facteurs de risque associés à des toxicités sévères dans le groupe AMA  
Toulouse**

| Caractéristiques des patients   | Rechute<br>p      | Décès<br>p        |
|---|-------------------|-------------------|
| <b>N (%)</b>  | <b>10 (11)</b>    | <b>4(4,4)</b>     |
| <b>Age, n (%)</b><br>..≤60 ans : 27(29,7)<br>>60 ans : 64(70,3)                     | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>Charlson, n (%)</b><br><3 : 39 (35,4)<br>≥3 :53 (64,6)                           | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>OMS, n (%)</b><br>≤1 :78 (85,7)<br>>1 :13 (14,3)                                 | 0,135             | <b>0,0037</b>     |
| <b>Stade, n (%)</b><br>≤2 : 20 (22)<br>>2 :71 (78)                                  | 0,0767            | 0,283             |
| <b>LBDGC, n (%)</b><br>Oui :68 (74,7)<br>Non : 23 (25,3)                            | 0,261             | 0,239             |
| <b>IPI, n (%)</b><br><1 :6 (8,8)<br>≥1 :62 (91,2)                                   | 0,432             | 0,528             |
| <b>Habitat, n (%)</b><br>Rural :27 (29,7)<br>Urbain + semi-urbain : 64<br>(70,3)    | 0,981             | 0,368             |
| <b>Statut marital, n (%)</b><br>Seul : 14 (15,4)<br>..En couple :77 (84,6)          | 0,621             | 0,591             |
| <b>Niveau d'instruction, n (%)</b><br>≤bac : 51 (57,3)<br>>bac :40 (42,7)           | 0,126             | 0,469             |
| <b>Statut professionnel, n (%)</b><br>Sans emploi :5 (5,5)<br>En activité :86(94,5) | 0,513             | 0,627             |
| <b>Ressources, n (%)</b><br><1830 €/mois :38(57,6)<br>≥1830 €/mois : 28(42,4)       | 0,756             | 0,829             |

**Annexe 4 : Facteurs de risque de rechute et décès dans le groupe AMA Lyon sur un suivi de 24 mois**

| Caractéristiques des patients  | Rechute<br>p      | Décès<br>p        |
|--|-------------------|-------------------|
| <b>N=</b>  | <b>18</b>         | <b>10</b>         |
| <b>Age, n (%)</b><br>..≤60 ans : 30 (33)<br>>60 ans : 61 (67)                      | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>Charlson, n (%)</b><br><3 : 51 (60)<br>≥3 : 34 (40)                             | <b>0,042</b>      | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>OMS, n (%)</b><br>≤1 : 75 (82,4)<br>>1 : 16 (17,6)                              | 0,209             | 0,51              |
| <b>Stade, n (%)</b><br>≤2 : 20 (22)<br>>2 : 71 (78)                                | <b>0,0116</b>     | 0,874             |
| <b>LBDGC, n (%)</b><br>Oui : 68 (74,7)<br>Non : 23 (25,3)                          | <b>0,032</b>      | 0,261             |
| <b>IPI, n (%)</b><br><1 : 8 (21,8)<br>≥1 : 60 (88,2)                               | 0,084             | 0,088             |
| <b>Habitat, n (%)</b><br>Rural : 46 (50,5)<br>Urbain + semi-urbain : 45 (49,5)     | 0,274             | 0,484             |
| <b>Statut marital, n (%)</b><br>Seul : 20 (22,4)<br>..En couple : 69 (77,6)        | 0,0551            | 0,55              |
| <b>Niveau d'instruction, n (%)</b><br>≤bac : 51 (57,3)<br>>bac : 40 (42,7)         | 0,529             | 0,264             |
| <b>Statut professionnel, n (%)</b><br>Sans emploi : 8 (9)<br>En activité : 81 (91) | 0,573             | 0,297             |
| <b>Ressources, n (%)</b><br><1830 €/mois : 59 (74,7)<br>≥1830 €/mois : 20 (25,3)   | 0,434             | 0,259             |

**Annexe 5 : Facteurs de risque de rechute et décès dans le groupe non-AMA Lyon sur un suivi de 24 mois.**

| Caractéristiques des patients       | Rechute<br>p      | Décès<br>p        |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>N=</b>                           | <b>3</b>          | <b>2</b>          |
| <b>Age, n (%)</b>                   |                   |                   |
| ..≤60 ans : 27 (29,7)               | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| >60 ans : 64 (70,3)                 |                   |                   |
| <b>Charlson, n (%)</b>              |                   |                   |
| <3 : 44 (51,2)                      | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| ≥3 : 42 (48,8)                      |                   |                   |
| <b>OMS, n (%)</b>                   |                   |                   |
| ≤1 : 78 (84,6)                      | 0,458             | 0,547             |
| >1 : 14 (15,4)                      |                   |                   |
| <b>Stade, n (%)</b>                 |                   |                   |
| ≤2 : 6 (6,6)                        | 0,673             | 0,81              |
| >2 : 85 (93,4)                      |                   |                   |
| <b>LBDGC, n (%)</b>                 |                   |                   |
| Oui : 68 (74,7)                     | 0,311             | 0,422             |
| Non : 23 (25,3)                     |                   |                   |
| <b>IPI, n (%)</b>                   |                   |                   |
| <1 : 12 (17,7)                      | 0,419             | 0,647             |
| ≥1 : 56 (82,3)                      |                   |                   |
| <b>Habitat, n (%)</b>               |                   |                   |
| Rural : 36 (42,4)                   | 0,738             | 0,101             |
| Urbain + semi-urbain : 49<br>(57,6) |                   |                   |
| <b>Statut marital, n (%)</b>        |                   |                   |
| Seul : 14 (16,5)                    | 0,429             | 0,2               |
| En couple : 71 (83,5)               |                   |                   |
| <b>Niveau d'instruction, n (%)</b>  |                   |                   |
| ≤bac : 56 (61,5)                    | 0,855             | 0,263             |
| >bac : 35 (38,5)                    |                   |                   |
| <b>Statut professionnel, n (%)</b>  |                   |                   |
| Sans emploi : 3 (3,5)               | 0,739             | 0,787             |
| En activité : 82(96,5)              |                   |                   |
| <b>Ressources, n (%)</b>            |                   |                   |
| <1830 €/mois : 41 (48,8)            | 0,087             | 0,166             |
| ≥1830 €/mois : 43 (51,2)            |                   |                   |

**Annexe 6 : Facteurs de risque de rechute et décès dans le groupe AMA Toulouse sur un suivi de 24 mois.**

## Annexe 7 : Enquête Dispositif AMA

### Assistance des Malades Ambulatoires (AMA)

Afin de recueillir vos appréciations sur ce dispositif, nous vous proposons ce questionnaire. Votre participation est précieuse car elle nous permettra de mieux répondre à vos attentes et vos besoins.

Nous vous remercions par avance de votre participation.

**NOM :** \_\_\_\_\_ **Prénom :** \_\_\_\_\_ **Date de naissance :** \_\_\_\_\_

#### A la présentation du dispositif AMA, par l'infirmière et le médecin, j'ai :

**1. trouvé que les informations étaient claires**

Tout à fait d'accord       Moyennement d'accord       Pas du tout d'accord

**2. reçu de l'information sur qui allait se passer**

Beaucoup mieux qu'attendu       autant qu'attendu       un peu moins qu'attendu

**3. pu poser les questions que je voulais**

Tout à fait d'accord       Moyennement d'accord       Pas du tout d'accord

#### Organisation des rendez-vous téléphoniques – concernant le rythme des appels téléphoniques, j'ai :

**4. trouvé que le rythme des appels correspondait aux difficultés liées aux effets secondaires que j'ai vécus**

oui       non

**5. si NON, veuillez nous expliquer ci-dessous les motifs :**

**6. trouvé que la durée des appels correspondait aux difficultés liées aux effets secondaires que j'ai vécus**

oui       non

**7. Dans l'intervalle des rendez-vous téléphoniques, avez-vous rencontré des difficultés pour joindre l'infirmière AMA ?**

oui       non

**7bis Si oui, veuillez nous indiquer les difficultés rencontrées**

ligne téléphonique occupée       horaires       autre

**8. Dans l'intervalle des rendez-vous téléphoniques, avez-vous rencontré des difficultés pour joindre un autre interlocuteur ?**

oui       non

**8bis Si oui, veuillez nous indiquer les difficultés rencontrées**

- ligne téléphonique occupée     horaires     autre

**Concernant les informations que m'a données l'infirmière AMA, je ( j'ai ) :**

**9. me suis senti(e) rassuré(e), mis(e)e en confiance**

- Beaucoup mieux qu'attendu     autant qu'attendu     un peu moins qu'attendu

**10. me suis senti(e) davantage informé sur la nature de ma maladie**

- oui     non

**11. me suis senti(e) davantage informé sur la nature de mon traitement**

- oui     non

**12. trouvé que l'écoute, le temps consacré correspondait à mes besoins, mes attentes**

- Beaucoup mieux qu'attendu     autant qu'attendu     un peu moins qu'attendu

**13. trouvé que les réponses apportées étaient adaptées à mes besoins**

- Beaucoup mieux qu'attendu     autant qu'attendu     un peu moins qu'attendu

**Concernant les propositions et/ou conseils que m'a donnés l'infirmière AMA vers les soins de supports (antibiotiques, antalgiques, anti-diarrhées...), j'ai :**

**14. trouvé que les propositions étaient adaptées à mes besoins, mes attentes**

- Beaucoup mieux qu'attendu     autant qu'attendu     un peu moins qu'attendu

**15. trouvé que les appels débouchés sur des modifications de traitement**

- oui     non

**Dans ce dispositif, pourriez-vous nous dire ce qui a été le plus important pour vous :**

**16. L'accompagnement par un professionnel du soin dans ma prise en charge (contact, tél, conseils...)**

- sans importance     peu important     assez important     très important

**17. La prise en charge des effets secondaires**

- sans importance     peu important     assez important     très important

**18. Les conseils donnés pour me permettre de mieux supporter mon traitement**

- sans importance     peu important     assez important     très important

**19. Le lien (coordination) entre l'hôpital et mon médecin traitant**

- sans importance     peu important     assez important     très important

**20. le rôle de mon médecin traitant pendant la chimiothérapie**

- sans importance     peu important     assez important     très important

**Si vous souhaitez nous faire part de vos remarques, suggestions**

**20. Nous vous remercions de les noter ci-après**

| Caractéristiques                      | AMA Lyon<br>n=73 | Non-AMA Lyon<br>n= 164 | p<br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA Toulouse<br>n= 160 | p AMA<br>Lyon- AMA<br>Toulouse |
|---------------------------------------|------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| <b>Socio-démographiques</b>           |                  |                        |                            |                        |                                |
| <b>Sexe, n (%)</b>                    |                  |                        |                            |                        |                                |
| Hommes                                | 40 (54,8)        | 110 (67)               | 0,071                      | 79 (49,4)              | 0,445                          |
| Femmes                                | 33 (45,2)        | 54 (33)                |                            | 81 (50,6)              |                                |
| <b>Age, Moy [±SD]</b>                 | 61,8 [13,32]     | 60,6 [15,92]           | 0,646                      | 58,4 [13,61]           | 0,072                          |
| Min, Max                              | 20 80            | 22 81                  |                            | 21 81                  |                                |
| <b>Poids, Moy [±SD]</b>               | 68,3 [13,1]      | 71,8 [16,4]            | 0,111                      | 69,8 [13,63]           | 0,477                          |
| <b>Taille, Moy [±SD]</b>              | 167,9 [9,06]     | 170,5 [9,21]           | <b>0,047</b>               | 168,4 [9,42]           | 0,683                          |
| <b>IMC, Moy [± SD]</b>                | 24,2 [3,89]      | 24,5 [4,64]            | 0,562                      | 24,5 [3,89]            | 0,596                          |
| <b>Antécédents, n (%)</b>             |                  |                        |                            |                        |                                |
| Psychiatrique                         | 3 (4,1)          | 20 (12,2)              | 0,053                      | 8 (5)                  | 0,768                          |
| Cœur                                  | 8 (10,9)         | 10 (6,1)               | 0,194                      | 15 (9,4)               | 0,708                          |
| Autres Cardiovasculaires              | 5(6,8)           | 16 (9,8)               | 0,469                      | 9 (5,2)                | 0,717                          |
| HTA                                   | 20 (27,4)        | 43 (26,2)              | 0,851                      | 31 (19,4)              | 0,171                          |
| Néphrologique                         | 2 (2,7)          | 3 (1,8)                | 0,654                      | 4 (2,5)                | 0,915                          |
| Diabète                               | 8 (10,9)         | 20 (12,2)              | 0,787                      | 13 (8,1)               | 0,486                          |
| Hépatique                             | 6 (8,2)          | 14 (8,5)               | 0,936                      | 8 (5)                  | 0,339                          |
| Pulmonaire                            | 10 (13,7)        | 20 (12,2)              | 0,749                      | 4 (2,5)                | <b>0,0008</b>                  |
| Cancer                                | 17 (23,3)        | 23 (14)                | 0,0794                     | 23 (14,4)              | 0,095                          |
| <b>Score de Charlson, Moy[±SD]</b>    | 3,5 [2,19]       | 3,2 [1,74]             | 0,328                      | 2,66 [1,57]            | <b>0,002</b>                   |
| <b>Médicaments ≥1, n (%)</b>          | 46 (63)          | 97 (59,1)              | 0,576                      | 86 (53,8)              | 0,187                          |
| <b>Prise de toxiques, n (%)</b>       |                  |                        |                            |                        |                                |
| Pas de Tabac                          | 45 (61,6)        | 104 (63,4)             | 0,796                      | 118 (75,6)             | <b>0,029</b>                   |
| Tabac actif                           | 12 (16,4)        | 60 (36,6)              | <b>0,0018</b>              | 17 (10,9)              | 0,242                          |
| Tabac sevré                           | 16 (21,9)        | -                      | -                          | 21 (13,4)              | 0,106                          |
| Alcoolisme                            | 0 (0)            | 11 (6,7)               | <b>0,023</b>               | 3 (1,9)                | 0,235                          |
| Stupéfiants                           | 1 (1,4)          | 5 (3)                  | 0,449                      | 2 (1,3)                | 0,957                          |
| <b>Niveau d'instruction,</b>          |                  |                        |                            |                        | <b>0,0464</b>                  |
| Brevet, CAP, n (%)                    | 11 (15,1)        | 46 (28,8)              | -                          | 41 (25,6)              |                                |
| Bac                                   | 27 (37)          | 39 (24,4)              | -                          | 61 (38,1)              |                                |
| Bac+2                                 | 11 (15,1)        | 40 (25)                | -                          | 25 (15,6)              |                                |
| >Bac+2                                | 22 (30,8)        | 32 (20)                | -                          | 33 (20,6)              |                                |
| <b>Couverture Sociale, n (%)</b>      | 71 (98,6)        | 159 (96,9)             | 0,897                      | 160 (100)              | <b>0,0362</b>                  |
| <b>Régime Sécurité Sociale, n (%)</b> |                  |                        |                            |                        | 0,887                          |
| Régime Général                        |                  |                        |                            |                        |                                |
| Régime Agricole                       | 60               | -                      | -                          | 134                    |                                |
| RSI                                   | 1                | -                      | -                          | 7                      |                                |
| Autres                                | 8                | -                      | -                          | 12                     |                                |
|                                       | 2                | -                      | -                          | 24                     |                                |
| <b>Mutuelle, n (%)</b>                | 65 (89)          | 132 (80,5)             | 0,106                      | 151 (94,4)             | 0,099                          |
| <b>Habitat, n (%)</b>                 |                  |                        |                            |                        |                                |
| Rural                                 | 21 (28,8)        | 53 (32,3)              | 0,588                      | 76 (48,7)              | <b>0,004</b>                   |
| Urbain                                | 36 (49,3)        | 77 (46,9)              | 0,738                      | 49 (31,4)              | <b>0,009</b>                   |
| Semi-urbain                           | 16 (21,9)        | 34 (20,7)              | 0,837                      | 31 (19,8)              | 0,722                          |

| Caractéristiques Socio-démographiques   | AMA Lyon<br>n=73 | Non-AMA Lyon<br>n=164 | p<br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA Toulouse<br>n=160 | p AMA<br>Lyon- AMA<br>Toulouse |
|---|------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| <b>Statut matrimonial, n (%)</b>        |                  |                       | 0,156                      |                       | 0,392                          |
| Marié                                   | 54 (73,9)        | 110 (67)              |                            | 103 (66)              |                                |
| Divorcé                                 | 4 (5,5)          | 2 (1,2)               |                            | 15 (9,6)              |                                |
| Célibataire                             | 6 (8,2)          | 27 (16,5)             |                            | 15 (9,6)              |                                |
| Veuf                                    | 3 (4,1)          | 12 (7,4)              |                            | 7 (4,5)               |                                |
| Concubinage                             | 6 (8,2)          | 12 (7,4)              |                            | 16 (10,2)             |                                |
| <b>Situation professionnelle, n (%)</b> |                  |                       | 0,203                      |                       | 0,118                          |
| En activité                             |                  |                       |                            |                       |                                |
| Sans emploi                             | 25 (34,2)        | 64 (39)               |                            | 71 (45,5)             |                                |
| Retraités                               | 4 (5,5)          | 22 (13,5)             |                            | 14 (8,9)              |                                |
|   | 44 (60,3)        | 78 (47,5)             |                            | 48 (50)               |                                |
| <b>Ressources, n (%)</b>                |                  |                       |                            |                       | 0,006                          |
| 0-1370€/mois                            | 20 (27,4)        | -                     | -                          | 55 (35,3)             |                                |
| 1371-3050€/mois                         | 35 (47,9)        | -                     | -                          | 74 (47,4)             |                                |
| 3051->4050€/mois                        | 7 (9,6)          | -                     | -                          | 13 (8,3)              |                                |
| NSPP                                    | 17 (10,6)        | -                     | -                          | 14 (8,9)              |                                |

### Annexe 8 : Caractéristiques sociodémographiques des patients selon les groupes de suivi chez les patients atteints de LBDGC

| Caractéristiques liées au lymphome    | AMA Lyon<br>n=73 | Non-AMA Lyon<br>n=164 | p<br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA<br>Toulouse<br>n=160 | p<br>AMA Lyon-<br>AMA<br>Toulouse |
|---------------------------------------|------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| <b>OMS au diagnostic, Moy [±SD]</b>   | 1,02 [0,97]      | 1,03 [0,92]           | 0,226                      | 0,65 [0,83]              | 0,097                             |
| <b>Stade au diagnostic, Moy [±SD]</b> | 3,2 [1,04]       | 3,3 [0,96]            | 0,134                      | 3,3 [0,98]               | 0,158                             |
| 1, n (%)                              | 9 (12,3)         | 10                    |                            | 10                       |                                   |
| 2                                     | 12 (16,4)        | 27                    |                            | 27                       |                                   |
| 3                                     | 13 (17,8)        | 25                    |                            | 24                       |                                   |
| 4                                     | 39 (53,4)        | 102                   |                            | 99                       |                                   |
| <b>LDH élevées, n (%)</b>             | 51 (69,9)        | 116 (70,7)            | 0,893                      | 95 (59,4)                | 0,126                             |
| <b>Symptômes B, n (%)</b>             | 28 (38,4)        | 55 (33,5)             | 0,475                      | 37 (23,1)                | 0,016                             |
| <b>IPI si LBDGC, Moy [±SD]</b>        | 1,7 [0,88]       | 1,7 [0,89]            | 0,579                      | 1,5 [0,83]               | 0,189                             |
| 0, n (%)                              | 9 (12,3)         | 15 (9,1)              |                            | 22 (13,8)                |                                   |
| 1                                     | 17 (23,3)        | 48 (29,3)             |                            | 56 (35)                  |                                   |
| 2                                     | 36 (49,3)        | 66 (40,2)             |                            | 61 (38,1)                |                                   |
| 3                                     | 11 (15,1)        | 35 (21,3)             |                            | 21 (13,1)                |                                   |
| <b>Types de chimiothérapie</b>        |                  |                       | -                          |                          | 0,092                             |
| R-CHOP, n (%)                         | 60 (82,2)        | 112 (68,3)            |                            | 115 (71,9)               |                                   |
| R-ACVBP                               | 13 (17,8)        | 52 (32,5)             |                            | 45 (28,1)                |                                   |

### Annexe 9 : Caractéristiques liées au lymphome des patients selon les groupes de suivi chez les patients atteints de LBDGC

| Caractéristiques des patients                 | AMA Lyon<br>n=73 | Non-AMA Lyon<br>n=164 | <i>p</i><br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA<br>Toulouse<br>n=160 | <i>p</i><br>AMA Lyon-<br>AMA<br>Toulouse |
|---|------------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------------|--|
| Hospitalisations secondaires, n (%)           | 23 (31,5)        | 60 (36,5)             | 0,494                             | 21 (13,1)                | <b>0,0007</b>                            |
| Durée Hospitalisations secondaires, Moy [±SD] | 6,7 [4,9]        | 10,4 [9,37]           | 0,076                             | 6,4 [2,8]                | 0,768                                    |
| <b>Causes Hospitalisations, n (%)</b>         |                  |                       |                                   |                          |  |
| <i>Infections</i>                             | 18 (78,3)        | 40 (66,7)             | 0,309                             | 12 (57,1)                | 0,139                                    |
| <i>Autres</i>                                 | 5 (21,7)         | 20 (33,3)             |                                   | 9 (42,9)                 |  |
| <b>Besoins transfusionnels, n (%)</b>         |                  |                       |                                   |                          |  |
| <i>Transfusions érythrocytaires</i>           | 16 (21,9)        | 27 (16,4)             | 0,317                             | 18 (11,3)                | <b>0,033</b>                             |
| <i>Transfusions plaquettaires</i>             | 5 (6,8)          | 9 (5,5)               | 0,683                             | 7 (4,4)                  | 0,43                                     |
| <b>Décès, n (%)</b>                           | 4 (5,5)          | 27 (16,4)             | <b>0,021</b>                      | -                        | -  |
| <i>Maladie hématologique</i>                  | 4 (100)          | 19 (70,4)             |                                   | -                        |  |
| <i>Infections</i>                             | 0 (0)            | -                     |                                   | -                        |  |
| <i>Décès toxiques</i>                         | 0 (0)            | 2 (7,4)               |                                   | -                        |  |
| <i>Autres</i>                                 | 0 (0)            | 6 (22,2)              |                                   |                          |  |

**Annexe 10 : Caractéristiques des différents types d'hospitalisation selon le groupe de suivi des patients atteints de LBDGC**

| Caractéristiques RDI               | AMA Lyon<br>n=73 | Non-AMA<br>Lyon<br>n=164 | <i>p</i><br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA Toulouse<br>n=160 | <i>p</i> AMA<br>Lyon- AMA<br>Toulouse |
|------------------------------------|------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| <b>RDI totale, Moy [±SD]</b>       | 0,987 [0,05]     | 0,96 [0,14]              | 0,118                             | 0,992 [0,03]          | 0,354                                 |
| <b>n (%)</b>                       |                  |                          |                                   |                       |                                       |
| ≥85%                               | 69 (94,5)        | 153 (93,3)               |                                   | 156 (98,7)            |                                       |
| <85%                               | 4(4,5)           | 11 (6,7)                 |                                   | 2 (1,3)               |                                       |
| <b>RDI Doxorubicine, Moy [±SD]</b> | 0,987 [0,05]     | 0,96 [0,14]              | 0,118                             | 0,992 [0,03]          | 0,354                                 |
| <b>n (%)</b>                       |                  |                          |                                   |                       |                                       |
| ≥85%                               | 69 (94,5)        | 153 (93,3)               |                                   | 156 (98,7)            |                                       |
| <85%                               | 4(4,5)           | 11 (6,7)                 |                                   | 2 (1,3)               |                                       |
| <b>RDI Endoxan, Moy [±SD]</b>      | 0,987 [0,05]     | 0,96 [0,14]              | 0,118                             | 0,992 [0,03]          | 0,354                                 |
| <b>n (%)</b>                       |                  |                          |                                   |                       |                                       |
| ≥85%                               | 69 (94,5)        | 153 (93,3)               |                                   | 156 (98,7)            |                                       |
| <85%                               | 4(4,5)           | 11 (6,7)                 |                                   | 2 (1,3)               |                                       |

**Annexe 11 : Caractéristiques concernant la RDI selon le groupe du suivi des patients atteints de LBDGC**

| Toxicité du traitement            | AMA Lyon<br>n=73 | Non-AMA<br>Lyon<br>n=164 | p<br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA<br>Toulouse<br>n=160 | p<br>AMA Lyon- AMA<br>Toulouse |
|-----------------------------------|------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| <b>Digestif</b>                   |                  |                          |                            |                          |                                |
| <b>Constipation, Moy</b><br>[±SD] | 0,5 [0,73]       | 0,4 [0,66]               | 0,239                      | 1,04 [0,85]              | <b>&lt;0,0001</b>              |
| <b>n (%)</b>                      |                  |                          |                            |                          |                                |
| <i>Aucune</i>                     | 48 (65,8)        | 114 (71,3)               | 0,39                       | 41 (26,3)                | <b>&lt;0,0001</b>              |
| <i>Grade 1</i>                    | 15 (20,5)        | 37 (22,6)                | 0,731                      | 73 (46,8)                | <b>&lt;0,0001</b>              |
| <i>Grade 2</i>                    | 10 (13,7)        | 8 (4,9)                  | <b>0,018</b>               | 36 (23,1)                | 0,099                          |
| <i>Grade 3</i>                    | 0 (0)            | 1 (0,6)                  | 0,51                       | 6 (3,8)                  | 0,09                           |
| <i>Grade 4</i>                    | 0 (0)            | 1 (0,6)                  | 0,51                       | 0 (0)                    | -                              |
| <i>Grade ≥3</i>                   | 0 (0)            | 2 (1,2)                  | 0,346                      | 6 (3,8)                  | 0,09                           |
| <b>Nausées, Moy</b><br>[±SD]      | 1,2 [0,79]       | 0,7 [0,85]               | <b>0,0005</b>              | 0,2 [0,45]               | <b>&lt;0,0001</b>              |
| <b>n (%)</b>                      |                  |                          |                            |                          |                                |
| <i>Aucune</i>                     | 16 (21,9)        | 82 (50)                  | <b>&lt;0,0001</b>          | 128 (82,1)               | <b>&lt;0,0001</b>              |
| <i>Grade 1</i>                    | 32 (43,8)        | 47 (28,7)                | <b>0,0221</b>              | 24 (15,4)                | <b>&lt;0,0001</b>              |
| <i>Grade 2</i>                    | 23 (31,5)        | 31 (18,9)                | <b>0,033</b>               | 4 (2,6)                  | <b>&lt;0,0001</b>              |
| <i>Grade 3</i>                    | 2 (2,7)          | 4 (2,4)                  | 0,892                      | 0 (0)                    | <b>0,038</b>                   |
| <i>Grade 4</i>                    | 0 (0)            | 0 (0)                    | -                          | 0 (0)                    | -                              |
| <i>Grade ≥3</i>                   | 2 (2,7)          | 4 (2,4)                  | 0,892                      | 0 (0)                    | <b>0,038</b>                   |
| <b>Vomissements, Moy</b><br>[±SD] | 0,4 [0,67]       | 0,3 [0,67]               | 0,633                      | 0,05 [0,15]              | <b>&lt;0,0001</b>              |
| <b>n (%)</b>                      |                  |                          |                            |                          |                                |
| <i>Aucune</i>                     | 54 (74)          | 130 (79,3)               | 0,369                      | 151 (96,8)               | <b>&lt;0,0001</b>              |
| <i>Grade 1</i>                    | 13 (17,8)        | 19 (11,6)                | 0,197                      | 3 (1,9)                  | <b>&lt;0,0001</b>              |
| <i>Grade 2</i>                    | 5 (6,8)          | 13 (7,9)                 | 0,774                      | 1 (0,6)                  | <b>0,006</b>                   |
| <i>Grade 3</i>                    | 1 (1,4)          | 2 (1,2)                  | 0,924                      | 1 (0,6)                  | 0,583                          |
| <i>Grade 4</i>                    | 0 (0)            | 0 (0)                    | -                          | 0 (0)                    | -                              |
| <i>Grade ≥3</i>                   | 1 (1,4)          | 2 (1,2)                  | 0,924                      | 1 (0,6)                  | 0,583                          |
| <b>Diarrhées, Moy</b><br>[±SD]    | 0,4 [0,83]       | 0,3 [0,58]               | <b>0,046</b>               | 0,13 [0,41]              | <b>0,0005</b>                  |
| <b>n (%)</b>                      |                  |                          |                            |                          |                                |
| <i>Aucune</i>                     | 55 (75,3)        | 134 (81,7)               | 0,262                      | 141 (90,4)               | <b>0,002</b>                   |
| <i>Grade 1</i>                    | 6 (8,2)          | 20 (12,2)                | 0,369                      | 11 (7,1)                 | 0,755                          |
| <i>Grade 2</i>                    | 10 (13,7)        | 9 (5,5)                  | <b>0,032</b>               | 2 (1,3)                  | <b>&lt;0,0001</b>              |
| <i>Grade 3</i>                    | 2 (2,7)          | 1 (0,6)                  | 0,177                      | 2 (1,3)                  | 0,435                          |
| <i>Grade 4</i>                    | 0 (0)            | 0 (0)                    | -                          | 0 (0)                    | -                              |
| <i>Grade ≥3</i>                   | 2 (2,7)          | 1 (0,6)                  | 0,177                      | 2 (1,3)                  | 0,435                          |

| Toxicité du traitement        | AMA Lyon<br>n=73 | Non-AMA Lyon<br>n=164 | p<br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA Toulouse<br>n=160 | p<br>AMA Lyon-<br>AMA<br>Toulouse |
|-------------------------------|------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| <b>Mucite, Moy [±SD]</b>      | 0,7 [0,97]       | 0,5[0,96]             | <b>0,048</b>               | 1 [0,97]              | 0,087                             |
| <b>n (%)</b>                  |                  |                       |                            |                       |                                   |
| <i>Aucune</i>                 | 41 (56,2)        | 127 (77,4)            | <b>0,0008</b>              | 63 (40,4)             | <b>0,025</b>                      |
| <i>Grade 1</i>                | 15 (20,5)        | 11 (6,7)              | <b>0,002</b>               | 44 (28,2)             | 0,219                             |
| <i>Grade 2</i>                | 12 (16,4)        | 13 (7,9)              | <b>0,049</b>               | 39 (25)               | 0,148                             |
| <i>Grade 3</i>                | 5 (6,8)          | 12 (7,3)              | 0,893                      | 10 (6,4)              | 0,9                               |
| <i>Grade 4</i>                | 0 (0)            | 1 (0,6)               | 0,506                      | 0 (0)                 | -                                 |
| <i>Grade ≥3</i>               | 5 (6,8)          | 13 (7,9)              | 0,774                      | 10 (6,4)              | 0,9                               |
| <b>Neuropathie, Moy [±SD]</b> | 0,4 [0,74]       | 0,3 [0,62]            | 0,390                      | 0,6 [0,83]            | <b>0,04</b>                       |
| <b>n (%)</b>                  |                  |                       |                            |                       |                                   |
| <i>Aucune</i>                 | 53 (72,6)        | 125 (76,2)            | 0,554                      | 89 (57,1)             | <b>0,024</b>                      |
| <i>Grade 1</i>                | 13 (17,8)        | 27 (16,4)             | 0,799                      | 39 (25)               | 0,228                             |
| <i>Grade 2</i>                | 5 (6,8)          | 11 (6,7)              | 0,968                      | 24 (15,4)             | 0,071                             |
| <i>Grade 3</i>                | 2 (2,7)          | 1 (0,6)               | 0,177                      | 4 (2,6)               | 0,939                             |
| <i>Grade 4</i>                | 0 (0)            | 0 (0)                 | -                          | 0 (0)                 | ,                                 |
| <i>Grade ≥3</i>               | 2 (2,7)          | 1 (0,6)               | 0,177                      | 4 (2,6)               | 0,939                             |
| <b>Douleur, Moy [±SD]</b>     | 1,2 [0,88]       | 0,9 [0,9]             | <b>0,017</b>               | 1,2 [0,97]            | 0,797                             |
| <b>n (%)</b>                  |                  |                       |                            |                       |                                   |
| <i>Aucune</i>                 | 18 (24,7)        | 75 (45,7)             | <b>0,002</b>               | 48 (30,8)             | 0,344                             |
| <i>Grade 1</i>                | 30 (41,1)        | 42 (25,6)             | <b>0,017</b>               | 41 (26,3)             | <b>0,024</b>                      |
| <i>Grade 2</i>                | 20 (27,4)        | 42 (25,6)             | 0,774                      | 55 (35,3)             | 0,239                             |
| <i>Grade 3</i>                | 5 (6,8)          | 5 (3)                 | 0,181                      | 12 (2,6)              | 0,822                             |
| <i>Grade 4</i>                | 0 (0)            | 0 (0)                 | -                          | 0 (0)                 | -                                 |
| <i>Grade ≥3</i>               | 5 (6,8)          | 5 (3)                 | 0,181                      | 12 (2,6)              | 0,822                             |
| <b>Asthénie, Moy [±SD]</b>    | 1,5 [0,78]       | 1,3 [0,89]            | <b>0,009</b>               | 1,8 [0,58]            | <b>0,034</b>                      |
| <b>n (%)</b>                  |                  |                       |                            |                       |                                   |
| <i>Aucune</i>                 | 6 (8,2)          | 33 (20,1)             | <b>0,023</b>               | 7 (4,5)               | 0,257                             |
| <i>Grade 1</i>                | 26 (35,6)        | 71 (43,3)             | 0,269                      | 41 (26,3)             | 0,149                             |
| <i>Grade 2</i>                | 34 (46,6)        | 47 (28,7)             | <b>0,007</b>               | 84 (53,8)             | 0,307                             |
| <i>Grade 3</i>                | 7 (9,6)          | 11 (6,7)              | 0,442                      | 23 (14,7)             | 0,283                             |
| <i>Grade 4</i>                | 0 (0)            | 2 (1,2)               | 0,346                      | 1 (0,6)               | 0,495                             |
| <i>Grade ≥3</i>               | 7 (9,6)          | 13 (7,9)              | 0,672                      | 24 (15,3)             | 0,234                             |
| <b>Hématologique</b>          |                  |                       |                            |                       |                                   |
| <b>Anémie, Moy [±SD]</b>      | 1,1 [1,1]        | 1,2 [1,05]            | 0,733                      | 1,8 [0,63]            | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <b>n (%)</b>                  |                  |                       |                            |                       |                                   |
| <i>Aucune</i>                 | 29 (39,7)        | 53 (32,3)             | 0,27                       | 1 (0,6)               | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <i>Grade 1</i>                | 19 (26)          | 52 (31,7)             | 0,38                       | 50 (32,1)             | 0,357                             |
| <i>Grade 2</i>                | 11 (15,1)        | 34 (20,7)             | 0,307                      | 85 (54,5)             | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <i>Grade 3</i>                | 14 (19,2)        | 25 (15,2)             | 0,453                      | 20 (12,8)             | 0,209                             |
| <i>Grade 4</i>                | 0 (0)            | 0 (0)                 | -                          | 0 (0)                 | -                                 |
| <i>Grade ≥3</i>               | 14 (19,2)        | 25 (15,2)             | 0,453                      | 20 (12,8)             | 0,209                             |

| Toxicité du traitement                    | AMA Lyon<br>n=73 | Non-AMA Lyon<br>n=164 | p<br>AMA, non-<br>AMA Lyon | AMA Toulouse<br>n=160 | p<br>AMA Lyon-<br>AMA<br>Toulouse |
|---|------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| <b>Thrombopénie, Moy [±SD]</b>            | 0,7 [1,14]       | 0,5 [0,97]            | 0,124                      | 1,7 [0,65]            | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <b>n (%)</b>                              |                  |                       |                            |                       |                                   |
| <i>Aucune</i>                             | 49 (67,1)        | 124 (75,6)            | 0,176                      | 3 (1,9)               | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <i>Grade 1</i>                            | 14 (19,2)        | 17 (10,4)             | 0,064                      | 54 (34,6)             | <b>0,0171</b>                     |
| <i>Grade 2</i>                            | 0 (0)            | 12 (7,3)              | <b>0,018</b>               | 84 (53,8)             | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <i>Grade 3</i>                            | 9 (12,3)         | 7 (4,3)               | <b>0,022</b>               | 12 (7,7)              | 0,259                             |
| <i>Grade 4</i>                            | 1 (1,4)          | 4 (2,4)               | 0,599                      | 3 (1,9)               | 0,767                             |
| <i>Grade ≥3</i>                           | 10 (13,7)        | 11 (6,7)              | 0,081                      | 15 (9,6)              | 0,358                             |
| <b>Neutropénie, Moy [±SD]</b>             | 1,9 [1,64]       | 2,2 [1,6]             | 0,229                      | 3,8 [0,43]            | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <b>n (%)</b>                              |                  |                       |                            |                       |                                   |
| <i>Aucune</i>                             | 23 (31,5)        | 35 (21,3)             | 0,094                      | 0 (0)                 | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <i>Grade 1</i>                            | 10 (13,7)        | 34 (20,7)             | 0,2                        | 0 (0)                 | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <i>Grade 2</i>                            | 8 (10,9)         | 12 (7,3)              | 0,354                      | 12 (7,7)              | 0,528                             |
| <i>Grade 3</i>                            | 12 (16,4)        | 26 (15,9)             | 0,91                       | 17 (10,9)             | 0,242                             |
| <i>Grade 4</i>                            | 20 (27,4)        | 57 (34,8)             | 0,266                      | 133 (85,3)            | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <i>Grade ≥3</i>                           | 32 (43,8)        | 83 (50,6)             | 0,338                      | 150 (96,2)            | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <b>Infectieuses</b>                       |                  |                       |                            |                       |                                   |
| <b>Infection Totale, n (%)</b>            | 41 (56,2)        | 84 (51,2)             |                            | 138 (86,3)            |                                   |
| <b>Neutropénie fébrile, Moy [±SD]</b>     | 0,8 [1,5]        | 0,6 [1,28]            | 0,222                      | 2,9 [1,58]            | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <b>n (%)</b>                              |                  |                       |                            |                       |                                   |
| <i>Aucune</i>                             | 55 (75,3)        | 133 (81,1)            | 0,41                       | 40 (25,6)             | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <i>Grade 1</i>                            | 0 (0)            | 0 (0)                 | -                          | 0 (0)                 | -                                 |
| <i>Grade 2</i>                            | 0(0)             | 2 (1,2)               | 0,346                      | 0 (0)                 | -                                 |
| <i>Grade 3</i>                            | 11 (15,1)        | 21 (12,8)             | 0,639                      | 3 (1,9)               | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <i>Grade 4</i>                            | 7 (9,6)          | 8 (4,9)               | 0,171                      | 113 (72,4)            | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <i>Grade ≥3</i>                           | 18 (24,7)        | 29 (17,9)             | 0,216                      | 116 (74,4)            | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <b>Infections Hors aplasie, Moy [±SD]</b> | 0,5 [0,78]       | 0,6 [1,05]            | 0,281                      | 0,5 [0,92]            | 0,872                             |
| <b>n (%)</b>                              |                  |                       |                            |                       |                                   |
| <i>Aucune</i>                             | 50 (68,5)        | 111 (67,7)            | 0,902                      | 134 (85,9)            | <b>0,002</b>                      |
| <i>Grade 1</i>                            | 12 (16,4)        | 20 (12,2)             | 0,379                      | 0 (0)                 | <b>&lt;0,0001</b>                 |
| <i>Grade 2</i>                            | 10 (13,7)        | 20 (12,2)             | 0,749                      | 5 (3,2)               | <b>0,003</b>                      |
| <i>Grade 3</i>                            | 1 (1,4)          | 9 (5,5)               | 0,147                      | 7 (4,5)               | 0,233                             |
| <i>Grade 4</i>                            | 0 (0)            | 4 (2,4)               | 0,179                      | 10 (6,4)              | <b>0,03</b>                       |
| <i>Grade ≥3</i>                           | 1 (1,4)          | 13 (7,9)              | 0,048                      | 17                    | 0,124                             |

**Annexe 12 : Toxicité de tous grades et sévères selon le groupe de suivi dans le sous-groupe des LBDGC**

RÉCÉPISSÉ

DÉCLARATION NORMALE

Numéro de déclaration

**1944200 v 0**

du 31 mars 2016

Monsieur DESPAS Fabien  
INSTITUT UNIVERSITAIRE DU CANCER, CHU DE  
TOULOUSE  
PHARMACOLOGIE MEDICALE  
1 AVENUE IRENE JOLLIOT CURIE  
31000 TOULOUSE

**A LIRE IMPERATIVEMENT**

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr)

Organisme déclarant

**Nom :** INSTITUT UNIVERSITAIRE DU CANCER, CHU DE TOULOUSE

**Service :** SERVICE D'HEMATOLOGIE

**Adresse :** 1 AVENUE IRENE JOLLIOT CURIE

**Code postal :** 31000

**Ville :** TOULOUSE

**N° SIREN ou SIRET :**

263100125 00016

**Code NAF ou APE :**

8610Z

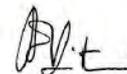
**Tél. :** 00033561145940

**Fax. :**

Traitement déclaré

**Finalité :** CE PROJET CONSISTE AU SUIVI PROSPECTIF OBSERVATIONNEL DES PATIENTS ATTEINTS DE LYMPHOPATHIE AU COURS DE LA PHASE ACTIVE DE TRAITEMENT PUIS APRÈS LA DÉCLARATION DE RÉMISSION (AMA : ASSISTANCE DES MALADES AMBULATOIRES)

Fait à Paris, le 31 mars 2016  
Par délégation de la commission



Isabelle FALQUE PIERROTIN  
Présidente

## RESUME EN ANGLAIS

### Title:

**Evaluation of the Assistance of Ambulatory Patients (AMA) procedure in 610 patients with lymphoma treated with R-CHOP: comparison of the Toulouse and Lyon experiments.**

### Abstract:

R-CHOP is the most efficient first-line treatment in diffuse large B cell lymphoma and some less aggressive lymphoma. However, this treatment induces a large spectrum of toxicities among which infections are the most frequent, responsible for secondary hospitalizations. The AMA procedure, a telephone-based navigator handled by a specialized nurse (INSO), is effective in our department since 2006. Compared to the literature, AMA appears to only provide high degree of satisfaction in patients but also to reduce secondary hospitalization and to improve observance. The AMA is developing in other hospital in France such as the Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS). The procedure is more recent, its implementation being effective since September 2014.

This study was aimed to investigate whether AMA may improve RCHOP therapy in non-Hodgkin lymphoma (NHML). For this reason, we compared three cohorts: historical non-AMA CHLS, AMA CHLS and AMA Toulouse, the main judgment criteria being secondary hospitalization rate. Between April 2009 and January 2017, 610 patients were included in this retrospective study. After pairing 1:1, 91 patients in each cohort were evaluated for the primary endpoint. AMA CHLS and non-AMA CHLS displayed similar hospitalization rate (29.7% vs. 30.8%,  $p = 0.872$ ), observance as measured by relative dose-intensity and efficacy measured by response rate and progression free survival. No differences were found with AMA Toulouse. However, both AMA Toulouse and AMA CHLS allowed to better detect toxicities whose evaluation is subjective (fatigue, pain, mucositis), compared to the control group.

Finally, although the AMA procedure yielded high satisfaction in patients, this navigator procedure does not appear to influence secondary hospitalization, observance and efficacy of R-CHOP therapy.

---

**Evaluation de la procédure d'Assistance des Malades Ambulatoires (AMA) chez 610 patients atteints de lymphome traités par R-CHOP : confrontation des expériences toulousaines et lyonnaises.**

---

**RESUME**

La chimiothérapie R-CHOP est le traitement standard des lymphomes B diffus à grandes cellules et de certains lymphomes indolents. Elle induit de nombreuses toxicités dont les plus graves sont infectieuses, responsables d'hospitalisations secondaires. L'AMA, dispositif de suivi téléphonique réalisé par une infirmière dite de navigation spécialisée en oncologie (INSO), est opérationnelle au CHU de Toulouse depuis 2006. En comparaison avec la littérature, nous suggérons que l'AMA pourrait réduire le taux d'hospitalisation secondaire et améliorer l'observance. L'AMA a été diffusé dans d'autres centres français dont le Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS) où il est opérationnel depuis septembre 2014. L'objectif de cette étude était de mesurer l'impact d'AMA en termes de réduction du taux d'hospitalisation secondaire (critère principal), d'observance et d'efficacité (versus un suivi standard) mais aussi de transférabilité du CHU de Toulouse au CHLS. L'ensemble des 3 cohortes concernent 610 patients, recrutés entre avril 2009 et janvier 2017. Après appariement à 1 :1 (âge, sexe, chimiothérapie, sous-type histologique), 91 patients étaient évaluable sur le critère principal dans chaque groupe de suivi. AMA Lyon et non-AMA Lyon présente le même taux d'hospitalisation secondaire (29.7% vs. 30.8%,  $p = 0.872$ ), mais aussi même observance, taux de réponse et survie sans progression. AMA Toulouse et AMA Lyon permettent une meilleure détection des toxicités dont l'évaluation est de nature subjective (fatigue, douleurs, mucite), comparativement au groupe contrôle (non AMA Lyon). Au total, bien que l'AMA suscite un très haut niveau de satisfaction, notre étude ne confirme pas son impact sur le taux hospitalisation secondaire, l'observance ou l'efficacité de la chimiothérapie R-CHOP.

---

Evaluation of the Assistance of Ambulatory Patients (AMA) procedure in 610 patients with lymphoma treated with R-CHOP: comparison of the Toulouse and Lyon experiments.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine Spécialisée

---

MOTS-CLES : Assistance aux Malades Ambulatoires -Lymphome – R-CHOP- Hospitalisations secondaires – Toxicité

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université de Toulouse III – Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan

37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Guy LAURENT