



HAL
open science

Rapport bénéfice-risque et gestion de l'incertitude dans un contexte d'innovation thérapeutique en cancérologie digestive : perception, positionnement et décision des patients et des médecins

Carole El Chami

► To cite this version:

Carole El Chami. Rapport bénéfice-risque et gestion de l'incertitude dans un contexte d'innovation thérapeutique en cancérologie digestive : perception, positionnement et décision des patients et des médecins. Cancer. Université Bourgogne Franche-Comté, 2024. Français. NNT : 2024UBFCI013 . tel-04869595

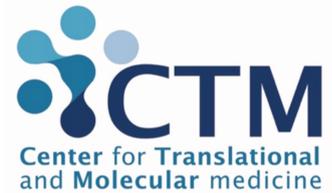
HAL Id: tel-04869595

<https://theses.hal.science/tel-04869595v1>

Submitted on 7 Jan 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ

Préparée dans l'unité de recherche :

LabEx LipSTIC - Center of Translational and Molecular Medicine CTM - UMR INSERM 1231

Équipe EPICAD : ÉPIdémiologie et recherche Clinique en cAncérologie Digestive

Ecole doctorale n°554

Environnements-Santé (ED ES)

Doctorat de Médecine, Santé Publique, Environnement et Société

Par

M^{me} El Chami Carole

Rapport bénéfice-risque et gestion de l'incertitude dans un contexte d'innovation thérapeutique en oncologie digestive : perception, positionnement et décision des patients et des médecins

Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 6 décembre 2024

Composition du Jury :

M. Lepage Côme	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université de Bourgogne	Président
M ^{me} Borget Isabelle	Professeure des Universités-Praticienne Hospitalière, Gustave Roussy	Rapporteuse
M ^{me} Moumjid Nora	Professeure des Universités, Université Claude Bernard Lyon I	Rapporteuse
M ^{me} Mathoulin-Pelissier Simone	Professeure des Universités-Praticienne Hospitalière, Université de Bordeaux ISPED	Examinatrice
M. Ghiringhelli François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université de Bourgogne	Examinateur
M ^{me} Lejeune Catherine	Professeure des Universités, Université de Bourgogne	Directrice de thèse

**Institut Inter-Régional de Santé Publique
du GRAND-EST
(IRéSaP)**

Monsieur Vincent THOMAS,
Président de l'Université de Bourgogne
Madame Nadine BERNARD,
Directrice de l'Ecole Doctorale
Environnements-Santé (ES)



UNIVERSITÉ
FRANCHE-COMTÉ



ATTESTATION

En mon statut de président de l'IRéSaP, je vous informe que Madame Carole EL CHAMI a demandé au GIS IRéSaP l'attribution du label IRéSaP associée à son Doctorat d'Université. Madame EL CHAMI a été inscrite auprès de l'Ecole de Santé Publique à l'Université de Lorraine en 2021/2022 pour 3 Unités d'enseignement en distanciel et au séminaire pédagogique Franco-Suisse de veille sanitaire en 2022 organisé par l'université de Franche-Comté. Ces formations sont conformes aux critères d'IRéSaP et ont été suivies au sein des universités porteuses des critères d'attribution du label.

Le Comité valide l'attribution du label IRéSaP à la thèse d'Université de Madame Carole EL CHAMI, intitulée « *Rapport bénéfice-risque et gestion de l'incertitude dans un contexte d'innovation thérapeutique en oncologie digestive : perception, positionnement et décision des patients et des médecins* », encadrée par Mesdames Catherine LEJEUNE et Christine BINQUET, et dont la soutenance est planifiée le 06 décembre 2024. L'apposition de la mention du label IRéSaP dans son manuscrit de thèse apporte une valeur ajoutée à ses travaux.

Les directrice et co-directrice de thèse et l'étudiante seront averties par courrier individuel.

Pour faire valoir ce que de droit

Vandoeuvre, le 08 novembre 2024

Serge Briançon
Professeur émérite Université de Lorraine

Remerciements

Ce travail n'aurait pas vu le jour sans la contribution, le soutien et les échanges avec de nombreuses personnes que je souhaite remercier ici.

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse M^{me} Catherine Lejeune et ma co-directrice de thèse M^{me} Christine Binquet pour leur encadrement. Merci pour nos échanges, source continue de réflexion et de remise en question, et pour tous les conseils prodigués.

Mes remerciements vont ensuite à mon co-encadrant M. Nicolas Meunier-Beillard pour m'avoir accompagnée avec bienveillance et soutenue tout au long de ce travail de thèse.

J'adresse aussi mes sincères remerciements aux membres du jury M^{me} Isabelle Borget et M^{me} Nora Moumjid qui m'ont fait l'honneur d'accepter la charge de rapporteur de cette thèse ; ainsi qu'à M^{me} Simone Mathoulin-Pelissier, M. François Ghiringhelli et M. Côme Lepage qui ont accepté d'évaluer ce travail en tant qu'examineurs.

Je souhaite aussi adresser mes remerciements à mes collègues du CIC 1432 pour m'avoir intégrée à leur groupe.

Un merci particulier à l'ensemble de mes enquêtés sans qui ce travail n'aurait jamais pu voir le jour.

Un grand merci à ma famille, et tout particulièrement à mes parents qui m'ont toujours soutenue durant ces longues années d'études et à ma sœur Zeina, qui m'a souvent aidée à prendre du recul.

Je remercie également tous mes amis pour leur soutien et leur compréhension.

Pour finir, je souhaiterais remercier du fond du cœur Paul, qui m'a soutenue et accompagnée au quotidien, durant les trois années de cette grande aventure qu'est le doctorat.

Valorisation scientifique dans le cadre de la thèse

Articles issus de la thèse

- **El Chami C**, Meunier-Beillard N, Binquet C, Lepage C, Lejeune C. *Thérapies ciblées et immunothérapie : positionnement dans le champ de l'innovation et enjeux pour le processus de décision thérapeutique*. Bull Cancer (2024), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2024.06.001> (voir l'article en Annexe 1).
- **El Chami C**, Lejeune C, Binquet C, Meunier-Beillard N. *Uncertainty and therapeutic decision-making process in digestive oncology: a qualitative analysis of oncologists' perspectives on targeted therapies and immunotherapy*. Revue visée : JCO Oncology Practice.

Communications orales

- **El Chami C**, Lejeune C, Binquet C, Meunier-Beillard N. *Benefit-risk balance and oncologists' management of uncertainty in a context of therapeutic innovation in digestive oncology*. CTM U1231 scientific online seminars, le 22 janvier 2024.
- **El Chami C**, Meunier-Beillard N, Binquet C, Lejeune C. *Rapport bénéfice-risque et gestion de l'incertitude dans un contexte d'innovation thérapeutique en cancérologie digestive : perception, positionnement et décision des patients et des médecins*. 28^{ème} édition du Forum des Jeunes Chercheurs, Besançon, le 6 et 7 juin 2023.
⇒ Premier prix de la session orale.
- **El Chami C**, Meunier-Beillard N, Binquet C, Lejeune C. *Risk-benefit ratio and management of uncertainty in a context of therapeutic innovation in digestive cancerology: perception, positioning and decision of patients and physicians*. CTM U1231 scientific online seminars, le 16 mai 2022.

Communications affichées sous forme de poster

- **El Chami C**, Lejeune C, Binquet C, Meunier-Beillard N. *Uncertainty in a Context of Therapeutic Innovation in Digestive Oncology: Oncologists' Perspective*. U1231 US58 Scientific Day, Dijon, le 9 février 2024.
- **El Chami C**, Meunier-Beillard N, Binquet C, Lejeune C. *Rapport bénéfice-risque et gestion de l'incertitude dans un contexte d'innovation thérapeutique en cancérologie digestive : positionnement et décision des médecins et des patients*. Séminaire Jeunes Chercheurs en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique du Cancéropôle Est, Besançon, le 4 octobre 2023.

Liste des abréviations

- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- AJCC** : American Joint Committee on Cancer
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- BCLC** : Barcelona Clinic Liver Cancer
- CAR-T** : Chimeric Antigenic Receptor – T
- CEEI** : Comité d'Évaluation Éthique de l'Inserm
- CH** : Centre Hospitalier
- CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire
- CLCC** : Centre de Lutte Contre le Cancer
- CLIP²** : Centres Labellisés INCa de Phase Précoce
- CTLA-4** : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4
- DPO** : Délégué à la Protection des Données
- ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group
- eCRF** : electronic Case Report Form
- EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor
- FFCD** : Fédération Francophone de Cancérologie Digestive
- GERCOR** : Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- HER2** : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
- INCa** : Institut National du Cancer
- IRB** : Institutional Review Board
- MMR** : MisMatch Repair
- MR-004** : Méthodologie de Référence - 004
- MSI** : MicroSatellite Instability
- NGS** : Next-Generation Sequencing

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PD-1 : Programmed cell Death 1

PD-L1 : Programmed cell Death-Ligand 1

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

TC-I : Thérapies Ciblées - Immunothérapie

TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive

TNM : Tumor-Nodes-Metastases

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

Table des matières

<i>Remerciements</i>	3
<i>Valorisation scientifique dans le cadre de la thèse</i>	4
Articles issus de la thèse	4
Communications orales	4
Communications affichées sous forme de poster	5
<i>Liste des abréviations</i>	6
<i>Table des matières</i>	8
<i>Liste des tableaux</i>	11
<i>Table des figures</i>	12
<i>Introduction générale</i>	13
<i>Contextualisation</i>	15
I-Les cancers digestifs : un enjeu thérapeutique encore d’actualité	15
1-Épidémiologie des cancers digestifs	15
1.1-État des lieux des cancers	15
1.2-Cancers digestifs	16
1.2.1-Description	16
1.2.2-Incidence et déterminants	16
1.2.3-Pronostic et facteurs pronostiques	17
a-Caractérisation histologique	17
Type histologique	17
Grade histologique	18
b-Stadification	18
2-Stratégie thérapeutique dans les cancers digestifs	19
2.1-Traitements conventionnels	19
2.1.1-Chirurgie	20
2.1.2-Radiothérapie	20
2.1.3-Chimiothérapie	20
2.2-TC-I : un changement de paradigme	21
2.2.1-Place de la biologie moléculaire dans la stratégie thérapeutique	21
2.2.2-TC-I : mécanismes d’action et principaux types	22
a-Thérapies ciblées	23
b-Immunothérapie	23
2.2.3-TC-I dans les cancers digestifs	24
a-Thérapies ciblées	24
b-Immunothérapie	26
2.2.4-Leviers de l’essor des TC-I	26
a-Accès dérogatoire	26
b-Essais cliniques	27
2.2.5-Rapport bénéfice-risque des TC-I	29
a-Thérapies ciblées	29
b-Immunothérapie	30
Conclusion	31

II-TC-I et décision thérapeutique.....	32
1-Processus de décision thérapeutique.....	32
1.1-Étapes de la décision thérapeutique.....	32
1.2-Critères et outils d'aide à la décision thérapeutique	33
1.2.1-Réflexion individuelle du médecin.....	33
1.2.2-Décision collective	35
1.2.3-Décision individuelle dans le cadre du colloque singulier médecin-patient ..	36
a-Évolution du colloque singulier médecin-patient et principe de la décision partagée	36
b-Objectifs et retombées attendues de la décision partagée.....	36
c-Étapes du processus partagé de décision	37
d-Outils d'aide à la décision destinés aux patients	38
e-Effets bénéfiques de la décision partagée	38
f-Difficultés de mise en œuvre de la décision partagée	39
2-L'incertitude au cœur de la décision thérapeutique.....	40
2.1-Définition et sources de l'incertitude.....	40
2.2-L'incertitude du rapport bénéfice-risque des TC-I.....	41
2.3-L'incertitude : un élément clé de la relation médecin-patient	42
2.3.1-Rapports des médecins et des patients à l'incertitude lors de la décision thérapeutique.....	42
a-Rapport du patient à l'incertitude	42
b-Rapport du médecin à l'incertitude	43
2.3.2-Communication de l'incertitude par le médecin au patient.....	43
a-Stratégies de communication en santé	43
b-En oncologie	44
2.3.3-Dans le cadre spécifique des TC-I.....	44
a-Point de vue du patient.....	44
b-Point de vue du médecin.....	45
<i>Justification et objectifs de la thèse.....</i>	46
<i>Présentation du projet REBEICA</i>	47
I-Matériel et méthodes.....	47
1-Méthodologie et outils d'enquête	47
1.1-Choix d'une méthode qualitative : l'entretien semi-directif.....	47
1.2-Guides d'entretien.....	48
1.2.1-Thèmes et questions des guides d'entretien	49
a-Médecins.....	49
b-Patients.....	49
2-Populations de l'étude : définition et critères de sélection	50
2.1-Médecins.....	51
2.2-Patients.....	51
3-Déroulement du recrutement	52
3.1-Médecins.....	52
3.2-Patients.....	53
4-Déroulement des entretiens et recueil des données	54
4.1-Médecins.....	54
4.2-Patients.....	54
5-Analyse des données.....	55
5.1-Analyse thématique de contenu	55

5.2-Grille d'analyse.....	56
6-Aspects éthiques et réglementaires.....	58
II-Résultats	59
1. Enquête qualitative auprès des médecins.....	59
1.1-Description de la population d'étude.....	59
1.2-Thèmes et sous-thèmes émergents	60
1.2.1-Représentations et attitudes oncologues vis-à-vis des TC-I et de l'incertitude associée à leur rapport bénéfice-risque	61
Une vision pragmatique de l'innovation thérapeutique	61
Les TC-I : un enthousiasme nuancé.....	62
Une approche non partagée de l'incertitude	62
Process de contrôle de l'incertitude.....	63
Le rôle des RCP dans la gestion de l'incertitude	64
1.2.2-Implications des TC-I et de l'incertitude associée à leur rapport bénéfice-risque pour le processus de décision thérapeutique	65
Sélection des patients pour les TC-I : limites et critères.....	65
Communication autour des TC-I et de l'incertitude : défis et stratégies	66
Décision partagée : entre nécessité et complexité.....	70
1.3-Résumé des résultats principaux.....	71
2-Enquête qualitative auprès des patients	72
2.1-Description de la population d'étude.....	72
2.2-Thèmes et sous-thèmes émergents	74
2.2.1-Une représentation positive malgré une connaissance limitée des TC-I.....	75
2.2.2-Les freins à la compréhension des TC-I par les patients	76
Des conditions (spatiales et temporelles) délétères de transmission d'informations concernant leur traitement.....	76
Une information médicale laconique, complexe et incertaine.....	77
2.2.3-Une minoration et une mise à distance de l'incertitude.....	78
Ressources externes	79
Ressources internes	80
2.2.4-La confiance : un frein à la décision partagée ?	81
2.3-Résumé des résultats principaux.....	82
III-Discussion	83
1-Discussion des résultats de l'enquête réalisée auprès des médecins	83
2-Discussion des résultats de l'enquête réalisée auprès des patients.....	86
3-Conclusion générale et perspectives.....	89
<i>Bibliographie.....</i>	<i>90</i>
<i>Annexes</i>	<i>101</i>
Annexe 1. Article : “Thérapies ciblées et immunothérapie : positionnement dans le champ de l'innovation et enjeux pour le processus de décision thérapeutique”	102
Annexe 2. Guide d'entretien à destination des médecins	115
Annexe 3. Guide d'entretien à destination des patients	118
Annexe 4. Note d'information à destination des médecins	121
Annexe 5. Note d'information à destination des patients.....	124

Liste des tableaux

Tableau 1. Exemples de thérapies ciblées utilisées en cancérologie digestive en fonction des cibles	25
Tableau 2. Caractéristiques socio-démographiques des oncologues interrogés (n=15)	60
Tableau 3. Caractéristiques démographiques et socio-économiques des patients (n=20).....	73
Tableau 4. Caractéristiques cliniques des patients (n=20).....	74

Table des figures

Figure 1. Le système digestif.....	16
Figure 2. Les essais basket.....	28
Figure 3. Les essais umbrella.....	29
Figure 4. Représentation des différentes étapes du processus décisionnel thérapeutique et des acteurs impliqués à chaque étape.....	32
Figure 5. Médecine fondée sur les preuves et décision partagée.....	37
Figure 6. Les deux temps du processus partagé de décision.....	38

Introduction générale

L'autonomie du patient reste un enjeu central dans la relation médecin-patient. Ce principe de l'éthique médicale a été introduit en médecine en 1979 lors de la publication d'un traité américain de Bioéthique [1]. En France, son respect a été inscrit dans la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (article L. 1111.4) : "Toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé. Le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix." [2]. Néanmoins, la question de la capacité du patient à agir de manière autonome dans un contexte de vulnérabilité physique et mentale se pose. En éthique médicale, la notion de vulnérabilité renvoie d'emblée à la maladie [3]. En effet, la maladie, notamment le cancer, peut engendrer une difficulté pour s'autodéterminer et interférer sur l'autonomie du patient parce qu'elle l'expose à la douleur du corps et à la souffrance morale et génère de l'angoisse et de la peur de l'avenir [3]. Par ailleurs, l'exercice de l'autonomie dans un contexte thérapeutique questionne la littératie en santé qui renvoie à la motivation et aux compétences nécessaires à un individu pour accéder à, évaluer et utiliser l'information afin de prendre des décisions en termes de soins de santé, de prévention ou de promotion de la santé [4]. En effet, un choix éclairé nécessite idéalement une compréhension totale des risques, des bénéfices et de l'incertitude associée au rapport bénéfice-risque des traitements [5].

En oncologie comme dans toute autre pathologie, la question des effets indésirables et des risques associés doit être abordée au même titre que celle des bénéfices attendus. Dans cette thèse, nous avons souhaité nous intéresser plus spécifiquement aux thérapies ciblées et à l'immunothérapie, à la détermination de leur rapport bénéfice-risque et à l'incertitude qui y était associée. En effet, ces traitements ont changé la manière d'appréhender le traitement du cancer, le faisant sortir d'une approche "par organe" pour évoluer vers une classification moléculaire. Bien qu'ils permettent d'aboutir à une personnalisation de plus en plus complexe de la prise en charge des cancers, ces traitements sont associés à plusieurs défis dans le cadre du processus de décision thérapeutique. Ces défis sont liés à la complexité à mettre en lien les données moléculaires tumorales avec les données cliniques classiques ; à la complexité de l'information scientifique sur les risques et les bénéfices de ces traitements que le patient doit intégrer ; et à la communication et la gestion de l'incertitude liée au manque de recul et parfois de preuves scientifiques sur leurs effets. Il nous a donc paru pertinent d'explorer le rapport des

médecins et des patients à ces thérapies nouvelles et à l'incertitude du rapport bénéfice-risque qui en découle. Peu d'études semblent s'y être intéressées.

Nous présentons dans cette thèse les travaux de recherche que nous avons menés afin d'éclairer les spécificités et les implications des thérapies ciblées et de l'immunothérapie sur le plan de la décision thérapeutique pour les médecins et les patients en cancérologie digestive. Nous avons réalisé deux études qualitatives reposant sur des entretiens semi-directifs : une auprès des oncologues et une auprès des patients. Les objectifs généraux étaient d'étudier les représentations et les attitudes des oncologues et des patients vis-à-vis de ces traitements et de l'incertitude associée à leur rapport bénéfice-risque ; et de décrire l'impact de ces représentations et attitudes sur le processus de décision thérapeutique.

Ce manuscrit comporte deux grandes parties :

- La première partie est consacrée à la contextualisation de nos travaux de recherche, notamment à la description des cancers digestifs, des évolutions thérapeutiques dans ce domaine et du processus de décision thérapeutique.
- La deuxième partie présente deux études réalisées et porte sur la description des méthodes utilisées et de leurs principes fondamentaux, la présentation des résultats comprenant leur description et leur analyse, et enfin, une discussion de ces résultats.

Contextualisation

I-Les cancers digestifs : un enjeu thérapeutique encore d'actualité

1-Épidémiologie des cancers digestifs

1.1-État des lieux des cancers

Responsable de près d'un décès sur six (16,8 %) à l'échelle mondiale en 2020, le cancer constitue un enjeu majeur de santé publique [6]. Il se positionne par ailleurs parmi les trois principales causes de décès chez les personnes âgées de 30 à 69 ans dans 177 pays [7]. En 2022, à l'échelle mondiale, le nombre de nouveaux cas de cancer était estimé à 20 millions et le nombre de décès par cancer à 9,7 millions [8]. Au total, les estimations suggèrent qu'environ une personne (homme ou femme) sur cinq développera un cancer au cours de sa vie et environ un homme sur neuf et une femme sur douze en décèdent [8].

En France métropolitaine [9], le nombre estimé de nouveaux cas de cancer en 2023 était de 433 136 (57 % chez l'homme, 43 % chez la femme) avec un âge médian au diagnostic de 70 ans chez l'homme et de 68 ans chez la femme. Chez l'homme, le cancer de la prostate reste de loin le plus fréquent avec 59 885 nouveaux cas (- 1,1 % d'évolution du taux d'incidence entre 2010 et 2023). Chez la femme, le cancer du sein se situe en tête avec 61 214 cas (+ 0,3 % d'évolution du taux d'incidence entre 2010 et 2023). Les dernières données de mortalité par cancer disponibles en France remontent à 2018 avec un nombre de décès par cancer de 157 400 (57 % chez l'homme, 43 % chez la femme) et un âge médian au décès de 73 ans chez l'homme et de 77 ans chez la femme. Le cancer du poumon se situait au premier rang des causes de décès chez l'homme (22 800 décès) et le cancer du sein au premier rang des causes de décès chez la femme (12 100 décès) [9].

1.2-Cancers digestifs

1.2.1-Description

Les cancers digestifs désignent les cancers qui affectent le tube digestif mais également les organes contribuant aux fonctions digestives comme le pancréas, le foie et les voies biliaires ou la vésicule biliaire (Figure 1).

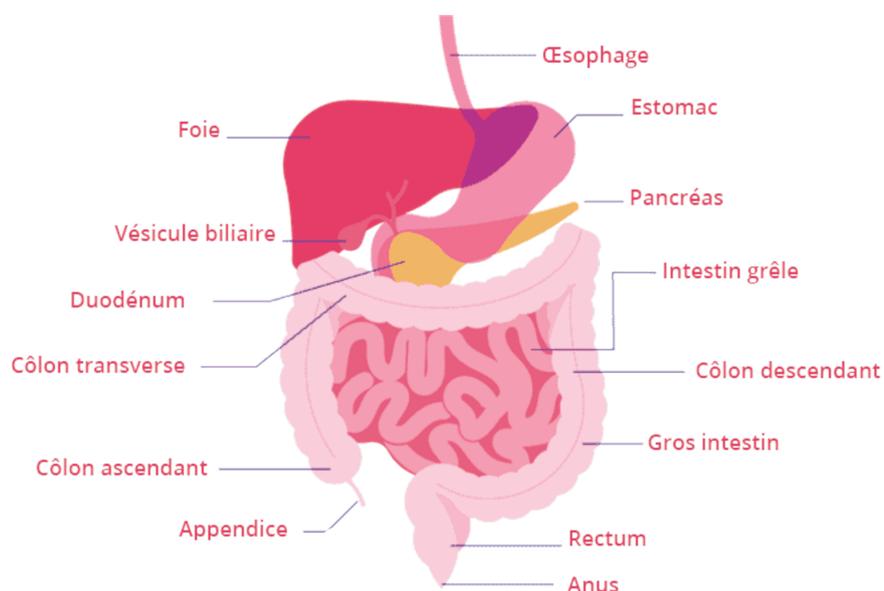


Figure 1. Le système digestif [10]

1.2.2-Incidence et déterminants

Les cancers digestifs les plus fréquents au niveau mondial en 2018 étaient, par ordre décroissant d'incidence, les cancers colorectaux, de l'estomac, du foie, de l'œsophage, du pancréas, et du foie [11]. Ensemble, ces cancers représentaient plus d'un quart (26 %) des cas incidents de cancer avec environ 4,8 millions de nouveaux cas [11]. Il est prévu que les cas incidents augmentent de 58 % pour atteindre 7,5 millions d'ici 2040 [12].

En France métropolitaine, les cancers digestifs représentent une part importante des patients pris en charge en oncologie. Ainsi, parmi les 15 cancers les plus fréquents en France en 2022, on dénombrait 4 cancers digestifs : le cancer colorectal se situait au 3^{ème} rang avec 51 636 nouveaux cas, le cancer du pancréas au 7^{ème} rang avec 15 895 nouveaux cas, le cancer du foie au 11^{ème} rang avec 12 172 nouveaux cas et le cancer de l'estomac au 14^{ème} rang avec 7 673 nouveaux cas [13].

Ces cancers sont globalement deux fois plus fréquents chez les hommes que chez les femmes : la probabilité de développer un cancer digestif avant l'âge de 75 ans est deux fois plus importante chez les hommes que chez les femmes (8 hommes contre 4 femmes sur 100) [11]. Les résultats d'une étude publiée en 2022 soulignent le rôle potentiel des différences biologiques, physiologiques, immunologiques et génétiques entre les sexes comme déterminants majeurs de cette disparité pour la plupart des cancers, les différences en termes de comportements à risque et d'expositions environnementales aux agents cancérigènes n'étant pas suffisantes pour expliquer ces données [14].

1.2.3-Pronostic et facteurs pronostiques

Les cancers digestifs ont des pronostics variables. Le cancer colorectal est classé parmi les cancers ayant un pronostic favorable avec un taux de survie net standardisé à 5 ans de 63% entre 2010 et 2015 (62 % chez l'homme, 65 % chez la femme) [15]. En effet, il s'agit d'une maladie pouvant être diagnostiquée précocement grâce à un dépistage organisé en France tous les 2 ans chez les hommes et les femmes âgés de 50 à 74 ans. Détecté tôt, ce cancer se guérit dans 9 cas sur 10 [15]. Malgré son pronostic favorable, il constitue néanmoins la deuxième cause de décès par cancer en France en 2022 avec 21 218 décès [13]. Les cancers du foie, de l'œsophage et du pancréas restent de mauvais pronostic avec des taux de survie à 5 ans de 18 %, 17 % et 11 % respectivement sur la période 2010 – 2015 [15]. Leur pronostic sombre est dû au diagnostic souvent fait à un stade déjà évolué de la maladie [11]. Enfin, le cancer de l'estomac est un cancer de pronostic intermédiaire avec une survie nette standardisée à 5 ans de 30 % pour les cas diagnostiqués entre 2010 et 2015 [15].

Le pronostic dépend de plusieurs facteurs tels que le type et, dans certains cas, le grade histologique de la tumeur ainsi que son stade.

a-Characterisation histologique

Type histologique

Le type histologique est l'ensemble des caractéristiques des tissus de la tumeur pouvant être déterminées au microscope par l'examen anatomopathologique. Les cancers digestifs peuvent être classés selon leur type histologique :

- Les adénocarcinomes qui se développent à partir des cellules d'une muqueuse ou d'une glande/son canal excréteur représentent environ 90 % des tumeurs du côlon et du

rectum, de l'estomac et du pancréas. Il s'agit également de la deuxième forme la plus fréquente du cancer de l'œsophage.

- Le carcinome épidermoïde est le type histologique majoritaire du cancer de l'œsophage. Il se développe à partir des cellules épithéliales qui tapissent l'œsophage.
- Le carcinome hépatocellulaire ou hépatocarcinome représente 90 % des cancers primitifs du foie. Il se développe à partir des cellules du foie (les hépatocytes).

Grade histologique

Au-delà de la stadification, le grade histologique peut également être évalué pour certains cancers digestifs. Il s'agit d'un grade pathologique attribué à la tumeur après l'examen histologique des tissus prélevés lors de la biopsie ou lors de l'intervention chirurgicale. Ce type de gradation n'est utilisé que pour les cancers invasifs. A partir de ces données, les tumeurs sont parfois désignées comme étant bien différenciées, modérément différenciées ou peu différenciées. Plus la tumeur est indifférenciée, c'est à dire différente des structures normales, plus elle est agressive (cancers de haut grade). A l'inverse, plus une tumeur est différenciée, c'est-à-dire proche de la structure normale, plus son évolution est favorable (cancers de bas grade).

b-Stadification

La classification du stade est un code standard international permettant de décrire l'extension d'un cancer, notamment sa taille et sa propagation aux ganglions lymphatiques et aux autres organes (métastases). Afin d'évaluer ce stade, un examen clinique, une biopsie, certains examens d'imagerie médicale et des analyses sanguines peuvent être effectués. Dans certains cas, la chirurgie peut être nécessaire pour déterminer le stade du cancer.

Pour les cancers colorectaux, de l'estomac, de l'œsophage et du pancréas, le système le plus couramment utilisé est le système TNM (*Tumor-Nodes-Metastases*) de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) [16]. Il est défini comme suit :

- T (Tumeur) suivie d'un chiffre allant de 0 à 4 décrit la taille et l'extension de la tumeur primitive.
- N (ganglion ou *Node* en anglais) suivie d'un chiffre allant de 0 à 3 (ou de 0 à 1 pour le cancer du pancréas) indique si le cancer s'est étendu aux ganglions lymphatiques situés près de la tumeur primitive.

- M (Métastase) suivie d'un 0 ou d'un 1 indique si le cancer s'est étendu ou non à des organes ou des ganglions lymphatiques distants.

Les différentes valeurs attribuées à T, N, et M permettent de grouper les cancers en 5 stades qui sont exprimés par un chiffre romain allant de I à IV. Le stade 0 correspond aux cancers *in situ*, c'est-à-dire lorsque le cancer est confiné à la zone immédiate de son développement initial. Le stade I est le moins avancé et le stade IV, le plus avancé.

Concernant la stadification du cancer du foie, il n'y a pas de classification consensuelle. Le système de stadification le plus fréquemment employé pour le cancer du foie est la classification *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) [17]. La classification BCLC ne s'applique qu'au carcinome hépatocellulaire et comprend 5 stades : le stade 0 suivi des stades A, B, C et D [17]. Ces stades reposent sur les éléments suivants [18] :

- le score de *Child-Pugh*, qui mesure la gravité des dommages au foie causés par la formation de tissu cicatriciel (cirrhose) ;
- les caractéristiques de la tumeur, dont le nombre de tumeurs présentes dans le foie, leur taille, la présence de symptômes et les emplacements où le cancer s'est propagé ;
- l'indice fonctionnel, qui évalue la capacité du patient à exercer ses activités quotidiennes et qui est déterminé à l'aide du score de *l'Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Outre ces facteurs pronostiques liés aux caractéristiques tumorales, d'autres facteurs se rapportant à la personne ayant un cancer tels que son âge, son sexe, son état général, nutritionnel, ses comorbidités, etc. contribuent au pronostic. Tous ces facteurs participent, *in fine*, à l'orientation de la stratégie thérapeutique.

2-Stratégie thérapeutique dans les cancers digestifs

2.1-Traitements conventionnels

La prise en charge thérapeutique des cancers digestifs a longtemps reposé sur les traitements conventionnels que sont la chirurgie, la chimiothérapie et, pour certains cancers digestifs, la radiothérapie [19].

2.1.1-Chirurgie

Dans le dispositif curatif de soins, la chirurgie est le plus souvent réalisée en première intention afin d'enlever les tissus atteints par les cellules cancéreuses. Cette prise en charge initiale conditionne directement le pronostic et la survie des patients.

2.1.2-Radiothérapie

La radiothérapie utilise des rayonnements ionisants – rayons gamma ou X – qui ciblent la zone à traiter tout en essayant de préserver les organes et tissus sains avoisinants [20]. Elle cherche à détruire les cellules cancéreuses et à réduire le risque de récurrence locale [20]. Elle précède en général la chirurgie et est souvent associée à une chimiothérapie, selon les localisations et le stade de la maladie [20,21].

2.1.3-Chimiothérapie

La chimiothérapie est l'un des modes principaux de traitement des cancers digestifs. Il s'agit d'un traitement systémique, par opposition aux traitements locorégionaux comme la chirurgie ou la radiothérapie, le plus souvent administré par voie intraveineuse mais pouvant également être administré par voie orale. Toutes les chimiothérapies fonctionnent en réduisant la croissance et la prolifération des cellules tumorales. Leurs mécanismes d'action peuvent varier, allant d'une inhibition concurrentielle des liaisons transversales des protéines de l'ADN au blocage des enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN, en passant par l'entrave à la formation de fuseaux et de microtubules lors de la mitose [22]. Cependant, ces mécanismes d'action touchent de manière indifférente les cellules tumorales et les cellules saines parce qu'ils ne sont pas spécifiques. Les cellules saines qui ont le plus grand risque d'être détruites par les chimiothérapies sont celles qui tendent à se développer rapidement. Les lésions aux cellules saines provoquent des effets secondaires tels que la myélosuppression (une baisse de la numération des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes) qui est induite par la plupart des chimiothérapies [22]. Cette myélosuppression se manifeste cliniquement sous forme de fatigue, de dyspnée, de saignements et d'infections. D'autres toxicités sont spécifiques au médicament administré aux patients [22]. Les plus fréquentes sont les toxicités cardiaques, neurologiques, gastrointestinales (perte d'appétit, nausées, vomissements, diarrhée) et la chute de cheveux.

Dans une perspective curative, la chimiothérapie peut être administrée en monothérapie ou en association avec d'autres chimiothérapies ou avec la radiothérapie (pour améliorer la radiosensibilité durant la radiothérapie). Elle peut par ailleurs être utilisée :

- avant une chirurgie (traitement néoadjuvant) pour modifier le stade de la tumeur et faciliter le geste chirurgical par exemple.
- après une chirurgie (traitement adjuvant) pour détruire les cellules cancéreuses résiduelles, afin de réduire le risque de récurrence et d'augmenter le taux de guérison.

Face au nombre limité d'alternatives thérapeutiques et à l'efficacité parfois limitée des chimiothérapies conventionnelles en termes de survie, de nouveaux traitements se sont développés, offrant ainsi de nouvelles possibilités pour les patients présentant des cancers contre lesquels les traitements conventionnels ne sont pas suffisants [23,24]. Ces traitements viennent ainsi s'ajouter à l'arsenal thérapeutique existant. Il s'agit des thérapies ciblées et de l'immunothérapie (TC-I).

2.2-TC-I : un changement de paradigme

2.2.1-Place de la biologie moléculaire dans la stratégie thérapeutique

Depuis la découverte de la structure de l'ADN en 1953 par Watson et Crick jusqu'à nos jours, la biologie moléculaire a connu une suite de remarquables progrès technologiques dont le séquençage constitue l'un des événements clés. Le séquençage de l'ADN est une méthode qui permet de déterminer, pour un fragment d'ADN donné, l'ordre d'enchaînement (la séquence) des nucléotides prenant part à sa structure [25]. L'une des premières techniques de séquençage utilisée est la méthode Sanger mise au point par Frédérique Sanger en 1977. Cette méthode utilisée initialement pour des petits fragments d'ADN a permis le séquençage de divers génomes dont celui de l'être humain. Toutefois, séquencer le génome humain avec la technologie de Sanger a été un immense effort qui a pris plus de dix ans entre 1990 et 2003 et a coûté environ trois milliards de dollars. Dans le but d'accélérer ce séquençage et d'en réduire le coût, de nouvelles techniques ont été développées. Ce développement a été marqué par l'essor depuis 2005 des technologies de séquençage dites à haut débit (*Next-Generation Sequencing* NGS) qui permettent le séquençage rapide de milliers, voire de millions de molécules d'ADN.

Ces avancées technologiques dans le domaine de la biologie moléculaire ont ouvert de nouvelles opportunités sur le plan thérapeutique en oncologie. En effet, grâce à ces

technologies, les médecins peuvent désormais identifier les altérations moléculaires spécifiques présentes dans les tumeurs des patients sur la base de nouveaux biomarqueurs moléculaires [26].

Les biomarqueurs moléculaires sont des biomolécules (des acides nucléiques ou des protéines par exemple) pouvant être détectés dans des échantillons obtenus à partir de biopsies tissulaires, de sang (sérum ou plasma), d'urine, de selles, de salive, etc. [26]. On distingue classiquement :

- les biomarqueurs diagnostiques qui contribuent à l'identification et à la classification de la tumeur en complémentarité de paramètres cliniques, morphologiques et biologiques ;
- les biomarqueurs pronostiques qui permettent de prédire l'évolution de la maladie plus ou moins favorable en termes de survie sans progression et/ou globale indépendamment des traitements administrés et d'orienter la stratégie thérapeutique ;
- les biomarqueurs prédictifs pouvant prédire la réponse à des traitements spécifiques et conditionner l'accès à ces traitements [26].

Le développement des biomarqueurs a permis l'essor de la médecine de précision, une médecine stratifiée, qui consiste à définir des sous-populations de patients en fonction des caractéristiques biologiques et moléculaires de leur tumeur afin de leur proposer des traitements adaptés à ces caractéristiques [26]. Cette médecine repose principalement sur l'utilisation des TC-I [27].

2.2.2-TC-I : mécanismes d'action et principaux types

Grâce au développement de ces biotechnologies émergentes qui permettent de cibler de manière plus fine les patients et qui ont été qualifiées de “technologies habilitantes” (*enabling technologies*), les TC-I accentuent la personnalisation de la prise en charge thérapeutique du cancer par rapport aux chimiothérapies conventionnelles [28,29]. La rupture que les TC-I ont introduite dans la manière de considérer le cancer et sa prise en charge thérapeutique a amené certains auteurs à qualifier ces traitements de hautement innovants (cf. article en Annexe 1). En effet, les traitements hautement innovants sont ceux qui sont associés à une nouvelle cible ou mécanisme d'action (propriétés pharmacodynamiques), une nouvelle indication d'un composant existant (propriétés thérapeutiques), ou qui contribuent à l'amélioration de l'identification des personnes susceptibles de pouvoir bénéficier du traitement ou de présenter des effets indésirables (propriétés pharmacogénétiques) [30,31]. Les TC-I se distinguent des chimiothérapies conventionnelles en termes de mécanismes d'action. En effet, les mécanismes

d'action des TC-I reposent sur une meilleure connaissance des mécanismes biologiques et moléculaires des cancers, permettant ainsi de cibler les tumeurs de manière plus spécifique par rapport aux chimiothérapies conventionnelles.

a-Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées ciblent le processus même de l'oncogenèse en inhibant des voies de signalisation qui permettent aux cellules cancéreuses de développer leurs capacités d'invasion et d'échapper aux processus d'apoptose. On distingue deux grands types de thérapies ciblées [32] :

- Les anticorps monoclonaux ciblant des protéines spécifiques à la surface des cellules cancéreuses ou dans la région entourant la tumeur. Ces protéines envoient des signaux induisant la croissance cellulaire, tels que l'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) et l'HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*). Elles peuvent également être impliquées dans l'angiogenèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Les anticorps monoclonaux peuvent être administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
- Les inhibiteurs de l'activité des protéines oncogènes qui pénètrent la surface des cellules tumorales pour atteindre des cibles intracellulaires. Il s'agit principalement d'inhibiteurs de kinases, des enzymes participant au processus de signalisation impliqué dans la croissance, la multiplication et la propagation des cellules tumorales. La plupart des inhibiteurs de l'activité des protéines oncogènes sont administrés par voie orale.

b-Immunothérapie

L'immunothérapie quant à elle prend en considération les mécanismes innés et acquis de défense de l'organisme par le système immunitaire contre le cancer. Son objectif est de faciliter la réponse immune anticancéreuse. Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire constituent l'une des approches principales des immunothérapies dites "spécifiques" qui s'intègrent dans la stratégie thérapeutique de précision [27]. Il s'agit d'anticorps monoclonaux administrés par voie intraveineuse qui bloquent les interactions entre les points de contrôle immunitaire présents à la surface des cellules immunitaires, tels que le PD-1 (*Programmed cell Death 1*) ou le CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4*) et leurs ligands présents à la surface des cellules tumorales, tels que le PD-L1 (*Programmed cell Death-Ligand 1*). Les points de contrôle immunitaires sont des molécules de voies de signalisation

co-inhibitrices pouvant être utilisées par les cellules tumorales pour échapper à l'immunosurveillance. D'autres approches d'immunothérapie s'inscrivent également dans le champ de la médecine de précision tels que [27] :

- Les thérapies cellulaires, notamment les CAR-T (*Chimeric Antigenic Receptor - T*) cells qui consistent à éliminer les cellules cancéreuses par des lymphocytes T prélevés du patient, modifiés génétiquement pour reconnaître les cellules tumorales grâce au récepteur CAR produit à leur surface et qui sont ensuite réinjectés au patient.
- Les vaccins thérapeutiques personnalisés dont le mécanisme d'action consiste à déclencher une réaction immunitaire contre le cancer par injection de composants immunogènes dérivés des cellules cancéreuses.

2.2.3-TC-I dans les cancers digestifs

Les indications des TC-I dans le traitement des cancers digestifs, seules ou en combinaison avec les chimiothérapies conventionnelles, vont croissantes notamment dans le cadre de l'évolution des référentiels nationaux tels que le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) [21].

a-Thérapies ciblées

Le rôle des thérapies ciblées dans les cancers digestifs s'est initialement affirmé en combinaison avec la chimiothérapie en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques [33]. Il s'agissait alors d'anticorps administrés par voie intraveineuse luttant contre la production de nouveaux vaisseaux (en bloquant l'interaction entre le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) et son récepteur le VEGFR) tels que le bévacizumab ou des anti-EGFR tels que le cetuximab ou le panitumumab. En parallèle se développait l'utilisation de petites molécules orales telles que le sorafenib utilisée en monothérapie dans le traitement du carcinome hépatocellulaire. Le tableau 1 présente une liste non exhaustive des thérapies ciblées utilisées en cancérologie digestive par cible avec leurs indications respectives [21].

Tableau 1. Exemples de thérapies ciblées utilisées en cancérologie digestive en fonction des cibles [21]

Cibles	Exemples de molécules	Indications
VEGF/VEGFR	bévacizumab	Cancer colorectal métastatique
	ramucirumab	Cancer gastrique ou adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne
EGFR	cétuximab, panitumumab	Cancer colorectal métastatique
	erlotinib	Cancer du pancréas métastatique
HER2	trastuzumab	Adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique avec surexpression tumorale de HER2 Cancer colorectal métastatique HER2-positif
BRAF	encorafénib	Cancer colorectal métastatique porteur de la mutation BRAF V600E
Cibles multiples	sorafénib	Carcinome hépatocellulaire en première ligne
	régorafénib	Cancer colorectal métastatique Carcinome hépatocellulaire en deuxième ligne
	cabozantinib	Carcinome hépatocellulaire en deuxième ligne

N.B. : Les noms qui finissent par *-mab* sont des anticorps monoclonaux alors que ceux qui finissent par *-nib* sont des inhibiteurs de l'activité de protéines oncogènes et plus précisément des inhibiteurs des kinases [34].

b-Immunothérapie

La preuve de l'efficacité des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires dans les cancers digestifs a été apportée plus tardivement que pour d'autres localisations tumorales, ce qui a permis l'intégration de certaines molécules dans la stratégie thérapeutique de certains cancers digestifs [21]. Parmi ces molécules, nous pouvons citer l'atézolizumab (anti-PDL1) recommandé dans le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer du foie avancé en association avec le bévacizumab, ainsi que le nivolumab (anti-PD1) et le pembrolizumab (anti-PDL1) utilisés dans le traitement des adénocarcinomes œsogastriques métastatiques et des cancers colorectaux métastatiques caractérisés par une instabilité microsatellitaire (MSI pour *MicroSatellite Instability*). L'instabilité des microsatellites est une anomalie génétique caractérisée par une longueur instable de séquences répétées courtes d'ADN en conséquence d'un dysfonctionnement du système de réparation des erreurs produites au cours de la réplication de l'ADN (MMR pour *MisMatch Repair*) [35].

2.2.4-Leviers de l'essor des TC-I

En plus de leur prescription dans le cadre des recommandations de bonnes pratiques, les médecins peuvent avoir recours aux TC-I en accès dérogatoire ou dans le cadre d'essais cliniques qu'il s'agisse d'essais de phase I (consistant à tester la molécule évaluée pour la première fois chez l'homme afin d'observer son devenir dans l'organisme et d'évaluer sa toxicité), de phase II (ayant pour objectif de déterminer la tolérance et l'efficacité, notamment la dose minimale efficace pour laquelle les effets indésirables sont inobservables ou minimales), ou de phase III (essais comparatifs permettant d'évaluer l'intérêt thérapeutique du traitement expérimental par rapport au traitement de référence) [36].

a-Accès dérogatoire

L'accès dérogatoire permet à un patient en situation d'impasse thérapeutique de bénéficier d'un médicament non autorisé dans l'indication concernée selon deux régimes d'autorisation : l'accès compassionnel et l'accès précoce [37]. L'accès compassionnel concerne les médicaments non destinés à être commercialisés dans l'indication concernée et permet ainsi au médecin de les prescrire dans une autre indication que celle pour laquelle ils ont été commercialisés. L'accès précoce quant à lui concerne les médicaments destinés à être commercialisés dans l'indication concernée (médicaments pour lesquels des données cliniques

sont disponibles ou en cours de recueil) et permet ainsi au médecin de les prescrire avant l'obtention de leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

b-Essais cliniques

L'essor des TC-I a favorisé le recours aux traitements expérimentaux dans le cadre d'essais cliniques pour soigner le cancer, les positionnant ainsi à l'interface entre le soin et la recherche [38]. Par ailleurs, l'arrivée des TC-I a multiplié le nombre d'essais de phase précoce (phase I et II) et a peu à peu positionné ces essais comme une voie d'accès majeure aux innovations thérapeutiques [39]. En effet, le bilan de l'activité des Centres Labellisés INCa de Phase Précoce (CLIP²) sur la période 2010-2012, indique que 66 % des essais de phase précoce évaluant des médicaments en monothérapie portaient sur des thérapies ciblées et 12% portaient sur l'immunothérapie [40].

Par ailleurs, l'essor des TC-I s'est accompagné d'une adaptation de la recherche clinique avec l'apparition de nouveaux schémas d'études [41] :

- Les essais dits en *basket* (panier) (Figure 2). Ces essais permettent d'identifier plus rapidement des traitements ciblés efficaces pour des sous-groupes de patients partageant des caractéristiques moléculaires spécifiques, indépendamment du type de cancer ou de maladie. Contrairement aux essais cliniques traditionnels qui évaluent l'efficacité d'un traitement dans une seule maladie spécifique, ces essais regroupent plusieurs types de cancers partageant une altération moléculaire spécifique dans un seul essai.

Principe des essais *basket*

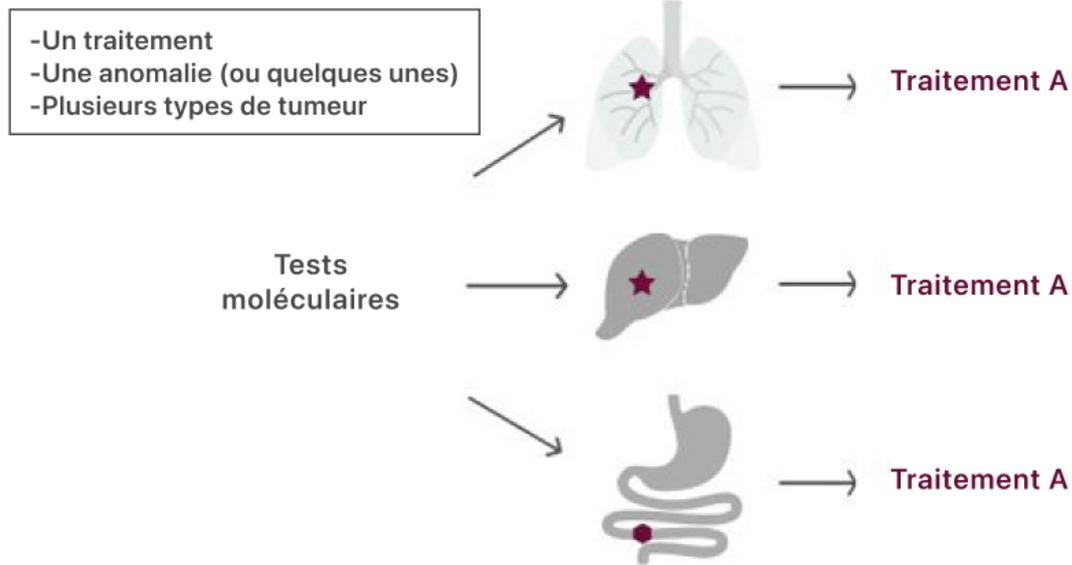


Figure 2. Les essais *basket* (adapté de réf. [42])

- Les essais *umbrella* (parapluie) (Figure 3). Ces essais visent à évaluer l'efficacité de plusieurs traitements ciblés ou thérapies dans le cadre d'un seul essai clinique. Contrairement aux essais cliniques traditionnels qui évaluent un seul traitement ou une seule intervention à la fois, les essais *umbrella* permettent d'inclure plusieurs sous-groupes de patients avec des caractéristiques spécifiques, et chaque sous-groupe est évalué pour la réponse à un traitement spécifique.

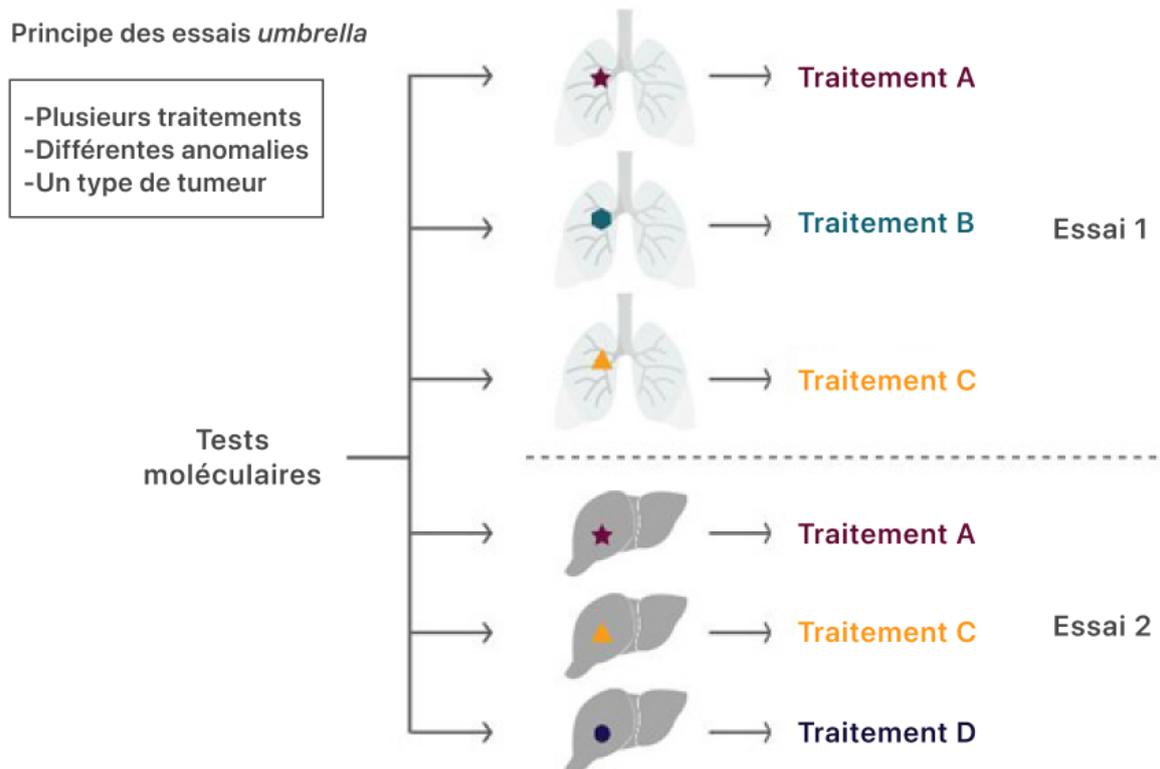


Figure 3. Les essais *umbrella* (adapté de réf. [42])

2.2.5-Rapport bénéfice-risque des TC-I

a-Thérapies ciblées

Les inhibiteurs de l'activité de protéines oncogènes ont démontré leur efficacité pour prolonger la survie chez des patients atteints d'un cancer avancé réfractaire à la chimiothérapie conventionnelle. Il a également été montré que certaines de ces molécules généraient une efficacité supérieure à la chimiothérapie en première intention chez des patients atteints d'un cancer métastatique ou récidivant avec moins d'effets secondaires et/ou des effets secondaires de sévérité moindre [43]. La preuve de l'efficacité des anticorps monoclonaux comme les anti-EGFR et les anti-HER2 a également été apportée [44]. Bien qu'elles soient mieux tolérées que les chimiothérapies conventionnelles en éliminant avant tout les cellules porteuses de l'anomalie moléculaire ciblée, les thérapies ciblées présentent cependant des toxicités (dermatologiques, gastro-intestinales et métaboliques) qui varient selon le mécanisme d'action du traitement [45] et différent de celles induites par la chimiothérapie. Des problèmes dermatologiques (éruption acnéiforme, des changements aux ongles, une décoloration des cheveux, une sécheresse ou une décoloration jaunâtre de la peau) sont souvent observés avec

les anti-EGFR [45]. L'insuffisance cardiaque congestive est un effet indésirable connu du trastuzumab [45]. L'hypertension, des incidents thromboemboliques, une guérison déficiente des blessures et un risque accru de saignements (y compris une hémorragie liée à la tumeur) sont communément observés avec les anti-VEGF/VEGFR [45].

b-Immunothérapie

Le bénéfice de l'immunothérapie a également été démontré en termes de survie globale, de survie sans progression et de réduction de la taille de la tumeur [46]. Les inhibiteurs de points de contrôle comme les anticorps de type anti-PD1/PDL1 sont de plus en plus utilisés, en particulier dans les cancers avancés lorsque la chimiothérapie standard ne constitue pas une option thérapeutique prometteuse ou dans les situations dans lesquelles cette chimiothérapie standard s'est montrée inefficace [24,46]. Cependant, en activant la réponse immunitaire, les immunothérapies peuvent générer des réactions auto-immunes contre des cellules saines de l'organisme. Les effets secondaires liés à l'immunité causés par les inhibiteurs de points de contrôle peuvent toucher tous les organes et tissus. Cependant, ils touchent plus souvent la peau, le côlon, les poumons, le foie et les organes endocriniens (comme l'hypophyse ou la thyroïde et le pancréas) et peuvent être source de risques infectieux. La plupart de ces effets secondaires sont légers ou modérés et réversibles s'ils sont rapidement détectés et correctement traités [46]. L'apparition de ces effets est retardée et leur durée plus longue par rapport à ceux de la chimiothérapie.

Conclusion

Le principe de personnalisation de la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer n'est pas nouveau. En effet, les médecins ont toujours cherché à adapter les traitements aux caractéristiques spécifiques de leurs patients [29,47,48]. Néanmoins, les TC-I favorisent une forme de personnalisation spécifique grâce aux technologies habilitantes parmi lesquelles la génétique et la génomique occupent une place prépondérante [29]. En effet, la médecine de précision, dont les TC-I constituent l'un des vecteurs, a pour objectif de proposer des traitements adaptés au profil moléculaire tumoral des patients.

Cette personnalisation de plus en plus complexe de la prise en charge des cancers questionne les décisions thérapeutiques concernant les TC-I. En effet, ces traitements n'en demeurent pas moins difficiles à prescrire en raison de la multiplicité des données (cliniques, biologiques, moléculaires) à intégrer dans la décision, mais aussi de l'incertitude qui peut être associée à leur rapport bénéfice-risque que les médecins et les patients doivent prendre en compte dans la détermination de leur choix [5]. Nous examinerons, dans le chapitre suivant, ce processus de décision thérapeutique.

II-TC-I et décision thérapeutique

1-Processus de décision thérapeutique

1.1-Étapes de la décision thérapeutique

La prise de décision thérapeutique en oncologie est un processus complexe et progressif [49]. Il peut être décomposé en trois étapes impliquant différents acteurs et niveaux de décision (Figure 4) :

- Étape 1 : réflexion individuelle du médecin référent qui prend en charge le patient diagnostiqué d'un cancer et par lequel passera toute décision thérapeutique.
- Étape 2 : décision collective impliquant le médecin référent et ses pairs médicaux.
- Étape 3 : décision individuelle dans le cadre du colloque singulier entre le médecin référent et le patient.

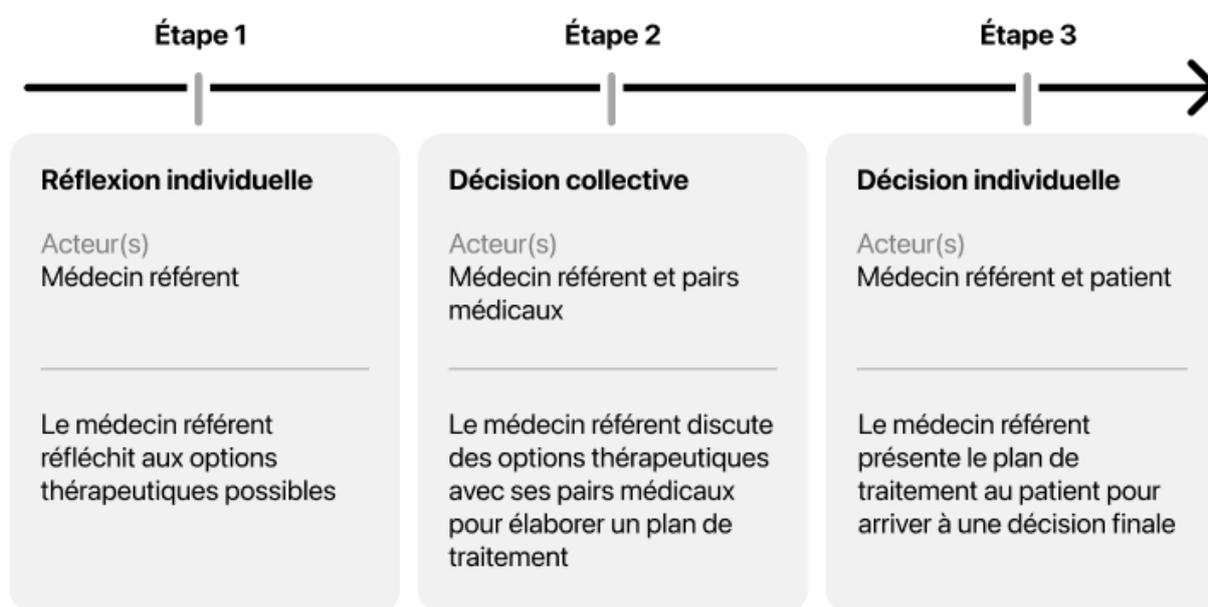


Figure 4. Représentation des différentes étapes du processus décisionnel thérapeutique et des acteurs impliqués à chaque étape

Ce processus peut être itératif, avec des allers-retours entre les différentes étapes. Il est par ailleurs multifactoriel [49]. En effet, à chaque étape, plusieurs critères peuvent entrer en jeu et impacter la décision thérapeutique. Ces critères sont notamment relatifs aux parties prenantes c'est-à-dire au médecin, au patient et à l'interaction entre les deux [49].

1.2-Critères et outils d'aide à la décision thérapeutique

1.2.1-Réflexion individuelle du médecin

La réflexion du médecin concernant le traitement à proposer au patient peut être influencée par de nombreux facteurs : le niveau d'information dont il dispose sur les options thérapeutiques disponibles est l'un d'entre eux [49]. Or, si les essais cliniques et plus particulièrement les essais de phase précoce représentent aujourd'hui une voie majeure d'accès aux thérapeutiques innovantes [50], ils se concentrent généralement dans les Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) et les Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) qui disposent des infrastructures matérielles et humaines nécessaires à leur mise en œuvre (Centres labellisés INCa de phase précoce – CLIP²). Par conséquent, seul un petit nombre de centres d'expertise, majoritairement implantés dans de grands centres urbains, sont concernés par cette activité de recherche spécifique devenue interdépendante de celle du soin [38]. Dans ce contexte, le niveau d'information du médecin sur les innovations thérapeutiques en cours peut varier en fonction de son intégration dans ces centres d'expertise ou de ses liens avec ceux-ci. Des dispositifs tels que Klineo®, Oncolic®, ScreenAct® facilitent l'accès à l'information des médecins et la diffusion de l'offre d'ouverture de centre notamment pour les essais de phase II ou III menés par les groupes coopérateurs en oncologie tels que le GERCOR (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) et la FFCD (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive) qui développent une recherche clinique académique. Néanmoins, l'hyper ciblage des protocoles et les évolutions rapides de la recherche peuvent compliquer l'accès aux dernières innovations évaluées, notamment dans des établissements éloignés des centres d'expertise [50], et créer des disparités sociales et territoriales de santé avec des pertes de chances pour les patients les plus éloignés géographiquement comme socialement de l'offre de soins spécialisée [38].

Ainsi, dans son article visant à identifier les principaux mécanismes d'inégalités à l'œuvre dans l'accès aux essais précoces en oncologie, Besle et coll. évoquent, entre autres, les mécanismes de tri des patients qui s'organisent en amont de leur inclusion du fait de critères de sélection [51]. Néanmoins, si la sélection des patients peut se trouver augmentée par le fait que la prescription de TC-I est conditionnée par la nécessité de vérifier les critères biologiques et génomiques ciblés par la molécule, elle peut être également influencée par les perceptions des médecins quant à la volonté du patient à participer à un essai clinique, sa capacité à comprendre l'essai ou à adhérer au protocole de recherche compte tenu de ses contraintes propres [52].

Au-delà des critères stricts de sélection des patients (particulièrement dans les essais de phase précoce, mais également dans les essais de phase III), le rapport du médecin à la recherche clinique peut aussi influencer sa proposition d'inclure le patient dans un essai thérapeutique. Une enquête quantitative par questionnaire menée au Royaume-Uni auprès de 87 médecins (dont 47 chirurgiens, 28 oncologues, 9 hématologues et 3 pneumologues) a montré que le rapport du médecin à la recherche varie en fonction du type de structure à laquelle il appartient [53]. Ainsi, les médecins exerçant dans des centres spécialisés dans la prise en charge du cancer sont plus orientés vers la recherche que ceux exerçant dans des établissements médicaux généraux [53]. Plusieurs études ont par ailleurs montré que les taux d'inclusion des patients dans les essais cliniques en oncologie varient selon la spécialité du médecin [54,55]. Néanmoins, les disparités observées entre les différentes spécialités sont variables d'une étude à l'autre et pourraient s'expliquer par plusieurs facteurs, dont l'affiliation des médecins à des groupes universitaires ou de recherche [53].

Les conditions de travail du médecin peuvent également influencer ses propositions thérapeutiques [56]. En effet, c'est dans un contexte souvent difficile, marqué par un manque de moyens, de personnels, de temps et par une surcharge de travail, que le médecin formule ses propositions thérapeutiques [49,57].

La capacité du médecin à interpréter, évaluer et appliquer les connaissances scientifiques dont il dispose à la situation clinique du patient dans ces conditions entre également en jeu lors de sa réflexion individuelle [49,58]. Cette capacité est influencée par son expérience, sa formation initiale et continue, ainsi que ses domaines de compétences [56,58].

Finalement, des caractéristiques plus personnelles du médecin telles que ses représentations, normes et valeurs peuvent impacter ses recommandations, notamment lorsque les critères strictement médicaux (les caractéristiques tumorales, l'âge, l'état général du patient et ses comorbidités) ne suffisent pas à trancher [57].

1.2.2-Décision collective

Face à la dimension pluridisciplinaire de la pratique en oncologie, la collaboration entre les différentes spécialités susceptibles d'intervenir dans la prise en charge des patients est indispensable [59].

La préoccupation pour une approche collective de la décision est ancienne en cancérologie. De tout temps, les médecins se sont regroupés pour discuter des situations médicales difficiles et complexes, partageant ainsi leurs savoirs et compétences mais également discutant leurs divergences. Dans les années 1970, les directeurs des CLCC ont mis en place progressivement des comités pluridisciplinaires afin de structurer la collégialité. Cependant, la généralisation et la formalisation systématique des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) sont plus récentes. En effet, les RCP "regroupant des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science" [60] sont devenues exigibles, notamment depuis la mise en œuvre du Plan Cancer 2003-2007. La mesure 31 de ce Plan structure ainsi le processus décisionnel en oncologie [61] et donne un rôle fondamental à la RCP dans la décision médicale. Il indique que tous les patients atteints de cancer doivent bénéficier d'une concertation pluridisciplinaire autour de leur dossier. Toute décision diagnostique ou thérapeutique hors d'un référentiel validé doit être discutée en RCP avant la mise en route du traitement et toute modification de la thérapeutique doit faire l'objet d'une discussion en RCP. En cas de non application de l'avis de la RCP, le médecin référent doit le justifier, le mentionner dans le dossier et en informer le patient. Cette approche collective de la décision permet ainsi un contrôle latéral entre pairs afin d'assurer le respect des recommandations de bonnes pratiques qui permettent d'accéder à une synthèse argumentée des données actuelles de la science [59]. Elle permet également de répondre aux cas qui s'en écartent en adaptant les recommandations, en proposant d'autres alternatives thérapeutiques ou en orientant les patients vers un protocole de recherche clinique [62,63].

Par ailleurs, dans le cadre du dispositif d'annonce porté par la mesure 40 du Plan Cancer 2003-2007 [61], il doit être proposé au patient un temps médical qui correspond à une ou plusieurs consultations dédiées à l'annonce du diagnostic de cancer, puis à la proposition de la stratégie thérapeutique définie lors de la RCP [64]. Durant ce temps, les échanges sont centralisés dans le cadre du colloque singulier médecin-patient.

1.2.3-Décision individuelle dans le cadre du colloque singulier médecin-patient

a-Évolution du colloque singulier médecin-patient et principe de la décision partagée

Les années 1990 voient naître un modèle de la relation médecin-patient qui privilégie la “décision partagée” du fait de la mutation des sociétés occidentales qui remettent en cause le modèle dit “paternaliste” dans lequel le médecin décide pour le patient en tant que détenteur du savoir [65]. La décision partagée vise à associer le patient à la décision thérapeutique le concernant, afin de favoriser un partenariat entre le patient et le médecin pour participer ensemble au processus décisionnel [66]. La loi du 4 mars 2002 va dans le sens d’une participation du patient en stipulant dans son Art. L.1111-4 que “toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu’il lui fournit, les décisions concernant sa santé” [2]. La notion de décision partagée a également été promue par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans son rapport publié en 2013 [67] et par l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2008 [68].

b-Objectifs et retombées attendues de la décision partagée

La décision partagée vise à améliorer l’information du patient, permettant ainsi de réduire l’asymétrie d’information entre le patient et le médecin [69]. Elle va de pair avec le développement d’une démocratie sanitaire et le respect de l’autonomie du patient. Elle vise également l’amélioration de la qualité et de la sécurité des soins, en proposant les soins les plus appropriés tenant compte des trois piliers de la médecine fondée sur les preuves (*Evidence-Based Medicine*) : les données de la science apportées par la recherche clinique, l’expérience du médecin et les préférences et valeurs des patients [58,70,71]. Ainsi, la prise de décision partagée s’inscrit dans le cadre d’une médecine fondée sur les preuves (Figure 5) [72].

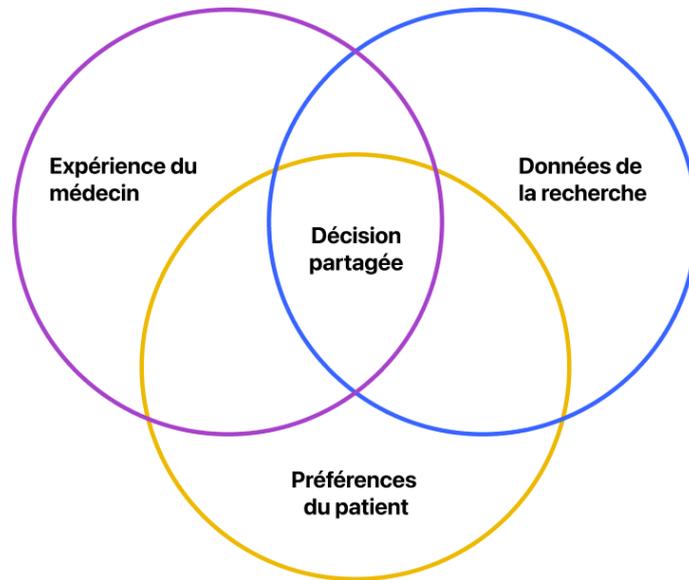


Figure 5. Médecine fondée sur les preuves et décision partagée (adapté de réf. [72])

c-Étapes du processus partagé de décision

Dans le cadre de ce processus partagé de décision, il est attendu que patient et médecin échangent, s'informent mutuellement, délibèrent et collaborent afin d'arriver à un accord satisfaisant pour les deux parties [69]. Ce processus peut être schématisé comme comportant deux temps principaux (Figure 6) [67]:

- Un temps d'échange d'informations, de partage et de délibération pendant lequel le médecin partage l'information médicale, notamment les éléments de preuves scientifiques et fournit au patient le soutien nécessaire pour exprimer ses préférences et valeurs [72].
- Un temps de décision, qui aboutit à un choix entre plusieurs options.

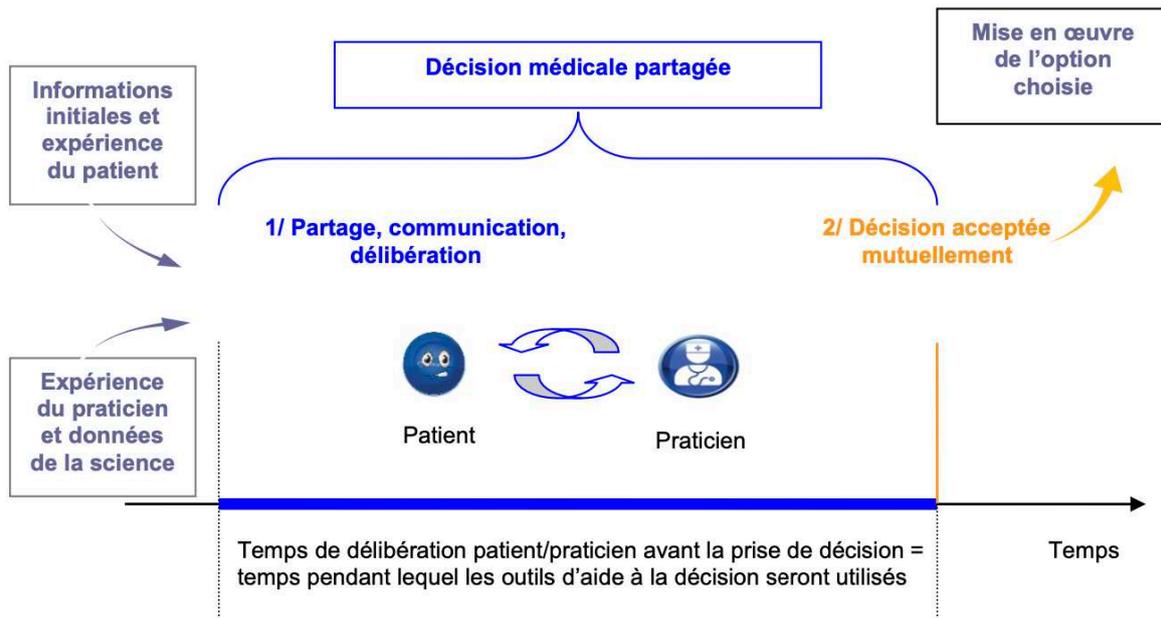


Figure 6. Les deux temps du processus partagé de décision [67]

d-Outils d'aide à la décision destinés aux patients

Durant ce processus, des aides à la décision destinées au patient peuvent être utilisées. Ces aides sont des outils conçus dans l'objectif de faciliter la mise en œuvre de la décision partagée et d'accompagner le patient dans cette démarche. Elles viennent en complément des informations délivrées par le médecin afin d'enrichir ses conseils et non de les remplacer. Ces aides peuvent être aussi bien des ressources statiques (documents écrits, dépliants) que dynamiques (vidéos, plateformes interactives) [67]. Elles permettent :

- d'apporter au patient une information scientifique concernant la maladie, les options thérapeutiques disponibles ainsi que les bénéfices et les effets indésirables associés ;
- d'aider le patient à reconnaître que la décision comporte des éléments sensibles aux préférences et à clarifier ses valeurs, c'est-à-dire ce qui pour le patient a de l'importance en termes de bénéfices et d'effets indésirables ;
- d'explicitier les étapes du processus décisionnel et de communication avec les autres personnes impliquées dans la décision, notamment le médecin et la famille [73].

e-Effets bénéfiques de la décision partagée

Il a été montré que la participation du patient aux décisions médicales qui le concernent pouvait avoir des effets bénéfiques. Une revue systématique sur ce sujet [74] a classé les effets étudiés en trois catégories : cognitivo-affectifs (notamment l'amélioration de la satisfaction),

comportementaux (une meilleure adhésion au traitement par exemple) et liés à la santé (une amélioration de la qualité de vie, une diminution des symptômes dépressifs...). Cette revue a également montré que l'amélioration de la satisfaction du patient était l'effet le plus fréquemment évalué et associé de manière significative à la décision partagée dans la littérature [74].

f-Difficultés de mise en œuvre de la décision partagée

Néanmoins, la mise en application de la décision partagée est en réalité complexe. En effet, les préférences et les valeurs des patients peuvent parfois être floues ou difficiles à objectiver dans le cadre du colloque singulier [67]. Elles sont par ailleurs très variables d'un patient à l'autre. Duric et coll. soulignent cette variabilité des préférences chez les femmes atteintes du cancer du sein [75] : si pour certaines un gain de survie de quelques jours était jugé suffisant pour entreprendre une chimiothérapie adjuvante, pour d'autres, même le bénéfice maximal possible en termes de survie restait insuffisant pour les décider à entreprendre une chimiothérapie en raison des effets secondaires qu'elles devraient subir.

En cancérologie digestive, deux études comparatives des thérapies ciblées anti-VEGF et anti-EGFR pour le cancer colorectal métastatique mettent en évidence l'hétérogénéité des préférences des patients. Une étude réalisée aux États-Unis par Gonzalez et coll. a montré que le gain de survie était l'attribut le plus important pour les patients, contrairement à Wong et coll. qui ont montré que les patients à Singapour accordaient le plus d'importance au coût du traitement et au profil d'effets secondaires dans leur choix thérapeutique [76,77].

Par ailleurs, les patients peuvent parfois surestimer les bénéfices individuels attendus d'un traitement (ou en sous-estimer les risques), notamment dans les situations où la participation à un essai clinique leur est proposée, ce qui peut les motiver à s'engager dans l'essai avec des attentes irréalistes ou erronées [78]. Une revue systématique sur l'impact de la médecine de précision sur la relation médecin-patient met en évidence cette forme de "malentendu thérapeutique" chez les patients recevant des traitements de médecine de précision dans le cadre d'essais cliniques [79]. Dans leur étude qualitative réalisée auprès de patients atteints d'un cancer colorectal participant à des essais cliniques de médecine de précision, Perry et coll. l'attribuent en partie à l'incompréhension de l'information médicale par ces patients et/ou leur faible niveau de littératie en santé [80].

Dans ce contexte, la mise en regard des bénéfices et des risques des traitements, c'est-à-dire l'analyse du rapport bénéfice-risque que peut faire le patient, peut l'amener à accepter ou à

refuser un traitement sans en avoir compris les avantages et les inconvénients réels. Or, l'analyse du rapport bénéfice-risque est un élément central de la décision [81] ce qui souligne l'importance d'une information adaptée, si besoin en plusieurs temps pour permettre au patient de s'approprier l'ensemble des informations utiles à sa prise de décision. Néanmoins, le médecin et le patient peuvent aussi avoir des priorités différentes lorsqu'il s'agit de mettre en regard les bénéfices et les risques d'un traitement [49]. Une revue systématique sur les préférences des patients atteints d'un cancer colorectal en termes de traitements a identifié plusieurs études qui montrent que les médecins et les patients peuvent avoir une perception différente des éléments critiques à la prise de décision thérapeutique, ce qui peut les amener à considérer le rapport bénéfice-risque des traitements du cancer colorectal de manière différente [82]. Les médecins inclus dans ces études manifestaient en effet une aversion moindre par rapport aux patients pour les risques associés aux traitements et une plus grande valorisation de l'efficacité thérapeutique par rapport à la qualité de vie liée à la santé [82]. Aboutir à une décision réellement partagée implique donc un échange permettant au patient d'exprimer ses préférences. Par ailleurs, l'analyse du rapport bénéfice-risque est influencée par le degré d'incertitude qui l'entoure, une information à part entière que médecin et patient doivent prendre en compte au moment de la décision thérapeutique [5].

2-L'incertitude au cœur de la décision thérapeutique

2.1-Définition et sources de l'incertitude

L'incertitude renvoie à la perception qu'ont les patients et les médecins de leur ignorance. Selon Han et coll., et de manière non spécifique au domaine de l'oncologie, cette incertitude peut être générée par [83] :

- la nature probabiliste des résultats de santé qui peut générer une forme d'indétermination du résultat escompté,
- l'ambiguïté du fait de l'imprécision des données, de divergences d'opinion ou du manque de preuves scientifiques sur les effets du traitement,
- et la complexité liée à la présence de multiples facteurs pouvant influencer les effets potentiels d'un traitement comme la présence de comorbidités et de facteurs génétiques modulateurs.

Ces trois causes sous-jacentes de l'incertitude rejoignent et complètent celles identifiées par Fox : les "limites propres à la science médicale actuelle", la "maîtrise incomplète ou imparfaite de la connaissance médicale à son stade actuel" par les médecins et la difficulté pour un

médecin de savoir si l'incertitude dans une certaine situation relève plutôt des limites des connaissances médicales ou de ses propres limites [84].

2.2-L'incertitude du rapport bénéfice-risque des TC-I

Les TC-I n'échappent pas à cette question de l'incertitude. En effet, leur rapport bénéfice-risque en est empreint. Toutefois, les déterminants de l'incertitude évoqués par Han et coll. ou Fox ne sont pas spécifiques aux TC-I. En effet, les essais cliniques, quel que soit leur schéma d'étude, ont des résultats exprimés sous forme de probabilités (et donc non applicables directement à l'échelle individuelle) même s'ils sont issus de publications à fort niveau de preuve. Par ailleurs, les TC-I ne sont pas efficaces chez tous les patients porteurs de l'anomalie moléculaire ciblée.

L'ambiguïté des résultats nourrie par le manque de preuves scientifiques est également source d'incertitude en raison par exemple de la difficulté à extrapoler des effets d'une population à une autre et du niveau de preuve insuffisant des essais disponibles [85]. De plus, les biomarqueurs permettant d'identifier *a priori* les patients qui ne répondront pas à ces traitements et qui seront exposés à leurs effets indésirables sans en tirer un bénéfice thérapeutique n'ont pas encore tous été identifiés [86]. Par ailleurs, sur le long terme, tous les effets indésirables des TC-I n'ont pas encore été appréhendés, même si leur identification progressive est rendue possible dans le cadre d'études post-AMM avec le recueil de données en vie réelle ainsi que par l'analyse des signaux de pharmacovigilance. D'autres éléments participent à l'ambiguïté des résultats : les modèles mécanistiques sont très complexes avec un grand nombre de types de cible identifiés, et instables du fait de modes d'action pluriels et non linéaires en fonction du contexte histologique [86]. Enfin l'ensemble de ces éléments peuvent être source d'avis divergents entre cliniciens et conduire le professionnel de santé à ne pas présenter au patient l'alternative que peut constituer les TC-I pour se préserver de ces divergences [38].

L'incertitude liée à la complexité des savoirs s'explique quant à elle par la difficulté pour le médecin d'intégrer la dimension génomique dans la décision thérapeutique [87]. En effet, le tri et l'intégration des données moléculaires et immunologiques les exposent à des difficultés d'interprétation et de traduction en termes de décision médicale [87], d'autant qu'ils doivent les combiner avec les caractéristiques anatomiques, cliniques, de conditions de vie et de préférences des patients, dont ils disposent habituellement. Enfin, pour les thérapies ciblées, l'incertitude peut aussi être générée par l'impossibilité encore aujourd'hui à anticiper

l'apparition de résistances dues à des mécanismes de contournement des voies de signalisation cellulaire bloquées par les récepteurs ciblés par ces médicaments et qui leur font rapidement perdre leur efficacité.

2.3-L'incertitude : un élément clé de la relation médecin-patient

2.3.1-Rapports des médecins et des patients à l'incertitude lors de la décision thérapeutique

a-Rapport du patient à l'incertitude

L'incertitude peut affecter le ressenti du patient, sa prise de décision et potentiellement son bien-être. Dans l'analyse conceptuelle menée sur la tolérance du patient à l'incertitude, Hillen et coll. ont montré que la perception de cette incertitude par le patient peut générer des réactions cognitives et émotionnelles négatives (sur le plan cognitif : peur, déni, sentiment de vulnérabilité, doute ; sur le plan émotionnel : inquiétude, crainte, désintérêt, aversion, désespoir) et l'amener à adopter des comportements spécifiques tels que l'évitement, l'inattention, l'inaction et même le report de la décision. A l'inverse, elle peut donner lieu à des réactions cognitives et émotionnelles positives (sur le plan émotionnel : calme, courage, curiosité, espoir ; sur le plan cognitif : opportunisme, reconnaissance, confiance) permettant au patient de devenir proactif dans la décision thérapeutique [88]. Ainsi, l'incertitude peut être évaluée par le patient comme un danger, une opportunité ou les deux [89].

Ces réactions et attitudes sont influencées par les ressources internes dont le patient dispose (sa personnalité, son expérience antérieure, ses connaissances et ses croyances) [88,89], mais également par les ressources externes sur lesquelles il peut s'appuyer comme le soutien social apporté par ses proches [89].

Dans le domaine de l'oncologie, une revue systématique des études sur l'incertitude chez les patients âgés atteints de cancer a montré une hétérogénéité de l'association entre l'incertitude et certains facteurs démographiques (âge, sexe, niveau d'éducation) et cliniques (temps écoulé depuis le diagnostic, stade du cancer, symptômes, comorbidités) [90]. Commune à tous ces patients, cette incertitude persiste tout au long de la trajectoire de la maladie notamment lors des décisions thérapeutiques. Elle affecte leur bien-être émotionnel et engendre des stratégies d'adaptation variées telles que le déni ou la minimisation du cancer, le maintien de l'espoir et de l'optimisme, la foi et la prière [90].

Par ailleurs, la manière dont le médecin échange avec le patient sur l'incertitude peut renforcer la satisfaction du patient ou *a contrario* entamer la confiance que le patient éprouve vis-à-vis du médecin [91].

b-Rapport du médecin à l'incertitude

La capacité du médecin à accepter l'incertitude, à reconnaître le besoin et à mobiliser les ressources appropriées pour la gérer est reconnue comme une compétence professionnelle essentielle dans l'enseignement médical [92]. Néanmoins, le médecin peut lui-même avoir des attitudes variées vis-à-vis de l'incertitude. Une étude réalisée auprès de médecins de soins primaires a montré que la communication de l'incertitude par les médecins à leurs patients peut être entravée par la tolérance qu'ils avaient eux-mêmes vis-à-vis de l'incertitude [93]. Ce rapport à l'incertitude peut être influencé par leur formation médicale et le choix de leur spécialité. Par ailleurs, les perceptions des médecins de l'aversion et des réactions négatives de leurs patients à l'égard des informations ambiguës peuvent impacter l'attitude des médecins vis-à-vis de la communication de l'incertitude, les amenant ainsi à penser qu'ils devraient décider de ce qui est le mieux pour leurs patients [93].

2.3.2-Communication de l'incertitude par le médecin au patient

a-Stratégies de communication en santé

Dans leur revue narrative sur la communication de l'incertitude, Simpkin et al. évoquent plusieurs stratégies pouvant être regroupées sous quatre domaines [92] :

- 1) l'évaluation des préférences des patients en termes d'information (leur désir d'information et les méthodes plébiscitées de transmission de l'information) et de leur capacité à appréhender l'incertitude,
- 2) l'utilisation de stratégies spécifiques et efficaces pour transmettre l'information autour du risque comme le fait d'éviter les chiffres précis ou d'utiliser des aides visuelles,
- 3) le soutien émotionnel du patient et,
- 4) l'annonce au patient d'un plan de contingence clair.

Ces stratégies doivent s'adapter à la numératie et au niveau de littératie en santé des patients, qui peuvent impacter leur compréhension, leur implication dans la décision et leur choix [94–96]. Ces stratégies sont également influencées par le temps restreint dont disposent les médecins lors des consultations, rendant ainsi la communication complexe de l'incertitude encore plus difficile [92].

b-En oncologie

L'analyse qualitative d'enregistrements de consultations pour un deuxième avis médical en oncologie montre, de manière non spécifique aux TC-I, que différentes stratégies sont utilisées par les oncologues pour communiquer avec leurs patients sur l'incertitude concernant les traitements envisagés [91] :

- 1) spécifier le degré d'incertitude,
- 2) expliquer les raisons de cette incertitude par la reconnaissance des limites des connaissances médicales par exemple,
- 3) fournir des estimations personnalisées de l'incertitude aux patients,
- 4) minimiser ou amplifier l'incertitude,
- 5) réduire ou contrebalancer l'incertitude en mettant l'accent sur des aspects certains une fois l'incertitude introduite par exemple,
- 6) fournir un soutien émotionnel pour aider les patients à faire face à l'incertitude en interrogeant les patients ou en répondant à leurs inquiétudes par exemple et,
- 7) choisir les mots/langage pour la transmettre.

Alors qu'il est montré que la capacité des médecins à faire preuve d'empathie dans ces situations améliore la qualité de la relation avec les patients et rend plus efficace la communication de l'incertitude [97], les oncologues de cette étude déclaraient n'apporter qu'occasionnellement ce soutien émotionnel aux patients pour les aider à faire face à l'incertitude [91]. Toutefois, cette étude ne permet pas de comprendre la façon dont ces différentes approches affectent les patients et la manière dont elles agissent en interaction avec leurs ressources internes et/ou externes, donnant corps à leur rapport à l'incertitude.

2.3.3-Dans le cadre spécifique des TC-I

a-Point de vue du patient

Peu d'études se sont intéressées jusqu'à présent à l'expérience des patients traités par les TC-I. La thématique de l'incertitude vis-à-vis du rapport bénéfice-risque émerge toutefois de l'analyse du discours de patients traités par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans un centre hospitalo-universitaire spécialisé dans le cancer au Canada [98]. Les résultats de cette étude montrent que l'incertitude à laquelle font face les patients résulte de la diversité et de l'imprévisibilité des effets indésirables associés à cette forme d'immunothérapie. Cette imprévisibilité concerne également les implications à long terme sur leur santé ainsi que la probabilité d'arrêt du traitement en raison de l'émergence de certains effets indésirables. Ces

différentes dimensions sont une source constante d'anxiété pour certains [98].

b-Point de vue du médecin

On retrouve également peu d'études du côté des oncologues. Une étude qualitative basée sur des entretiens collectifs réalisés auprès d'oncologues de différentes spécialités (sein, mélanome, poumon) a pourtant mis en évidence des défis liés à la communication aux patients des concepts complexes et de l'incertitude liée à la médecine de précision [99].

Justification et objectifs de la thèse

Ainsi, les TC-I ont entraîné des changements profonds dans la manière de penser la recherche clinique mais également la prise en charge par les médecins de leurs patients notamment lors du processus de décision thérapeutique. La communication et la gestion de l'incertitude liée au rapport bénéfice-risque sont au cœur de cette étape majeure du parcours de soin des patients. L'incertitude associée à ce rapport bénéfice-risque et inhérente à toute décision thérapeutique peut venir bousculer les pratiques des médecins et les inciter à repenser leurs stratégies d'information et de communication avec les patients. Cette incertitude nécessite par ailleurs de comprendre comment les patients appréhendent les informations qui leur sont données et les intègrent dans le cadre de leur décision vis-à-vis des traitements qui leur sont proposés. Peu d'études se sont penchées sur ces questions dans le domaine des TC-I et en oncologie digestive car la preuve de l'efficacité de ces traitements, en particulier de l'immunothérapie, a été apportée plus tardivement pour les cancers digestifs que pour d'autres types tumoraux. C'est dans ce contexte que ce projet de thèse intitulé REBEICA pour "**R**apport **B**énéfice-risque et gestion de l'**I**ncertitude dans un contexte d'innovation thérapeutique en **C**ancérologie digestive : perception, positionnement et décision des patients et des médecins" a été élaboré.

Les objectifs généraux de ce projet étaient de :

- Étudier les représentations et les attitudes des médecins et des patients vis-à-vis des TC-I et de l'incertitude associée à leur rapport bénéfice-risque.
- Décrire l'impact de ces représentations et attitudes sur le processus de décision thérapeutique.

Afin de répondre à ces objectifs généraux, nous avons mené deux études qualitatives : une auprès des médecins et une auprès des patients.

La partie suivante sera consacrée à la présentation du projet REBEICA. Nous développerons dans un premier temps les méthodes, puis nous exposerons les résultats du projet que nous discuterons enfin au regard de la littérature existante sur le sujet.

Présentation du projet REBEICA

I-Matériel et méthodes

1-Méthodologie et outils d'enquête

1.1-Choix d'une méthode qualitative : l'entretien semi-directif

Les recherches qualitatives s'inscrivent dans la tradition des sciences sociales. Dans le domaine de la santé, notamment dans des disciplines telles que la santé publique, le recours aux méthodologies qualitatives répond à la nécessité de mieux comprendre la santé, la maladie et les comportements liés à la santé [100]. En effet, la recherche qualitative s'inscrit dans une logique compréhensive, en privilégiant la description des processus plutôt que l'explication des causes. Elle s'inscrit aussi dans une logique inductive car elle permet de comprendre les phénomènes de manière progressive et de conduire à la formulation de nouvelles questions ou à la reformulation d'anciennes questions [101].

Il existe plusieurs méthodes de recueil de données qualitatives. Dans ce projet, nous avons fait le choix d'utiliser la méthode de l'entretien semi-directif comme mode de recueil principal de nos données.

Fondée par Roethlisberger et Dickson [102], l'enquête par entretien est particulièrement pertinente pour étudier les systèmes de représentations, les pensées construites, "le sens que les acteurs donnent à leurs pratiques, aux événements dont ils ont pu être les témoins actifs et lorsque l'on veut mettre en évidence les systèmes de valeurs et les repères normatifs à partir desquels ils s'orientent et se déterminent" [103]. L'entretien est également un outil intéressant afin de se pencher sur les faits expérimentés et le vécu [104].

Or dans notre étude, nous souhaitons justement étudier les représentations mais également les attitudes des médecins et des patients vis-à-vis des TC-I et de l'incertitude associée à leur rapport bénéfice-risque dans une perspective compréhensive. Nous désirions également décrire l'impact de ces représentations et attitudes sur les mécanismes décisionnels en jeu. Le recours à une méthode qualitative, notamment l'entretien, nous est donc apparu parfaitement approprié à nos objets de recherche.

L'entretien appliqué à l'enquête est avant tout une rencontre, une interaction entre deux interlocuteurs dans laquelle il s'agit de réduire l'artificialité de la situation au minimum et de la rapprocher d'une situation d'interaction ordinaire [105]. Nous souhaitons nous éloigner

d'un échange sous forme de question/réponse et tendre plus vers la conversation afin d'obtenir une profondeur du discours. C'est pour cela que nous avons privilégié l'entretien au questionnaire par exemple qui lui "provoque une réponse" alors que l'entretien "fait construire un discours" [104].

Nous avons plus particulièrement opté pour l'entretien semi-directif qui nous a paru approprié parce qu'il allie une approche non-directive favorisant la liberté d'expression des enquêtés dans un climat de confiance et un cadre directif permettant d'obtenir des informations sur des thèmes prédéfinis [106]. Des guides d'entretien nous ont ainsi permis d'aborder nos thèmes dans l'ordre le plus adapté au discours des enquêtés.

1.2-Guides d'entretien

Les thèmes de l'innovation et de l'incertitude inscrivent notre travail de doctorat dans une approche pluridisciplinaire. La recherche documentaire, étape préliminaire indispensable, nous a permis de cerner notre sujet dont ces deux thèmes constituent le fil conducteur, d'en évaluer la pertinence et d'explorer les travaux antérieurs et les méthodologies employées. Cette phase a également contribué à l'élaboration de nos guides d'entretien destinés aux médecins et aux patients.

Ces guides d'entretiens ont permis d'orienter le discours des enquêtés autour de différentes entrées thématiques. Nous avons ainsi préparé des "questions guides", relativement ouvertes, sur chacun des thèmes et des systèmes de relances. Nos guides d'entretien ont subi des évolutions et changements au cours de l'enquête avant de les tenir pour définitifs. Nous y avons intégré de nouveaux aspects qui nous ont semblé intéressants ou qui avaient pu nous échapper au fur et à mesure de la réalisation des entretiens. L'objectif n'était pas de s'enfermer dans ces guides mais de laisser les enquêtés élaborer leur discours, l'idéal étant pour nous que ces derniers passent d'un thème à l'autre d'eux-mêmes, dans le fil de la discussion. Pour autant, les guides d'entretien ont permis de s'assurer que l'ensemble des thématiques a été couvert, quelle que soit leur formulation ou leur ordre d'apparition et de garantir une ligne directrice commune et une certaine cohérence entre les différents entretiens [107]. Ils nous ont été utiles pour lancer la discussion sur un thème, amener les enquêtés à approfondir leurs propos ou proposer des points qu'ils n'abordaient pas spontanément [108]. Ils nous ont également permis de recentrer l'échange lorsque les enquêtés s'écartaient beaucoup des thèmes d'intérêt.

1.2.1-Thèmes et questions des guides d'entretien

a-Médecins

Les thèmes et questions du guide d'entretien à destination des médecins portaient sur (cf. Annexe 2) :

- Les spécificités et les enjeux de la pratique médicale en oncologie digestive.
- Leur rapport aux progrès et aux innovations thérapeutiques en oncologie digestive. Nous souhaitions avoir l'avis des médecins sur les traitements innovants et leurs représentations les concernant. L'objectif était également de voir comment les médecins définissaient l'innovation thérapeutique.
- Leur rapport aux TC-I, en particulier leur avis sur le caractère innovant et les éléments positifs et négatifs qu'ils associaient à ces traitements.
- Le déroulement du processus décisionnel concernant les TC-I : quels étaient les argumentaires mobilisés et quelle était la place de la décision collégiale dans ce processus. Nous souhaitions également savoir quel était le rôle des patients dans ce processus et avoir l'avis des médecins sur la décision partagée avec le patient et sa mise en pratique ou non.
- La communication avec les patients autour de ces traitements. Nous souhaitions savoir quelles étaient les informations communiquées autour de ces traitements et comment elles étaient transmises aux patients.
- Leur rapport à l'incertitude associée aux TC-I, et comparativement aux chimiothérapies conventionnelles, sa gestion tant dans la pratique que dans la relation avec les patients et les aspects relatifs à sa communication aux patients.

b-Patients

Afin de nous assurer que les thèmes et les questions de notre guide d'entretien étaient adaptés à notre population de patients, nous avons sollicité l'expertise d'une psycho-oncologue du CHU de Dijon, qui a relu attentivement le guide.

Les thèmes et questions du guide d'entretien à destination des patients portaient sur (cf. Annexe 3) :

- Le déroulement des soins et du suivi depuis la découverte du cancer. En invitant les patients à retracer les étapes de leur prise en charge (annonce, traitements précédents...), nous souhaitions nous faire une idée de leur rapport à leur maladie, aux traitements reçus et au système de soins.

- Leur connaissance de leur traitement actuel par TC-I. L'objectif était de cerner les connaissances des patients ainsi que leurs représentations des TC-I.
- La façon dont leur traitement actuel a été défini et les échanges qui ont eu lieu avec leur médecin autour de ce traitement. Nous souhaitions savoir quel était le rôle perçu des patients dans le processus décisionnel et quelle était la dynamique de leur relation avec leur médecin.
- Leurs questionnements autour de leur traitement actuel, ce qui nous a permis d'aborder le thème de l'incertitude, en particulier le rapport des patients à cette incertitude et les moyens de gestion qu'ils mobilisent.

2-Populations de l'étude : définition et critères de sélection

Deux populations d'étude ont été définies. En effet, nous avons choisi d'interroger à la fois des médecins et des patients.

L'objectif de notre recherche qualitative n'était pas la représentativité statistique des deux échantillons constitués mais l'adéquation de ces échantillons aux buts poursuivis. Il fallait donc sélectionner les individus "informatifs", susceptibles d'apporter des réponses aux questions que nous nous posions [103] et qui avaient donc une connaissance ou une expérience particulière du phénomène étudié [109]. Il a alors été nécessaire de faire des choix et de délimiter nos deux populations en identifiant des critères de sélection pour chaque population. Ces critères nous ont permis de recruter les médecins et les patients en amont des entretiens. Outre les connaissances et l'expérience, il a également fallu tenir compte de la disponibilité des sujets et de leur volonté de participer [110,111].

Par ailleurs, nous avons recherché l'hétérogénéité dans nos deux populations par la diversification des profils des enquêtés [112] au fur et à mesure de la réalisation des entretiens. Concernant la taille des échantillons, nous avons initialement prévu d'inclure 15 médecins et 30 patients. Cependant, nous avons poursuivi le recrutement des enquêtés et la réalisation des entretiens jusqu'à saturation des données. Nous parlons de saturation [113] lorsque l'ajout d'un entretien supplémentaire n'apporte plus d'éléments nouveaux à la compréhension du phénomène étudié.

2.1-Médecins

Nous avons choisi de réaliser un travail de terrain multicentrique en interrogeant des médecins travaillant dans différents types d'établissements de santé de la région Bourgogne Franche-Comté :

- dans les CHU de Dijon et de Besançon,
- dans le CLCC de Dijon,
- dans un centre périphérique, le Centre Hospitalier (CH) de Chalon-sur-Saône.

En supposant que les médecins n'ont pas tous le même rapport aux TC-I (les mêmes représentations et attitudes), plusieurs enquêtés d'un même centre ont été interrogés. Le choix d'une approche multicentrique nous a permis de garantir non seulement la faisabilité de l'enquête en termes d'inclusions, mais également la diversité des profils et l'hétérogénéité des cas qui ne sont néanmoins pas censés être représentatifs de l'ensemble de leur profession et ne sont pas considérés comme tels dans ce travail.

Par ailleurs, les médecins éligibles, hommes ou femmes, devaient être :

- des oncologues digestifs ou des oncologues médicaux qui pratiquent la cancérologie digestive,
- pouvant prescrire des thérapies ciblées ou une immunothérapie,
- ayant donné leur accord pour participer à l'enquête.

2.2-Patients

Tout comme pour notre population de médecins, nous avons décidé d'interroger des patients pris en charge dans différents types d'établissements de santé de la région Bourgogne Franche-Comté :

- dans les CHU de Dijon et de Besançon au sein desquels la file active des patients est importante,
- dans le CLCC de Dijon qui est le 4^{ème} Centre anticancer de France pour le nombre de patients inclus dans une étude biomédicale avec 20,4% des patients pouvant accéder de façon précoce aux thérapies innovantes (chiffres 2019) [114].

Outre ce critère lié à leur lieu de prise en charge, les patients, hommes ou femmes, ont été sélectionnés selon plusieurs critères d'inclusion :

- patients majeurs (âgés de plus de 18 ans),
- atteints d'un cancer digestif,
- pour lesquels une thérapie ciblée et/ou une immunothérapie venait d'être prescrite après

un passage obligatoire de leur dossier en RCP,

- inclus ou non dans un essai clinique dans le cadre du traitement qui leur a été prescrit,
- n'ayant pas encore bénéficié du premier scanner de contrôle après le début du traitement,
- pouvant comprendre et parler la langue française sans présenter des difficultés majeures de communication afin d'être en mesure de saisir le sens des questions posées et d'y répondre de manière développée,
- devant être dans un état de santé physique et mental qui leur permettait de faire un entretien d'une heure.

Les critères de non-inclusion des patients étaient :

- la présence d'un deuxième cancer primaire,
- la présence d'autres maladies invalidantes,
- un état de santé physique comme psychique qui ne permettait pas, selon le médecin, de participer à un entretien,
- une espérance de vie est estimée à moins de 1 an.

Nous avons choisi d'inclure des patients avant que ne soit réalisé le premier scanner de contrôle afin de pouvoir recueillir, à proximité de la prescription du traitement, les éléments qui ont conduit le patient à accepter le traitement proposé par l'oncologue.

Par ailleurs, des variables générales comme l'âge, le sexe et la catégorie socio-professionnelle et des variables plus spécifiques au terrain d'enquête comme la localisation du cancer, la présence ou l'absence de métastases et la nature du traitement administré (expérimental/non expérimental, thérapie ciblée/immunothérapie, monothérapie/combinaison) ont été utilisées afin d'obtenir, dans la mesure du possible, un échantillon varié et de donner toutes les chances d'accéder à tous les types d'enquêtés que compte le terrain choisi.

3-Déroulement du recrutement

3.1-Médecins

Afin de recruter la population des médecins, nous avons opté pour un mode d'accès indirect [103] en passant par les assistantes/secrétaires chargées de coordonner la réunion de mise en place de l'étude que nous avons réalisée dans chacun des centres. Ces assistantes/secrétaires nous ont fourni une liste des oncologues du centre (présents ou non à la réunion) répondant aux

critères d'inclusion. Nous avons ensuite sollicité ces oncologues par mail pour participer à l'étude et fixer, le cas échéant, la date et le lieu du rendez-vous pour la réalisation de l'entretien. Une note d'information rédigée à leur intention leur a également été transmise par mail (cf. Annexe 4).

3.2-Patients

Nous avons également opté pour un mode d'accès indirect [103] afin de pouvoir identifier, à l'aide des coordonnateurs/attachés/techniciens d'études cliniques dans chaque centre, les patients inclus dans un essai clinique pour leur traitement par TC-I. En raison de la difficulté d'accès aux patients recevant leur traitement par TC-I en dehors d'un essai clinique, nous les avons recrutés selon un échantillonnage par réseaux [115] par l'intermédiaire des oncologues que nous avons interviewés dans le cadre de ce projet.

Les oncologues prenant en charge les patients leur ont présenté notre recherche, remis la note d'information rédigée à leur intention (cf. Annexe 5) et proposé d'y participer. Cette note d'information servait à présenter l'étude, sa mise en œuvre et son déroulement. Elle énonçait également les objectifs du travail, les modalités d'enquête, la confidentialité des données et leur droit de refuser de participer à la recherche ou de se retirer à tout moment sans justification. Lorsque cela n'était pas possible, nous avons proposé directement aux patients de participer à l'enquête.

Les oncologues devaient consigner dans le dossier médical de chaque patient le fait qu'il a bien été informé de l'étude et sa non-opposition à participer à l'enquête.

Les patients souhaitant participer à l'enquête remplissaient une fiche de coordonnées papier contenant leur nom, prénom, adresse postale et numéro de téléphone, nous permettant ainsi de les contacter directement par téléphone afin de convenir d'un rendez-vous.

Lors de la prise de contact téléphonique et de l'entretien, nous avons rappelé aux patients qu'ils pouvaient exprimer leur souhait de ne plus participer à la recherche sans aucun préjudice et sans avoir à justifier les raisons de leur décision.

Nous avons également fait le choix de ne mentionner que le statut de chercheuse à l'université lors des présentations afin d'éviter toute confusion de la part des patients concernant les objectifs du travail et la nature des échanges lors de l'entretien.

4-Déroulement des entretiens et recueil des données

Avant le démarrage de chaque entretien, nous avons rappelé les objectifs de notre travail et le caractère anonyme des entretiens. Nous avons également expliqué aux enquêtés que nous souhaitons enregistrer l'entretien à l'aide d'un dictaphone afin de pouvoir procéder à une analyse précise de leur discours. Nous avons recueilli la non-opposition des enquêtés pour l'enregistrement. Nous avons insisté sur le fait que nous cherchions à recueillir leur ressenti, leur opinion et leur expérience et qu'il n'y avait pas de bonne ou mauvaise réponse. Nous avons finalement invité les enquêtés à poser toutes les questions qu'ils souhaitent afin de s'assurer qu'ils ont bien compris les enjeux de l'enquête.

Lors de chaque entretien, nous avons veillé à être "patiente, bienveillante et non autoritaire" comme le prescrivent Roethlisberger et Dickson [102]. L'objectif était de mettre les enquêtés en confiance pour encourager la production du discours et l'expression fidèle de leurs pensées et sentiments. Nous avons limité autant que possible nos interventions et avons adapté les guides d'entretiens au récit des enquêtés. Lorsque nécessaire, nous avons rebondi par des relances pour approfondir les propos ou par une seconde consigne pour recadrer le discours et revenir au thème abordé ou en aborder un autre.

4.1-Médecins

Les entretiens réalisés auprès des médecins débutaient en leur demandant de parler d'eux-mêmes et de leur parcours professionnel. Nous avons pu recueillir, par le biais de cette question brise-glace d'ordre biographique, certaines données que nous avons ensuite converties en variables pour présenter clairement les caractéristiques générales de notre population de médecins telles que l'âge, le nombre d'années d'expérience, le lieu d'exercice et la spécialisation. Nous avons ensuite cherché la verbalisation, par les médecins, de leurs représentations et de leurs pratiques concernant les TC-I.

Les entretiens avec les médecins ont eu lieu en face à face et se sont essentiellement déroulés sur le lieu d'exercice des enquêtés en fonction de leurs disponibilités.

4.2-Patients

Tout comme les entretiens avec les médecins, une question brise-glace nous a permis de recueillir des données socio-économiques relatives aux patients telles que leur situation maritale et familiale, leur niveau d'étude (le diplôme le plus élevé obtenu) et leur situation professionnelle dont on a pu déduire la catégorie socio-professionnelle. Ces données nous ont

permis de compléter celles que nous avons déjà recueillies à partir de leurs dossiers médicaux après la prise de contact et avant la réalisation de l'entretien. Les données recueillies en amont nous ont permis d'objectiver le plus possible l'état de santé des patients au moment de l'entretien et comprenaient l'âge, la date de diagnostic, la localisation du cancer, la présence ou l'absence de métastases, les antécédents personnels et familiaux de cancers ou d'autres pathologies et des informations relatives à leur traitement actuel comme la date de début du traitement et le type du traitement actuel. Nous avons saisi toutes les données relatives aux patients dans un cahier d'observation électronique (eCRF) dédié. Nous avons également adapté notre guide à chaque patient selon ces variables.

Les entretiens avec les patients ont été réalisés principalement par téléphone. Nous avons opté pour cette méthode parce qu'il nous a été difficile de rencontrer les patients en face à face pour des raisons d'éloignement géographique et de contraintes temporelles. En effet, les patients résidaient dans des villes ou villages éloignés des centres d'inclusion. Par ailleurs, la date de la réalisation de l'entretien devait obligatoirement précéder celle de leur premier scanner de contrôle ce qui induisait une contrainte temporelle forte.

5-Analyse des données

Une méthodologie d'analyse qualitative ne vise pas à générer des résultats généralisables à l'ensemble d'une population. N'ayant pas pour finalité de simplifier des phénomènes, cette méthodologie vise en revanche à en révéler la complexité, en mettant en lumière les mécanismes, les logiques, les interactions et les liens de causalité [116].

5.1-Analyse thématique de contenu

Afin de permettre l'analyse, l'ensemble des entretiens a été transcrit intégralement. La retranscription des discours a donc été faite mot à mot, sans modification, reformulation ou suppression. Nous avons retranscrit les entretiens réalisés auprès des médecins et avons eu recours à un prestataire agréé Hébergeur des Données de Santé pour la retranscription des entretiens réalisés auprès des patients. Nous avons ensuite relu, vérifié, complété et corrigé si nécessaire ces transcriptions. Nous avons également anonymisé tous les entretiens en supprimant les mentions de noms et de lieux pouvant y figurer.

Afin de produire des résultats à partir de nos entretiens, nous avons choisi d'utiliser l'analyse de contenu. Dans la définition donnée par Laurence Bardin, l'analyse de contenu est "un ensemble de techniques d'analyse des communications visant, par des procédures

systématiques et objectives de description du contenu des énoncés, à obtenir des indicateurs (quantitatifs ou non) permettant l'inférence de connaissances relatives aux conditions de production/réception (variables inférées) de ces énoncés” [117]. La communication, qui est à la fois le produit et le moteur des représentations sociales, constitue donc l’objet de l’analyse de contenu.

Nous avons plus particulièrement opté pour l’analyse thématique de contenu [118], l’une des méthodes d’analyse de contenu les plus fréquemment utilisées en sciences sociales.

L'analyse thématique de contenu constitue l'outil classique pour l'étude des représentations sociales contenant, selon Serge Moscovici, trois types d'éléments : les opinions, les attitudes et les stéréotypes [119]. Cette méthode consiste à identifier l'ensemble des éléments signifiants puis à les catégoriser dans des thèmes d'analyse. Elle répond à un double objectif : dégager la signification de l'énoncé pour l'émetteur, c'est-à-dire sa subjectivité, et chercher à établir la pertinence pour le récepteur, à savoir son objectivité [120].

5.2-Grille d’analyse

Sachant que notre objectif était d’étudier les représentations et le sens que les individus donnent à leurs pratiques, l’analyse thématique de contenu nous a semblé la plus adaptée. Cette analyse a été réalisée manuellement, le logiciel NVivo ayant servi uniquement à organiser et à visualiser notre grille d’analyse. Notre grille d’analyse se structurait en thèmes principaux et secondaires, auxquels étaient associés les énoncés correspondants (membres de phrases, phrases, paragraphes extraits des entretiens). Dans ce but, nous nous sommes appuyés en grande partie sur l’approche inductive générale pour l’analyse de nos données [121]. Cette approche consiste en des lectures approfondies des données brutes pour dégager des concepts, des thèmes ou un modèle à partir des interprétations faites par le chercheur, guidées par les objectifs de recherche. Cette conception de l'analyse inductive rejoint la description de Strauss et Corbin selon laquelle le chercheur commence par un domaine d'étude et laisse la théorie émerger des données [122].

Nous avons suivi deux niveaux de codage :

- le codage ouvert ou “*open coding*” : “processus consistant à décomposer, examiner, comparer, conceptualiser et catégoriser les données”,
- le codage axial ou “*axial coding*” : “ensemble de procédures permettant de réassembler les données de nouvelles manières après le codage ouvert, en établissant des liens entre les catégories” [123].

Cependant, bien qu'ils indiquent une progression, le codage ouvert et le codage axial ne sont pas nécessairement séparés de manière explicite dans l'approche inductive générale [121]. En effet, ces deux codages peuvent se chevaucher. Il n'est donc pas rare de revenir au codage ouvert pendant le codage axial, ou d'anticiper le codage axial pendant le codage ouvert. De plus, l'approche inductive limite souvent la présentation des résultats à la description des thèmes les plus importants, sans expliciter la théorie qui les sous-tend.

Plus concrètement, nous avons donc tout d'abord lu les transcriptions des entretiens à plusieurs reprises par une "lecture flottante" [117] afin de prendre connaissance du corpus, puis nous avons extrait, sans rompre avec le sens global de l'entretien, les mots et expressions qui semblaient importants désignés par le terme de "code". Ensuite, en vue d'approfondir l'analyse amorcée, nous sommes partis des codes créés afin de les organiser, les articuler et les intégrer. Ainsi, les codes similaires ont été regroupés afin de pouvoir identifier les thèmes émergents et redondants d'un entretien à l'autre. Ces thèmes ont finalement été revus et affinés.

L'analyse thématique a, dans un premier temps, été effectuée verticalement, entretien par entretien. Puis, nous avons réalisé une analyse transversale, également appelée analyse horizontale [124]. L'analyse transversale découpe l'ensemble du corpus, ce qui amène à repérer les thèmes et sous-thèmes récurrents dans les discours des enquêtés et à faire émerger des textes les éléments centraux pour eux.

La multiplicité des points de vue permettant de mieux appréhender la complexité de l'objet, nous avons régulièrement engagé des discussions entre chercheurs durant l'analyse, concernant les codes et thèmes émergents ainsi que leur lien avec nos questions de recherche. Nous avons également opté pour une triangulation des chercheurs [125] à certaines étapes de notre travail. Nicolas Meunier-Beillard, sociologue de la santé, a ainsi participé à l'analyse croisée du matériel. L'objectif de cette triangulation était de s'assurer qu'un consensus était établi sur la validation des codes finaux et des résultats obtenus et de discuter ces éléments en cas de désaccord.

6-Aspects éthiques et réglementaires

Nous avons rédigé puis enregistré et validé auprès du Délégué à la Protection des Données (DPO) de l'Université de Bourgogne, le protocole de l'étude, les notes d'information et une analyse d'impact relative à la protection des données. Nous avons ainsi reçu une attestation de conformité à la méthodologie de référence MR-004. Notre étude a ensuite reçu un avis favorable du Comité d'Évaluation Éthique de l'Inserm (CEEI-IRB00003888) le 5 juillet 2022.

Le chapitre suivant sera consacré à la présentation de nos résultats. Nous exposerons dans un premier temps les résultats de l'analyse des entretiens réalisés auprès d'oncologues pouvant prescrire des TC-I en cancérologie digestive, puis nous développerons les résultats de l'analyse des entretiens réalisés auprès de patients ayant un cancer digestif et traités par une thérapie ciblée et/ou une immunothérapie.

II-Résultats

1. Enquête qualitative auprès des médecins

1.1-Description de la population d'étude

Les entretiens ont eu lieu entre mai et décembre 2022. Dix-sept oncologues ont été contactés. Nous avons rencontré peu de refus. Un n'a pas répondu et un a refusé de participer à l'enquête en raison du manque de temps.

Au total, nous avons interrogé 15 oncologues avant d'atteindre la saturation empirique.

Les motifs d'acceptation, exprimés par les oncologues ou déduits des échanges, étaient principalement la curiosité, l'intérêt pour le sujet, le souhait de contribuer à une recherche qui pourrait aider à améliorer leur pratique, et enfin, l'opportunité que présente l'entretien pour s'engager dans une réflexion sur leur propre pratique.

L'échantillon était composé de 8 oncologues médicaux et 7 oncologues digestifs exerçant dans 3 types de structures : 8 dans les CHU de Dijon et de Besançon, 6 dans le CLCC de Dijon et 1 dans l'hôpital périphérique de Chalon-sur-Saône. La sous-représentation des oncologues travaillant dans un centre périphérique s'explique principalement par le fait que le recours à ce centre d'inclusion est intervenu tardivement dans le processus de recrutement. En conséquence, un seul oncologue de ce centre a pu être sollicité avant que la saturation ne soit atteinte. L'échantillon était équilibré entre hommes et femmes, avec un âge médian de 46 ans (min = 33 ; max = 54). Plus de la moitié des participants avaient moins de 15 ans d'expérience. Les caractéristiques socio-démographiques des oncologues sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques socio-démographiques des oncologues interrogés (n=15)

Caractéristiques	n
Âge (ans)	
Âge médian (min ; max)	46 (33 ; 54)
< 40	7
40-49	5
≥ 50	3
Genre	
Homme	8
Femme	7
Spécialisation	
Oncologue médical	8
Oncologue digestif	7
Lieu d'exercice	
CHU de Dijon	4
CHU de Besançon	4
CLCC de Dijon	6
CH de Chalon-sur-Saône	1
Années d'expérience (années)	
< 5	2
5-14	7
15-24	5
≥ 25	1

1.2-Thèmes et sous-thèmes émergents

Pour chaque verbatim extrait des entretiens avec les oncologues, les éléments suivants sont présentés :

- La lettre O pour Oncologue suivie de l'ordre d'inclusion de l'enquêté,
- Le genre de l'enquêté : F = Femme, H = Homme,
- L'âge de l'enquêté,
- La spécialisation de l'enquêté.

1.2.1-Représentations et attitudes oncologiques vis-à-vis des TC-I et de l'incertitude associée à leur rapport bénéfice-risque

Une vision pragmatique de l'innovation thérapeutique

Définir la notion d'innovation thérapeutique n'était pas trivial pour la plupart des oncologues. Malgré la multiplicité des définitions et des critères qu'ils ont identifiés, une idée commune émergeait, celle du changement :

“L'innovation thérapeutique, c'est ce qui va nous faire changer nos pratiques.” (O3, F, 48 ans, oncologue digestif)

“On cherche un vrai changement. Quelque chose qui change le pronostic des patients et puis leur qualité de vie (...) un traitement innovant pour moi, c'est un traitement qui change les choses.” (O8, H, 34 ans, oncologue digestif)

Parmi les traitements répondant à leur définition de l'innovation thérapeutique, les oncologues considéraient unanimement l'immunothérapie comme un traitement innovant, voire même “révolutionnaire”. En revanche, les avis sur les thérapies ciblées étaient plus nuancés. Certains oncologues les considéraient comme innovantes car elles s'inscrivaient dans le cadre de la médecine de précision, une approche qui changeait selon eux la manière d'appréhender le traitement des cancers. D'autres, ne les jugeaient innovantes que lorsqu'elles étaient utilisées dans le cadre de nouvelles combinaisons parce qu'ils considéraient avoir acquis une expérience considérable avec les thérapies ciblées lorsqu'elles étaient utilisées seules.

Finalement, certains oncologues ont évoqué l'importance de la recherche clinique dans l'appropriation de l'innovation thérapeutique :

“L'intérêt de faire de la recherche clinique, c'est qu'on voit les médicaments arriver de loin donc on s'y adapte et on met en place des procédures pour quand ils arrivent prendre en charge les patients comme il faut (...); ça permet de bien s'adapter à l'innovation et de la préparer dans la routine (...). On a une courbe d'apprentissage qui se fait et l'avantage c'est que la recherche clinique permet d'accompagner cet apprentissage d'une manière encadrée et en équipe. Le médecin il l'a fait pas seul, on la fait en équipe, on se forme, on est monitoré et on a des gens qui viennent mettre en place l'étude et qui nous expliquent comment ça se passe et si jamais on a des effets secondaires on est obligé de les déclarer. On apprend mieux quand on est

surveillé et quand on apprend en équipe.” (O14, H, 47 ans, oncologue médical)

Les TC-I : un enthousiasme nuancé

Tous les oncologues ont exprimé leur enthousiasme pour les TC-I. En effet, selon eux, ces traitements ont permis d'élargir le panel thérapeutique et étaient généralement mieux tolérés que la chimiothérapie conventionnelle, contribuant ainsi à améliorer la qualité de vie des patients qui en bénéficient.

Toutefois, cet enthousiasme était nuancé par les exigences de ces traitements en termes une formation continue dans les champs de la médecine moléculaire et immunologique pour garantir la sécurité de leurs patients et par la difficulté qu'ils rencontraient à suivre les progrès dans ce domaine en raison de l'évolution rapide de la recherche et du volume important d'essais cliniques portant sur les TC-I :

“Bah, je trouve qu'on va commencer... déjà on a de nouvelles thérapeutiques qui arrivent avec l'immunothérapie qui montrent quand même de très bons résultats avec une toxicité qui est moindre que la chimiothérapie. Et puis on commence aussi à aller un peu vers la médecine de précision avec tout ce qui est thérapies ciblées, les anti-HER2 dans le cancer gastrique par exemple (...) Je trouve que c'est des... ça nous apporte des alternatives thérapeutiques qu'on avait pas avant chez des patients qui étaient vite en échec d'une chimio (...) C'est beau ce qui se passe mais faut surtout suivre les évolutions qui se font au fil du temps, ce qui est aussi parfois un peu difficile d'être toujours à la pointe, d'arriver à suivre tout ce qui se passe tout le temps. On a du mal à se tenir à la pointe de tout mais je trouve c'est très intéressant.” (O7, F, 33 ans, oncologue médical)

Une approche non partagée de l'incertitude

Les entretiens n'ont révélé aucun consensus parmi les oncologues concernant le degré d'incertitude quant aux effets (efficacité et effets secondaires) des TC-I par rapport à la chimiothérapie conventionnelle.

Selon certains oncologues, cette incertitude pouvait être plus importante pour certaines molécules spécifiques ou lorsque les TC-I étaient utilisées en combinaison avec d'autres traitements, en raison du manque de données disponibles sur leurs effets ainsi que le manque de connaissances expérientielles sur la nature, l'apparition à long terme et la gestion de leurs effets secondaires :

“L’incertitude est peut-être un peu plus importante avec ces traitements (TC-I) par rapport aux chimiothérapies conventionnelles et surtout quand ils sont combinés parce que là des fois on est un peu à l’aveugle et on ne sait jamais lequel est celui qui va donner l’effet secondaire et la synergie un peu entre les deux. Finalement, autant des fois, souvent utilisés seuls, on finit par les connaître et ça fait un petit moment qu’on les utilise, à la fois en immuno, en thérapie ciblée, en chimio, c’est l’association de plusieurs par contre que là on maîtrise moins.” (O13, F, 33 ans, oncologue digestif)

D'autres oncologues ont déclaré toutefois ne percevoir aucune différence en termes d'incertitude quant aux effets entre les TC-I et la chimiothérapie conventionnelle parce que cette incertitude était inhérente à tous les traitements indépendamment de leur classe thérapeutique :

“Finalement cette incertitude sur les effets des traitements on l’a quelque que soit le traitement qu’on propose (...) c’est pas parce que c’est de l’immunothérapie ou de la thérapie ciblée qu’on va avoir plus d’incertitude que vis-à-vis d’une chimiothérapie.” (O7, F, 33 ans, oncologue médical)

Process de contrôle de l'incertitude

Les oncologues ont mis en place différentes stratégies dans leur pratique, au moment du suivi des patients, leur permettant de contrôler l'incertitude liée aux effets secondaires comme l'institutionnalisation de la gestion de ces effets :

“On a mis un système en place, régional, où il y a un numéro de téléphone vert où les patients peuvent nous contacter 24 heures sur 24, sept jours sur sept pour nous alerter quand il a un effet secondaire. Donc dans la théorie, on est censé contrebalancer notre incertitude par un système d’astreinte.” (O14, H, 47 ans, oncologue médical)

L'encadrement des essais cliniques, notamment le suivi rapproché et la surveillance étroite par les équipes de recherche clinique dont bénéficient les patients surtout dans les essais de phase précoce, leur permettaient également de contrôler l'incertitude liée à ces effets.

Par ailleurs, les oncologues ont déclaré que l'acquisition d'une expérience clinique en traitant différents groupes de patients leur permettait d'améliorer leur compréhension de ces traitements, ce qui contribuait, avec la vieille bibliographique, à contrôler l'incertitude liée à leurs effets.

Le rôle des RCP dans la gestion de l'incertitude

Les oncologues ont déclaré que les dossiers présentés en RCP n'étaient pas tous discutés. Par ailleurs, ils ont souligné l'intérêt particulier des RCP lorsque les référentiels utilisés en cancérologie digestive (comme le TNCD) n'étaient pas applicables, considérant ainsi les RCP comme un atout dans ces situations.

Ainsi, les RCP permettaient d'objectiver leur réflexion autour du traitement dans ces situations :

“C'est que tout ne rentre pas forcément dans les cases et c'est qu'il y a toujours une part de subjectif et une part d'interprétation des choses. C'est vrai que, c'est médecin-dépendant, mais quand c'est un patient qui est de mes patients, on a plus des fois envie d'être plus... pas agressif, mais d'être... d'aller plus loin que quand c'est quelqu'un qu'on ne connaît pas et avec qui on n'a jamais été en contact et des fois peut-être à tort. C'est pour ça que la RCP sert aussi à tempérer un petit peu les choses ou au contraire des fois de se dire bah non mais tu vois on pourrait faire ça, on pourrait peut-être être plus agressif sur ça et voilà.” (O5, H, 37 ans, oncologue digestif)

Elles permettaient également de conforter leur réflexion individuelle, procurant ainsi à certains un sentiment de sécurité face à leur incertitude :

“Après moi ça me rassure clairement. Oui, ça me sécurise un peu d'avoir parfois l'avis de mes collègues quand je me sens pas forcément très sûre sur une stratégie de traitement. “Voilà, ce patient-là, je l'ai vu mais je le trouve un peu fragile, qu'est-ce que vous en pensez ? Est-ce que on essaye quand même de faire tel traitement ou pas ?”. Enfin, moi c'est vraiment une aide je trouve, une aide à la décision quoi.” (O3, F, 48 ans, oncologue digestif)

Les oncologues ont néanmoins précisé que la décision finale revenait toujours à l'oncologue prenant en charge le patient :

“La RCP générale bah de toute façon c'est obligatoire. Après elle a plutôt un avis consultatif donc de toute façon c'est le médecin qui va décider ce qu'il va faire mais c'est opposable à l'avis de la RCP. C'est essentiel parce qu'on peut se tromper quand on est tout seul donc même si on a des pratiques de groupe. C'est comme ça que j'ai appris la médecine.” (O8, H, 34 ans, oncologue digestif)

Finalement, les oncologues ont souligné le rôle important des RCP dans quatre situations

relatives aux TC-I. En effet, ces réunions leur permettaient de : 1) se mettre à jour concernant les recommandations, notamment l'introduction de ces traitements dans les standards, qui évoluent rapidement ; 2) se rappeler mutuellement des essais thérapeutiques disponibles sur les TC-I et qu'ils pourraient autrement oublier ; 3) discuter la proposition d'un traitement de médecine de précision dans le cadre du système dérogatoire pour les patients en bon état général ayant épuisé toutes les lignes de traitement standards, dans le cadre de RCP moléculaires de recours spécifiquement conçues à cet effet ; et 4) discuter des effets secondaires de l'immunothérapie et de leur gestion avec des spécialistes d'organes, dans le cadre de RCP dédiées aux toxicités de l'immunothérapie.

1.2.2-Implications des TC-I et de l'incertitude associée à leur rapport bénéfice-risque pour le processus de décision thérapeutique

Sélection des patients pour les TC-I : limites et critères

Les oncologues ont déclaré que l'éligibilité des patients aux TC-I était soumise à plusieurs limites :

“Problème des thérapies ciblées, c'est déjà qu'il faut trouver le malade. Pour l'instant ces traitements c'est pour un petit groupe de malades. La large majorité des gens bah on peut pas leur proposer ces traitements parce qu'il n'y a pas de cible dans leur maladie. Et pour l'immunothérapie, on traite beaucoup de gens, il y en a qui en tirent un énorme bénéfice et il y a des gens où ça marche pas du tout et là on a besoin de plus de précision. En fait il y a cette dualité avec des traitements ultra précis qui marchent très bien mais sur très très peu de monde, et un traitement qui marche très bien mais qu'on est obligé de traiter tout le monde parce qu'on ne sait pas sélectionner.” (O4, H, 46 ans, oncologue médical)

Ils ont également indiqué que le “jeune âge” et le “bon état général” du patient étaient des critères de sélection importants, notamment dans les situations d'accès précoce ou compassionnel aux TC-I, ou dans le cadre d'essais cliniques portant sur ces traitements. La proposition de ces traitements, notamment de l'immunothérapie en accès précoce ou à titre compassionnel aux patients âgés, pouvait par ailleurs être influencée par leur coût :

“Et pour une question aussi de coût, que probablement il faut pas traiter tout le monde avec ces molécules-là (...) C'est qu'après... c'est de voir aussi le bénéfice apporté aux gens et le coût que éventuellement ça va porter à la société et à la sécurité sociale. C'est sûr qu'on va pas réagir forcément de la même manière chez un patient qui a 40

ans que chez un patient qui a 80 ou 85 ans où ça rentre peut-être dans la décision.”
(O5, H, 37 ans, oncologue digestif)

Finalement, les oncologues ont déclaré que leur estimation de l'adhésion des patients aux procédures complexes relatives aux essais cliniques pouvait également influencer la sélection des patients pour les TC-I :

“Il y a l'adhésion du patient aux rendez-vous itératifs parce qu'ils n'ont pas tous la possibilité ou l'envie de venir à des rendez-vous répétés. Tout ça, ça rentre aussi en ligne de compte, notamment sur les propositions d'essais thérapeutiques. Il y a des patients pour lesquels on sait que les contraintes propres des essais thérapeutiques ne seront pas supportées.” (O6, F, 46 ans, oncologue médical)

Communication autour des TC-I et de l'incertitude : défis et stratégies

Les oncologues ont identifié deux défis liés à la communication autour des TC-I.

Le premier défi consistait à présenter les TC-I aux patients sans susciter d'appréhension liée à la nouveauté. Néanmoins, cette appréhension était selon certains oncologues sujette à un effet centre :

“Quand je présente ces traitements sur des sites périphériques les patients sont beaucoup plus interrogatifs ou moins confiants en première intention, ce qui est moins le cas ici.” (O6, F, 46 ans, oncologue médical)

Le deuxième défi était d'informer les patients de leur non-éligibilité aux TC-I ou de l'échec de ces traitements :

“Les limites c'est quand ça marche pas, c'est un peu compliqué de faire comprendre au patient, bah oui on a essayé un nouveau traitement qui était censé marcher bien et puis on a eu toutes les complications du monde. Et bah quand ils sont pas éligibles, “pourquoi ?”. Quand on fait par exemple sur la génétique, sur les thérapies ciblées et que vraiment ils sont éligibles à rien et que c'est des patients jeunes et qu'en fait un cancer du pancréas jeune et on voit qu'il n'y a pas de thérapie ciblée parce qu'il sera pas éligible, pour moi c'est difficile de pouvoir leur dire bah ouais, on est en 2022 et en fait pour l'instant il n'y a aucun nouveau traitement qui marche sur votre cancer.”
(O3, F, 46 ans, oncologue digestif)

Certains oncologues ont par ailleurs attribué ces difficultés à la médiatisation de ces traitements, notamment de l'immunothérapie, qui entraînait une forte demande de la part des patients et des attentes élevées vis-à-vis de ces traitements :

“Bah il y a une attente, c'est sûr qu'il y a une telle caisse de résonance médiatique, alors pas pour les thérapies ciblées mais pour l'immunothérapie que les patients quand on leur propose la chimiothérapie souvent ils nous disent “mais l'immunothérapie ça marche pas dans cette maladie ?” ou “est-ce que vous êtes sûr que ça fonctionne pas dans le cancer du pancréas l'immunothérapie ?” et qu'en digestif dans le pancréas on n'a pas de résultats. Et ça c'est de plus en plus difficile à gérer je trouve parce que les patients sont de plus en plus au courant de ce qui se passe avec internet. C'est que tout est mis sur internet donc tout et n'importe quoi mais donc du coup il y a de plus en plus de questions, de pourquoi moi j'ai pas le droit à ça, etc.” (O10, F, 38 ans, oncologue digestif)

Quatre stratégies de communication employées par les oncologues pour communiquer autour des TC-I ont émergé de nos entretiens.

La première stratégie, la différenciation, consiste à présenter les TC-I en soulignant les différences qui existaient entre leurs mécanismes d'action et leurs effets secondaires par rapport à ceux de la chimiothérapie conventionnelle :

“Alors moi ce que je survole, les points importants, c'est, un, le mécanisme d'action mais en disant que c'est pas comme la chimiothérapie, on pourrait expliquer que c'est pas la même chose que le traitement classique. Deux, expliquer les modalités si c'est des perfusions, combien, le cachet combien tous les jours, le schéma quoi. Trois, sur les effets secondaires donc en reprenant les points clé des effets secondaires tout en signalant que c'est quand même moins toxique que la chimiothérapie comparativement quand on regarde par rapport à la chimio bah dans les études les gens ont moins d'effets secondaires même s'il y en a. Quatre, sur le bénéfice, en disant que là pareil on a des études qui montrent que vous aurez plus d'efficacité sur votre cancer. Donc si les gens entendent que c'est justement quelque chose qui est différent de la chimio, qui fait pas tomber les cheveux, qui donne pas de nausées, qui est moins agressif pour le corps et qui permet d'avoir plus de résultats bah généralement ils sont contents d'y accéder.” (O11, H, 50 ans, oncologue médical)

La deuxième stratégie, la modération, vise à tempérer l'enthousiasme des patients pour les TC-I en veillant à ne pas leur donner l'impression qu'il s'agissait de traitements miracles, tout en exposant de manière réaliste leurs bénéfices potentiels :

“Oui, bah on lui donne tous les résultats de ce qu'on sait sur ce traitement. On lui donne les bénéfices attendus au vu des études déjà faites sur ce traitement, les effets secondaires qu'on connaît, qui sont décrits, donc faut jouer cartes sur table. Faut pas leur promettre des miracles donc faut bien expliquer les bénéfices qu'on en attend et les effets secondaires et puis le déroulé du traitement, le rythme des cures, le rythme des examens de suivi, les critères qui feront qu'on arrêtera le traitement précocement s'il y a des soucis. Enfin faut tout expliquer mais comme une chimiothérapie classique hein sauf que là on rajoute de l'innovation et souvent de l'innovation dans l'esprit des gens c'est quelque chose qui va les transformer quoi. Donc faut plutôt modérer les ardeurs je dirais, enfin les envies en expliquant bien que souvent les traitements innovants c'est pas des traitements miracles mais que ça peut améliorer leur qualité de vie, ça peut prolonger leur survie, que ça peut voilà améliorer leurs symptômes.” (O2, H, 54 ans, oncologue digestif)

La troisième stratégie, la valorisation, consiste à présenter l'accès des patients à ces traitements comme une chance ou un privilège, notamment lorsqu'ils étaient coûteux et proposés en accès précoce ou à titre compassionnel :

“Après il y a quand même des fois où quand on est hors AMM, où c'est des traitements qui sont coûteux, il y a certains patients chez qui j'essaie de leur expliquer quand même que... on va dire que c'est une... pas une chance mais une... j'essaie de leur expliquer que ouais c'est une chance, que c'est des traitements qui sont parfois coûteux.” (O5, H, 37 ans, oncologue digestif)

La quatrième stratégie concerne la communication de l'incertitude associée à la balance bénéfice-risque des TC-I. Tous les oncologues ont affirmé que la communication de l'incertitude était une obligation légale et éthique de transparence envers leurs patients. Cependant, la plupart ont déclaré communiquer l'incertitude inhérente aux effets du traitement (efficacité et sécurité au niveau individuel) qu'ils ne pouvaient pas prédire, plutôt que celle liée à leur manque de connaissances expérientielles :

“Après, de toute façon, je ne peux pas promettre au patient qu'un traitement va marcher ou pas, jamais. Il y a des choses qui marchent plus que d'autres ou il y a des fois où on

est sûr. Après j'essaie de ne pas transmettre au patient le fait qu'on soit pas sûr. Mais après, je suis clair avec les patients que j'ai pas une boule de cristal et je ne sais pas si quelque chose va marcher ou pas. Ça c'est tout le temps. ” (O8, H, 34 ans, oncologue digestif)

“Quand vous allez voir le médecin, vous attendez qu'il vous donne une solution. Si vous allez voir le médecin et qu'il vous dit, c'est compliqué je ne sais pas comment on va faire, je pense c'est mal parti. Le malade il a peur et il peut ne plus avoir confiance.” (O4, H, 46 ans, oncologue médical)

Par ailleurs, ils rassuraient les patients en soulignant que les propositions de traitements reposent sur des preuves scientifiques et sont toujours validées en RCP et qu'en cas d'inclusion dans un essai clinique, les patients bénéficieront d'une surveillance étroite :

“On n'a jamais aucune certitude que le traitement va marcher et on peut pas le prévoir à l'avance. Par contre, je leur dis que si c'est le traitement qu'on leur propose là c'est qu'au vu des connaissances qu'on a c'est le traitement le plus optimal aujourd'hui. Après, si ça fonctionne, c'est parfait, on continue. Si ça fonctionne pas bah dans ce cas-là on rediscute et on change de traitement au moment voulu quoi.” (O13, F, 33 ans oncologue digestif)

“Dans les essais précoces on est très transparents. On va beaucoup discuter sur les intérêts de leur proposer tel ou tel traitement c'est-à-dire l'efficacité et la tolérance. L'efficacité souvent on leur dit qu'on peut pas leur garantir un taux d'efficacité connu puisque on est dans des essais de phase précoce et qu'on a pas de résultats à leur donner sur un pourcentage de réussite du traitement et que justement c'est l'inconnu sur ce point. On leur dit également que l'un des objectifs de ces études c'est la tolérance des traitements et qu'on a très peu de données sur les effets secondaires. Mais par contre on leur dit qu'ils vont être surveillés de très près, ce qui est vrai.” (O15, F, 39 ans, oncologue médical)

Cette quatrième stratégie leur paraissait indispensable pour prévenir la remise en question de leur expertise professionnelle par les patients.

Décision partagée : entre nécessité et complexité

Tous les oncologues ont affirmé qu'une décision consensuelle était indispensable pour que le patient adhère à son traitement. Cependant, pour la plupart, la mise en œuvre d'une décision partagée avec le patient s'avérait complexe pour deux raisons. En effet, selon certains, cela nécessitait un temps d'explication conséquent dont ils ne disposaient pas toujours afin de fournir au patient les informations médicales nécessaires, notamment sur les bénéfices et les risques. La deuxième raison pour laquelle certains oncologues considéraient la mise en application de la décision partagée difficile était le manque d'expertise médicale des patients :

“Bah la décision partagée est toujours un peu difficile parce que le patient est souvent pas médecin et encore moins cancérologue donc quand on propose une décision, on a forcément nous aussi un avis sur la décision donc on essaie de leur faire partager la décision tout en sachant pertinemment qu'ils ont pas la vision globale de ce qu'on propose donc le mot hypocrite est un peu fort mais presque quand même.” (O6, F, 46 ans, oncologue médical)

La relation de confiance entre l'oncologue et le patient était, selon la plupart des oncologues, indispensable pour une décision partagée car elle facilitait les échanges entre les deux parties. Cependant, certains oncologues ont déclaré que cette confiance pouvait parfois amener le patient à déléguer la décision à l'oncologue. Dans de telles situations, ces oncologues ont affirmé que la volonté du patient d'être impliqué ou non à la décision devait être respectée :

“Vous avez des malades, d'abord qui veulent pas savoir, qui veulent pas comprendre et qui veulent juste venir, bah docteur c'est votre métier, vous faites ce qu'il y a à faire et moi je veux pas... voilà on s'arrête là. Vous me dites ce que je fais et je fais ce que vous me dites. Et ceux-là faut surtout pas leur expliquer, on est nuisible. Ils vous le disent, moi je veux pas savoir, ne me dites rien, voilà.” (O4, 46 ans, oncologue médical)

Finalement, quelques oncologues ont mentionné le fait que les TC-I favoriseraient la décision partagée parce qu'elles étaient souvent proposées dans un cadre expérimental nécessitant un choix plus volontaire et éclairé de la part des patients.

1.3-Résumé des résultats principaux

Les principaux résultats de cette enquête peuvent être résumés comme suit :

- L'enthousiasme exprimé par les oncologues pour les TC-I était nuancé par la difficulté à suivre les progrès dans ce domaine en évolution rapide.
- Il n'y avait pas de consensus parmi les oncologues concernant le degré d'incertitude quant aux effets des TC-I par rapport à la chimiothérapie conventionnelle. Cette incertitude pouvait être liée au manque de données disponibles et/ou de connaissances expérientielles sur leurs effets.
- L'incertitude associée au rapport bénéfice-risque des TC-I à laquelle font face les oncologues était contrebalancée par des dispositifs d'encadrement et de surveillance et par l'existence des RCP.
- Les oncologues utilisaient plusieurs stratégies de communication avec leurs patients pour présenter les TC-I (différenciation par rapport à la chimiothérapie, modération, valorisation) et pour communiquer sur l'incertitude de leur rapport bénéfice-risque (réassurance et information sélective).
- Le temps restreint dont dispose les oncologues et le manque d'expertise médicale des patients étaient des freins à la mise en œuvre de la décision partagée.

2-Enquête qualitative auprès des patients

2.1-Description de la population d'étude

Les entretiens semi-directifs ont eu lieu entre février et octobre 2023.

Vingt-cinq patients ont été contactés. Cependant, cinq entretiens auprès de patients ayant accepté de participer à l'enquête n'ont pas pu être réalisés pour l'une des deux raisons suivantes :

- absence de réponse à nos appels téléphoniques,
- hospitalisation imprévue ayant placé le patient dans un état ne lui permettant pas de réaliser l'entretien.

Au total, nous avons interrogé 20 patients avant d'atteindre une saturation empirique. Dix-huit entretiens étaient téléphoniques et 2 entretiens ont été réalisés en face-à-face dans l'établissement de santé qui les prend en charge.

La motivation principale à participer à l'enquête dont les patients nous ont fait part était le fait que leur participation à ce travail de recherche pouvait être utile pour eux ou à défaut pour de futurs patients.

Les patients interrogés étaient suivis dans deux types d'établissements de santé :

- 11 aux CHU de Dijon et de Besançon,
- 9 au CLCC de Dijon.

Sur le plan démographique et socio-économique, l'échantillon était composé de 13 hommes et de 7 femmes, avec un âge médian de 62,5 ans (min = 42 ; max = 79). Quatre enquêtés n'avaient aucun diplôme, 8 avaient un diplôme équivalent ou inférieur au baccalauréat, et 8 avaient un diplôme supérieur au baccalauréat. Quatorze enquêtés n'avaient pas d'activité professionnelle au moment de l'entretien. Près de la moitié étaient des employés ou des ouvriers (ou avaient dernièrement exercé ces professions). Quinze enquêtés étaient en couple. Seuls 2 enquêtés n'avaient pas d'enfants.

Sur le plan clinique, la moitié des patients interrogés étaient atteints d'un cancer colorectal. Concernant les types de traitements administrés, 3 patients recevaient une thérapie ciblée avec ou sans chimiothérapie, 15 patients recevaient de l'immunothérapie avec ou sans chimiothérapie et 2 patients recevaient une association de TC-I. Seize patients étaient inclus dans un essai clinique pour leur traitement : 6 dans un essai de phase I, 8 dans un essai de phase II et 2 dans un essai de phase III. Enfin, la moitié des enquêtés avaient des antécédents familiaux

de cancer.

Les caractéristiques démographiques et socio-économiques et les caractéristiques cliniques des patients sont présentées dans les tableaux 3 et 4 respectivement.

Tableau 3. *Caractéristiques démographiques et socio-économiques des patients (n=20)*

Caractéristiques démographiques et socio-économiques	n
Âge (ans)	
Âge médian (min ; max)	62,5 (42 ; 79)
< 49	2
50-59	6
60-69	4
≥ 70	8
Genre	
Homme	13
Femme	7
Diplôme le plus élevé obtenu	
CAP, BEP	7
Baccalauréat	1
Bac + 2	5
Bac + 5 ou supérieur	3
Sans diplôme	4
Activité professionnelle au moment de l'entretien	
Oui	6
Retraité(e)	10
Au chômage	2
En invalidité	2
Profession ou dernière profession exercée	
Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	1
Cadres et professions intellectuelles supérieures	3
Professions intermédiaires	5
Employés	6
Ouvriers	5
Situation conjugale	
En couple	15
Célibataire	5
Nombre d'enfants	
0	2
1 - 2	12
≥ 3	6

Tableau 4. Caractéristiques cliniques des patients (n=20)

Caractéristiques médicales	n
Localisation de la tumeur	
Oesophage	2
Estomac	3
Foie	2
Côlon-rectum	10
Anus	3
Présence de métastases	
Oui	14
Non	6
Type de traitement	
Thérapie ciblée seule	1
Thérapie ciblée + chimiothérapie	2
Immunothérapie seule	3
Immunothérapie + chimiothérapie	7
2 immunothérapies ou plus	5
Thérapie ciblée + immunothérapie	2
Inclusion dans un essai clinique	
Non	4
Phase I	6
Phase II	8
Phase III	2
Antécédents familiaux de cancer	
Oui	10
Non	10

2.2-Thèmes et sous-thèmes émergents

Pour chaque verbatim extrait des entretiens avec les oncologues, les éléments suivants sont présentés :

- La lettre P pour Patient suivie de l'ordre d'inclusion de l'enquêté,
- Le genre de l'enquêté : F = Femme, H = Homme,
- L'âge de l'enquêté,
- Le type du cancer en précisant s'il est métastatique (si c'est le cas),
- La nature du traitement en précisant la phase de l'essai clinique le cas échéant

2.2.1- Une représentation positive malgré une connaissance limitée des TC-I

La plupart des patients interrogés n'avaient jamais entendu parler des TC-I avant qu'elles ne leur soient proposées. Ils ont par ailleurs déclaré *“ne pas savoir grand-chose”* ou *“connaître peu de chose”* par rapport à ces traitements. Certains patients utilisaient même parfois les termes *“nouvelle chimiothérapie”* ou *“chimiothérapie ciblée”* pour les désigner.

Concernant leur compréhension du mécanisme d'action de ces traitements, les patients sous thérapie ciblée ont tenté d'expliquer l'approche qui les caractérisait en donnant des définitions approximatives du terme "ciblée" :

“On m'a expliqué que c'était un traitement qui cible de manière un peu plus... comment dirais-je ? plus parfaite, les tumeurs cancéreuses.” (P9, H, 60 ans, cancer colorectal métastatique, thérapie ciblée, phase I)

Quant à l'immunothérapie, l'accent était mis sur le fait qu'il s'agissait de leur propre corps qui allait combattre le cancer sous l'effet du traitement :

“Le principe c'est que le corps, on relance la machine, le corps va se défendre lui-même et de le remettre... je ne sais pas comment dire ça... de le remettre dans une dynamique un peu positive où c'est lui qui se défend contre la maladie.” (P16, H, 56 ans, cancer colorectal métastatique, immunothérapie + chimiothérapie, phase I)

Par ailleurs, les discussions autour de leurs connaissances vis-à-vis de leur traitement par TC-I étaient principalement centrées sur leur vécu et leur expérience personnelle avec ces traitements, en particulier les effets secondaires ressentis. Ainsi, la majorité des patients ont déclaré bien tolérer les TC-I en concluant qu'elles n'affectaient pas significativement leur qualité de vie. Certains patients les ont également comparées à la chimiothérapie :

“Ça n'a rien à voir. Avec la chimio, j'ai tout eu, la constipation, la diarrhée, des... Je vous dis j'ai tout eu, ma femme me levait, me faisait la toilette, m'emmenait aux toilettes, je ne pouvais plus me mettre debout, hein, du tout. J'ai perdu tous mes muscles. Et là, c'est long mais ça revient doucement. Là maintenant, je vais au fond de mon jardin, je vais cueillir des tomates alors qu'avant c'était impossible, impossible ! Et puis ça n'a rien à voir.” (P13, H, 74 ans, cancer de l'estomac métastatique, thérapie ciblée + immunothérapie, phase II).

En plus d'être perçus comme des traitements *“moins invasifs”*, *“moins forts”*, *“moins lourds”* ou *“plus légers”* en termes d'effets indésirables par rapport à la chimiothérapie, certains

patients ont évoqué l'image positive véhiculée par les médias et les expériences positives partagées par d'autres patients concernant l'efficacité de ces traitements.

Les patients recevant des traitements expérimentaux dans le cadre d'essais cliniques associaient davantage les TC-I à la notion de nouveauté (nouvelle thérapie ou nouveau protocole) que ceux qui recevaient leur traitement dans le cadre du soin.

Par ailleurs, le fait d'avoir été sélectionnés pour ces traitements selon des critères strictes les amenait à percevoir le fait de pouvoir bénéficier du traitement comme une chance :

“Il fallait que je rentre dans toutes les cases qu'il y avait à cocher. L'oncologue m'a dit qu'ils avaient un questionnaire et qu'il faut que toutes les cases soient cochées. S'il y a une case qui n'est pas cochée, c'est pas possible... Je ne sais pas si les autres disent pareils mais j'ai un peu de chance.” (P13, H, 74 ans, cancer de l'estomac métastatique, thérapie ciblée + immunothérapie, phase II).

2.2.2-Les freins à la compréhension des TC-I par les patients

Les patients ont identifié plusieurs obstacles à la communication avec leur oncologue autour de leur traitement, expliquant ainsi leurs difficultés à appréhender pleinement certains aspects relatifs aux TC-I.

Des conditions (spatiales et temporelles) délétères de transmission d'informations concernant leur traitement

Certains patients ont déclaré que le lieu dans lequel la transmission d'informations concernant leur traitement avait été faite n'avait pas favorisé l'échange autour du traitement :

“Ça aurait été mieux dans le cabinet du docteur peut-être plutôt que dans la chambre... parce que quand il y a quelqu'un à côté on n'est pas tranquille, on n'est pas libre de poser des questions non plus.” (P18, F, 58 ans, cancer colorectal métastatique, thérapie ciblée + chimiothérapie).

Les patients étaient également sensibles au moment où les informations autour de leur traitement leur étaient communiquées. Ainsi, certains patients ont souligné qu'ils étaient dans l'incapacité de suivre, retenir ou réagir à ces informations lorsqu'elles étaient fournies après l'annonce de mauvaises nouvelles qu'il fallait d'abord assimiler. Le temps consacré à la communication de ces informations était également jugé insuffisant par certains patients.

Une information médicale laconique, complexe et incertaine

Certains patients ont évoqué le manque ou le caractère succinct des explications fournies par leur oncologue concernant leur traitement. Ce manque d'explications concernait surtout le mécanisme d'action du traitement et l'enchaînement des lignes de traitement :

“La cure est moins longue et quand je rentre à la maison, j'ai pas d'autres effets secondaires. Je trouve donc que c'est un traitement, je ne dirais pas de meilleure qualité, mais je ne sais pas si en première intention on aurait pu le mettre pour que... On nous explique pas grand chose, vous savez ?” (P11, H, 71 ans, cancer de l'estomac, immunothérapie)

La complexité du vocabulaire médical constituait également une barrière à la compréhension et à la mémorisation des informations concernant leur traitement, tout comme les notes d'information qui leur paraissaient longues et complexes. Certains patients recevant des traitements expérimentaux se tournaient ainsi vers l'auto-information sans résultat :

“J'ai cherché vite fait sur internet, mais non, là c'est un médicament qui n'est pas vraiment connu, qui n'est pas vendu comme ça donc il n'y a aucune information là-dessus” (P17, H, 42 ans, cancer de l'estomac, métastatique, thérapie ciblée + chimiothérapie, phase III).

Par ailleurs, certains patients se sentaient illégitimes à poser des questions à leur oncologue sur leur traitement car ils redoutaient de ne pas comprendre les réponses ou de ne pas pouvoir évaluer la pertinence des informations reçues, le domaine médical n'étant pas leur domaine d'expertise :

“Je n'avais pas spécialement de questions avant de commencer le traitement. Je pense que j'ai l'honnêteté intellectuelle de savoir que je ne peux pas tout comprendre. Je n'ai pas suivi d'études de médecine, je n'ai pas envie de me mettre dedans. Je suis désolée. Déjà que je subis, je n'ai pas envie non plus de contrôler ça (...) enfin pas de contrôler mais de savoir.” (P6, F, 53 ans, cancer du canal anal, immunothérapie + chimiothérapie, phase II)

Finalement, l'échange autour de certains aspects relatifs au traitement comme son efficacité pouvait être entravé pour certains patients par la manière dont leur oncologue communiquait l'incertitude associée :

“Est-ce qu’on me donne vraiment le meilleur traitement ? (...) Non, je ne leur pose pas la question parce qu’ils vont me répondre que c’est de la recherche, ils vont me dire qu’ils ne sont pas devins, qu’ils ne savent pas comment je vais réagir (...) on a des réponses vachement évasives. Ils m’ont déjà répondu ça.” (P8, F, 65 ans, cancer colorectal métastatique, immunothérapie + chimiothérapie, phase I)

2.2.3- Une minoration et une mise à distance de l’incertitude

Les patients étaient relativement conscients de l’incertitude inhérente à l’efficacité et à la tolérance d’un traitement au niveau individuel, ainsi que de celle liée aux connaissances de leur oncologue. Certains l’acceptaient comme une réalité incontournable :

“S’il (l’oncologue) ne sait pas, il ne sait pas ! La médecine, la science, elle est ce qu’elle est ! On n’a pas les réponses à toutes les questions puisque sinon, on aurait arrêté les recherches (...) je sais qu’il y a des limites en fonction du degré de la maladie, de l’avancement de la maladie et puis voilà. Et puis chaque corps ne réagit pas de la même façon sur les médicaments.” (P11, H, 71 ans, cancer de l’estomac, immunothérapie)

“Je pense dans bien de choses, on ne sait pas tout, c’est comme ça, c’est la vie. Enfin, on est obligé de vivre avec une part d’incertitude.” (P6, F, 53 ans, cancer du canal anal, immunothérapie + chimiothérapie, phase II)

Par ailleurs, la peur du cancer pouvait rendre certains patients moins réticents à l’innovation et plus enclins à accepter l’incertitude liée au manque de recul sur ses effets :

“La vaccination contre le COVID avec le nouveau ARN messager, c’est vrai qu’on a pas de retour là-dessus... c’est vrai que là, j’étais plus réticent. Maintenant, je sais que le COVID, moi je n’ai pas arrêté de travailler, je ne l’ai qu’au bout de plus de 2 ans alors que je n’ai jamais arrêté de travailler avec des heures supp en veux-tu, donc ça ne m’a pas dérangé plus que ça, mais là pour guérir le cancer, là je suis moins réticent aux innovations (...) parce qu’il faut bien guérir le cancer alors que le COVID, ça me faisait pas peur.” (P17, H, 42 ans, cancer de l’estomac, métastatique, thérapie ciblée + chimiothérapie, phase III)

Face à l’incertitude associée au rapport bénéfice-risque des TC-I, les patients déployaient plusieurs mécanismes de coping consistant à mobiliser des ressources tant externes qu’internes.

Ressources externes

Parmi les ressources externes qui leur procuraient une certaine réassurance face à cette incertitude, les patients ont évoqué les RCP, notamment le fait que la proposition de traitement soit le résultat d'une discussion entre plusieurs médecins et non pas la décision d'un seul médecin, ainsi que les retours positifs et l'optimisme de la communauté médicale vis-à-vis de l'efficacité des TC-I.

Le suivi médical rapproché dont ils bénéficiaient notamment en cas de participation à un essai clinique leur procurait également une certaine réassurance face à l'incertitude liée au manque de recul sur les effets des TC-I :

“C'est vrai qu'on est dans l'incertitude mais on est hyper surveillé en plus, on a beaucoup de prises de sang, d'électrocardiogramme... ce qui est quand même aussi de ce côté-là rassurant. Et puis toute l'équipe est hyper disponible si vous avez un souci, vous pouvez les appeler directement, vous avez toujours quelqu'un qui vous répond et ça c'est sécurisant. On ne se retrouve pas tout seul abandonné avec notre traitement.”
(P20, F, 47 ans, cancer colorectal métastatique, immunothérapie, phase I)

Concernant le rôle de l'entourage, certains patients ont évoqué le soutien de leur entourage par le biais de la recherche d'information autour du traitement, notamment lorsqu'il s'agissait d'un traitement expérimental. En revanche, d'autres patients choisissaient de ne pas divulguer la nature expérimentale de leur traitement à leur entourage par crainte d'accentuer l'inquiétude de leurs proches et de s'exposer à des pressions contradictoires à leur choix d'accepter le traitement de leur part en raison de l'incertitude associée aux effets des traitements expérimentaux :

“Je ne leur ai pas dit que c'était expérimental (...) Il est hors de question que je stresse mon entourage encore plus, en leur disant que je prends le truc expérimental. Rien que le mot expérimental, je pense que ça peut entraîner du stress, voilà (...) J'ai peur que les gens me disent “Non, non, mais attends, tu ne vas pas aller là-dedans. Il faut absolument que tu guérisses”. Si j'ai envie de parler du traitement c'est avec un médecin, c'est pas avec des gens de mon entourage qui ne sont pas médecins non plus. Je ne compte pas parler de ce genre de choses avec des personnes qui sont profanes.”
(P6, F, 53 ans, cancer du canal anal, immunothérapie + chimiothérapie, phase II)

Ressources internes

Face à l'incertitude, certains patients développaient des mécanismes de coping orientés vers l'espoir de tirer bénéfice du traitement du fait de sa nouveauté. En effet, cette nouveauté était perçue comme un gage d'efficacité supérieure ou au moins égale par rapport aux traitements existants :

“Si c’est un nouveau produit, c’est qu’il est meilleur que ce qui se fait déjà en standard, sinon il n’existerait pas. La recherche ne ferait pas tant d’efforts pour sortir quelque chose qui est équivalent ou mieux.” (P16, H, 56 ans, cancer colorectal métastatique, immunothérapie + chimiothérapie, phase I)

D'autres patients mobilisaient leur attitude positive et combative, leur détermination à vaincre le cancer ou une notion d'urgence thérapeutique :

“De toute façon, que ça soit la chimio ou ce traitement-là, qu’il y ait plus ou moins d’incertitude, il faut que je le fasse (...) J’ai tout de suite dit oui pour attaquer le plus rapidement possible et puis m’en débarrasser de cette maladie-là... parce que déjà, ça faisait, entre les radios, les examens tout ça, ça faisait bien un mois et demi, deux mois.” (P5, H, 54 ans, cancer colorectal métastatique, double immunothérapie, phase II)

La solidarité et la contribution à la recherche se sont également révélées être un mécanisme d'adaptation face à l'incertitude quant à l'efficacité du traitement par TC-I chez les patients :

“Bon maintenant, ça n’aidera peut-être pas pour moi, mais ça aidera d’autres (...) Moi, je suis, comment dire, content de faire partie de manière anonyme à la recherche, si ça peut contribuer à quelque chose pour la recherche, tant mieux. Maintenant, j’espère être un des bénéficiaires...” (P9, H, 60 ans, cancer colorectal métastatique, thérapie ciblée, phase I)

Finalement, certains patients adoptaient une stratégie d'évitement de l'information face à l'incertitude, préférant ainsi s'en remettre à l'expertise de leur oncologue et suivre ses recommandations plutôt que de chercher à en savoir plus sur leur traitement :

“Moi je veux dire je suis assez... je ne vais pas regarder sur internet, je ne suis pas comme ma femme, ma femme va plutôt regarder tous les trucs. Malheureusement, sur internet, on voit toujours les informations négatives plutôt que les positives. Et donc moi, je ne suis pas du tout curieux à ce niveau-là. Je fais une confiance aveugle aux oncologues, aux services médicaux et j’essaie d’en savoir le moins possible. J’ai pas

envie de plonger là-dedans et d'en regarder des statistiques, et de voir tout ce qui pourrait arriver. Je pars du principe que ça va marcher. Et donc honnêtement, je veux en savoir le moins possible, ça, c'est le problème. Donc ma femme m'accompagne de temps en temps pour les rendez-vous pour justement avoir les informations que j'ai pas envie d'avoir.” (P1, H, 77 ans, cancer de l'œsophage métastatique, immunothérapie + chimiothérapie, phase III)

2.2.4-La confiance : un frein à la décision partagée ?

Selon la plupart des patients, leur rôle dans le processus de décision thérapeutique était limité.

Face à l'incertitude découlant du manque de recul sur les effets des TC-I et à leur sentiment d'illégitimité vis-à-vis de la sphère médicale, ils mobilisaient la notion de confiance envers leur oncologue :

“Il y a plus d'incertitude parce qu'au niveau des effets secondaires il n'y a pas vraiment de recul mais moi j'ai relativement confiance (...) J'ai confiance en ce qu'il peut me proposer.” (P20, F, 47 ans, cancer colorectal métastatique, immunothérapie, phase I)

“Je ne m'en rappelle plus trop de comment ça s'est passé parce que je faisais assez confiance au médecin, donc voilà je me suis laissé un peu emmener !” (P12, H, 72 ans, cancer du foie, immunothérapie + chimiothérapie).

“Je fais confiance à mon médecin (...) elle vient du fait que je pense que le médecin a des données, des paramètres que moi je n'ai pas parce que je suis incompetent en médecine, et qui lui font prendre la décision optimale.” (P16, H, 56 ans, cancer colorectal métastatique, immunothérapie + chimiothérapie, phase I)

2.3-Résumé des résultats principaux

Les principaux résultats de cette enquête peuvent être résumés comme suit :

- Les patients avaient une représentation positive de l'efficacité et de la tolérance des TC-I, associée aux notions de nouveauté et de chance.
- Ils avaient une connaissance limitée et des difficultés à appréhender pleinement certains aspects relatifs aux TC-I en raison des conditions spatiales et temporelles délétères de transmission d'informations, du manque ou du caractère succinct des explications fournies par leur oncologue, de la complexité du vocabulaire médical et de leur sentiment d'illégitimité vis-à-vis de la sphère médicale.
- Ils reconnaissaient l'incertitude liée aux effets des TC-I mais la minoraient.
- Ils mettaient en place diverses stratégies de coping face à l'incertitude.
- Ils percevaient leur rôle dans le processus de décision thérapeutique comme étant limité.

III-Discussion

1-Discussion des résultats de l'enquête réalisée auprès des médecins

Les décisions thérapeutiques sont prises dans un contexte d'incertitude [126]. Cette incertitude impacte les différentes étapes du processus décisionnel, de la réflexion individuelle du médecin à la décision thérapeutique prise dans le cadre du colloque singulier médecin-patient.

Les sources d'incertitude mentionnées par les oncologues dans le cadre de ce travail n'étaient ni nouvelles ni propres aux TC-I. En effet, l'incertitude associée au rapport bénéfice-risque de ces traitements émanait pour certains des lacunes dans les données scientifiques disponibles sur leurs effets et/ou du manque de connaissances expérientielles. Ces deux sources font écho à l'incertitude épistémique identifiée par Fox [127]. D'autres oncologues ont souligné que l'incertitude était inhérente aux effets de tous les traitements, quelle que soit la classe thérapeutique à laquelle ils appartiennent. Cette incertitude peut être qualifiée d'aléatoire car elle découle de la variabilité des réponses individuelles des patients aux traitements et ne peut être réduite par une meilleure connaissance de leurs effets [128].

Notre étude montre également que les oncologues étaient confrontés à plusieurs défis liés à la communication autour des TC-I dont celui d'informer les patients de leur non-éligibilité à ces traitements. Une revue systématique de la littérature portant sur l'impact de la médecine de précision sur la relation médecin-patient en oncologie identifie ce même défi [79]. Expliquer aux patients qu'ils ne sont pas éligibles à ces traitements peut en effet être difficile et engendrer chez les patients un sentiment d'abandon et une perte d'espoir que les médecins pourraient avoir du mal à gérer [79]. Les oncologues de notre étude ont également évoqué la médiatisation de ces traitements, notamment de l'immunothérapie, qui entraînait des attentes élevées vis-à-vis de l'efficacité des TC-I qu'ils tempéraient grâce à la stratégie de modération. L'étude de Hamilton et coll. explorant les expériences de communication des oncologues autour de la médecine de précision dans les mélanomes et les cancers du sein et du poumon confirme nos résultats [99]. Dans cette étude, les oncologues font face à ce même défi de communication ainsi qu'à la déception et la frustration des patients lorsqu'ils tentaient de réajuster leurs attentes [99].

Nos résultats montrent par ailleurs que certains oncologues avaient recours à une stratégie de valorisation dans leur communication autour des TC-I à travers laquelle ils mettaient en avant le coût élevé du traitement. Une enquête par questionnaire réalisée aux États-Unis a montré que les médecins pouvaient avoir des attitudes différentes vis-à-vis du fait d'aborder la question

du coût du traitement anti-cancéreux avec les patients [129]. Alors que la majorité (60 %) des médecins déclare toujours ou fréquemment aborder cette question, 36 % pensent que les médecins ne devraient pas discuter des coûts avec les patients [129]. Par ailleurs, les médecins exerçant dans des centres hospitalo-universitaires sont moins enclins et se sentent moins préparés à entamer ces discussions par rapport aux médecins libéraux ou ceux exerçant dans le milieu privé [129]. Néanmoins, les enjeux de ces discussions avec les patients diffèrent dans le contexte français dans lequel le cancer fait partie de la liste des affections de longue durée, ouvrant ainsi droit à une prise en charge thérapeutique à 100 % par l'assurance maladie.

La plupart des oncologues de notre étude adoptaient une stratégie sélective de communication de l'incertitude. En effet, ils ont déclaré communiquer l'incertitude inhérente aux effets des TC-I plutôt que celle liée à leur manque de connaissances expérientielles parce que la communication de cette dernière pouvait, selon eux, amener les patients à questionner leur expertise professionnelle. Hamilton et coll. mettent également en évidence cette crainte des oncologues d'être perçus comme incompetents par les patients s'ils communiquent l'incertitude dont ils ont conscience [99]. Les oncologues de notre étude ont par ailleurs adopté la stratégie de la réassurance après avoir évoqué l'incertitude liée aux effets des TC-I. Elle consiste à réduire ou contrebalancer l'incertitude après sa communication. Cette stratégie a également été retrouvée comme étant utilisée par les oncologues pour communiquer sur l'incertitude dans le cadre de consultations pour un deuxième avis médical en oncologie [91].

Notre étude se distingue des études retrouvées dans la littérature parce qu'elle s'intéresse de manière spécifique au rapport des oncologues aux TC-I et à l'incertitude associée au rapport bénéfice-risque de ces traitements. Néanmoins, cette étude présente plusieurs limites pouvant restreindre la généralisation des résultats. Tout d'abord, la tendance que pourraient avoir les enquêtés à donner des réponses socialement désirables au détriment de l'expression sincère de leurs opinions et croyances personnelles, représente une limite des entretiens semi-directifs et de l'analyse de discours [130]. De plus, les oncologues interviewés exerçaient dans des centres géographiquement proches, ce qui pourrait limiter la diversité de leurs pratiques en termes de soins et de recherche clinique. Néanmoins, nous avons veillé à ce que notre échantillon soit le plus hétérogène possible en termes d'âge, de genre, de nombre d'années d'expérience et de spécialisation. Par ailleurs, la plupart des oncologues exerçaient dans des centres ayant une activité de recherche importante et un accès relativement facilité aux traitements innovants, ce qui pourrait limiter la prise en compte des différences de perspectives pouvant exister entre ces

oncologues et ceux exerçant dans des centres aux ressources plus limitées. Néanmoins, les groupes coopérateurs en oncologie, notamment en cancérologie digestive, qui développent une recherche clinique académique ont pour objectif de faciliter et de promouvoir la participation à des essais dans l'ensemble des établissements quelle que soit leur taille. Enfin, il est important de noter que cette étude a été menée dans les principaux centres de la région offrant des soins en cancérologie, permettant le recrutement d'oncologues traitant des patients présentant des profils cliniques et socio-économiques diversifiés.

2-Discussion des résultats de l'enquête réalisée auprès des patients

Notre étude met en évidence la connaissance limitée qu'ont les patients des TC-I et identifie la complexité de l'information médicale concernant ces traitements comme un frein à leur compréhension. Une étude qualitative menée en Allemagne montre également une compréhension limitée des patients atteints de cancer de la médecine de précision [131]. Les patients de cette étude déclarent en effet avoir une compréhension générale des principes de base de la médecine de précision, mais trouvent les détails sont complexes à appréhender et non pertinents pour eux. Néanmoins, cette étude explorait la compréhension des patients de la caractérisation moléculaire plutôt que celle des traitements sur lesquels repose la médecine de précision et dont il est question dans notre étude. Par ailleurs, certains patients de notre étude se sentaient illégitimes et estimaient ne pas avoir l'expertise nécessaire pour s'approprier et évaluer les informations médicales relatives à leur traitement. Nos résultats font ainsi écho à ceux d'une étude qualitative menée auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein au Canada [132]. La réflexion de ces patientes sur leur (in)capacité à manier l'information médicale émerge en effet des entretiens. En effet, la plupart des patientes de cette étude rejettent l'idée de pouvoir ou de devoir acquérir une certaine expertise concernant leur traitement.

Les connaissances des patients de notre étude vis-à-vis de leur traitement par TC-I étaient principalement centrées sur leur expérience, notamment de leurs effets indésirables. Ainsi, la majorité a déclaré bien tolérer ces traitements en concluant qu'ils n'affectaient pas significativement leur qualité de vie, surtout par rapport à la chimiothérapie. Dans l'étude de Ala-Leppilampi et coll. sur l'expérience des patients traités par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, les patients rapportent des profils d'effets secondaires et un impact sur leur qualité de vie variable [98]. Néanmoins, ils considèrent, comme les patients de notre étude, que les effets secondaires de ces traitements sont de loin moins graves que ceux d'autres traitements comme la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Par ailleurs, notre étude montre que les patients percevaient leur sélection pour des essais cliniques portant sur les TC-I comme une chance. L'étude de Ala-Leppilampi et coll. confirme également nos résultats. En effet, les patients de cette étude déclarent également se sentir chanceux du fait d'avoir accès à l'immunothérapie et/ou d'être éligibles pour un essai clinique [98].

Concernant l'attitude des patients vis-à-vis de l'incertitude liée au rapport bénéfice-risque des TC-I, notre étude montre que les patients déployaient plusieurs stratégies d'adaptation qui leur

permettaient de minimiser ou de se mettre à distance de cette incertitude. Plusieurs études mettent également en évidence, de manière non spécifique aux TC-I, certaines de ces stratégies telles que l'évitement de l'information et la délégation de la décision thérapeutique au médecin [133,134], ainsi que le maintien de l'espoir et de l'optimisme [135]. Les patients de notre étude évoquent également la réassurance que procure l'avis de la RCP. Ces résultats sont confirmés par une analyse des RCP réalisée en 2012 au centre hospitalier de Tours en France qui indique que 80 % des patients estiment la décision rendue par la RCP comme rassurante [136]. La solidarité et la contribution à la recherche sont une autre stratégie d'adaptation mobilisée par les patients de notre étude face à l'incertitude quant à l'efficacité des TC-I lorsqu'elles sont prescrites dans le cadre d'essais cliniques. Perry coll. montrent que la solidarité constitue l'une des motivations des patients atteints d'un cancer colorectal à participer à un essai clinique de médecine de précision [80]. La solidarité dans un contexte médical suppose une identification avec des patients ayant la même maladie, favorisant ainsi une volonté de les aider. Elle peut également s'ancrer dans un principe de réciprocité sociale, selon lequel les patients ressentent une obligation morale de contribuer à leur tour à la recherche et aux avancées thérapeutiques comme l'ont fait d'autres patients avant eux [80]. Ala-Leppilampi et coll. montrent par ailleurs que les patients traités par immunothérapie sont fiers de contribuer aux avancées thérapeutiques dont pourraient bénéficier d'autres patients dans le futur [98].

Enfin, l'incertitude et le sentiment d'illégitimité des patients de notre étude renforçaient leur confiance envers leur oncologue. Pichler et coll. montrent également que les patients mobilisent cette notion de confiance face à leur incompréhension de l'information médicale et à l'incertitude autour du bénéfice au niveau individuel [131]. Cette confiance agit par ailleurs comme un mécanisme de coping qui rassure les patients face à ces difficultés [131]. Shenolikar et coll. montrent en effet que la vulnérabilité du patient pourrait renforcer sa confiance envers son médecin [137].

Peu d'études qualitatives se sont intéressées aux représentations et les attitudes des patients vis-à-vis des TC-I et de l'incertitude associée à leur rapport bénéfice-risque. Ce travail permet ainsi de compléter le corpus des connaissances dans ce contexte précis. Notre étude présente néanmoins certaines limites qui rendent difficile la généralisation des résultats. Tout d'abord, comme dans l'enquête réalisée auprès des oncologues, nous sommes confrontés au biais de désirabilité sociale. Ce biais est toutefois contrebalancé par l'hétérogénéité de notre échantillon. Par ailleurs, étant donné qu'il s'agit d'une étude qualitative exploratoire, nous avons interprété

en partie nos résultats en fonction des différentes caractéristiques démographiques, socio-économiques et cliniques des patients. Nous n'avons cependant pas pu effectuer de mesure, via une approche fréquentiste, des écarts entre les différents sous-groupes de notre population de patients. Par conséquent, il serait pertinent d'évaluer ces différences dans des recherches futures. Enfin, nous n'avons interrogé que des patients ayant accepté de recevoir un traitement par TC-I. Les patients ayant refusé ces traitements pourraient avoir des représentations et des attitudes différentes vis-à-vis de ces traitements et de l'incertitude associée à leur rapport bénéfice-risque qu'il serait également intéressant d'explorer.

3-Conclusion générale et perspectives

Ce travail permet de rapporter pour la première fois le point de vue des patients et des oncologues en France concernant les TC-I et l'incertitude associée à leur rapport bénéfice-risque en cancérologie digestive. Nos résultats montrent que ces traitements et l'incertitude associée complexifient davantage l'information et la communication médecin-patient nécessaires au processus partagé de décision. En effet, la complexité de l'information médicale souvent teintée d'incertitude et les attentes élevées des patients vis-à-vis de ces traitements, couplées au temps disponible limité des oncologues, creusent davantage le déséquilibre existant entre les connaissances des patients face à celle des oncologues. Par ailleurs, les patients déclarent avoir des difficultés à appréhender pleinement certains aspects relatifs aux TC-I et se sentir illégitimes vis-à-vis de la sphère médicale. Dans ce contexte, assurer l'autonomie du patient est loin d'être trivial [138]. Plusieurs auteurs soulèvent ainsi la question de la possibilité même que les patients puissent agir de manière autonome sans avoir compris l'information médicale, notamment lorsque cette information comporte un haut degré d'incertitude [79,138,139]. Par ailleurs, les patients ne sont pas égaux face aux difficultés pour repérer, comprendre, évaluer et utiliser les informations en santé. En effet, une enquête sur la littératie en santé des adultes en France montre qu'un niveau moins élevé de littératie en santé est associé à un statut social perçu défavorable, des difficultés financières et des problèmes de santé chroniques [140].

Ainsi, notre travail de thèse met en évidence la nécessité de rendre les informations concernant les traitements plus accessibles aux patients. Cela nous amène à nous interroger sur l'importance d'une formation (continue), destinée tant aux futurs oncologues qu'à ceux déjà en exercice, afin de développer/renforcer leurs compétences en communication, tout en prenant en compte les attentes des patients ainsi que leur niveau de littératie en santé. Cette thèse souligne également le besoin d'améliorer ce niveau de littératie, et par conséquent, la capacité des patients à se procurer et utiliser les informations disponibles (communiquées par le médecin ou accessibles *via* différents médias), afin de faciliter leur compréhension des enjeux notamment en termes de balance bénéfice-risque et l'incertitude qui y est associée. Agir sur le niveau de littératie en santé constitue, *in fine*, un levier potentiel à explorer pour progresser vers une autonomie dans la décision.

Bibliographie

1. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics [Internet]. New York: Oxford University Press; 1979 [cité 16 sept 2024]. 314 p. Disponible sur: <http://www.gbv.de/dms/bowker/toc/9780195024876.pdf>
2. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (1). 2002-303 mars 4, 2002.
3. Rude-Antoine E. Cancer, vulnérabilité et autonomie. Cah Justice. 2019;4(4):595-605.
4. Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, et al. Health literacy and public health: A systematic review and integration of definitions and models. BMC Public Health. 25 janv 2012;12(1):80.
5. Reyna VF, Nelson WL, Han PK, Pignone MP. Decision Making and Cancer. Am Psychol. 2015;70(2):105-18.
6. Cancer [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
7. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. Cancer. 15 août 2021;127(16):3029-30.
8. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63.
9. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
10. À propos de notre système digestif [Internet]. Canadian Digestive Health Foundation. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://cdhf.ca/fr/digestive-conditions/about-our-digestive-system/>
11. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. Gastroenterology. 1 juill 2020;159(1):335-349.e15.
12. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>; 2018.
13. Cancer Today [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/today/>

14. Jackson SS, Marks MA, Katki HA, Cook MB, Hyun N, Freedman ND, et al. Sex disparities in the incidence of 21 cancer types: Quantification of the contribution of risk factors. *Cancer*. 1 oct 2022;128(19):3531-40.
15. Panorama des cancers en France - édition 2023 - Ref : PANOKFR2023B [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>
16. American Joint Committee on Cancer [Internet]. ACS. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/>
17. Liver Cancer Stages - NCI [Internet]. 2022 [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/types/liver/what-is-liver-cancer/stages>
18. BCLC staging system and the Child-Pugh system [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/liver-cancer/stages/bclc-staging-system-child-pugh-system>
19. Feng H, Li H, Chen M, Zhang T, Zhou Y, Xu Y, et al. Editorial: New insights into molecular mechanisms and targeted therapy for gastrointestinal tumors. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 28 sept 2023 [cité 16 sept 2024];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2023.1289530/full>
20. Qu'est-ce que la radiothérapie ? - Traitements [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie>
21. TNCD | SNFGE [Internet]. 2024 [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/tncd>
22. Wilkinson AN, Sumar N. Principes de base de la chimiothérapie à l'intention des médecins de famille. *Can Fam Physician*. janv 2022;68(1):e5-9.
23. Qu'est-ce que la médecine de précision ? - La médecine de précision [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-medecine-de-precision/Qu-est-ce-que-la-medecine-de-precision>
24. Dahiya DS, Kichloo A, Singh J, Albosta M, Lekkala M. Current immunotherapy in gastrointestinal malignancies A Review. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. mars 2021;69(3):689-96.
25. Lamoril J, Ameziane N, Deybach JC, Bouizegarène P, Bogard M. Les techniques de séquençage de l'ADN : une révolution en marche. Première partie. *Immuno-Anal Biol Spéc*. oct 2008;23(5):260-79.
26. Sarhadi VK, Armengol G. Molecular Biomarkers in Cancer. *Biomolécules*. août 2022;12(8):1021.

27. Médecine de précision : les thérapies ciblées - Les thérapies ciblées [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Medecine-de-precision-les-therapies-ciblees>
28. Nuffield Council on Bioethics. Emerging biotechnologies: technology, choice and the public good. London : NCB, 2012 : 236 p.
29. Bateman S. Médecine personnalisée - Un concept flou, des pratiques diversifiées. médecine/sciences. 1 nov 2014;30:8-13.
30. Aronson JK, Ferner RE, Hughes DA. Defining rewardable innovation in drug therapy. Nat Rev Drug Discov. 30 mars 2012;11(4):253-4.
31. Ferner RE, Hughes DA, Aronson JK. NICE and new: appraising innovation. BMJ. 5 janv 2010;340:b5493.
32. Targeted Therapy for Cancer - NCI [Internet]. 2014 [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>
33. Boilève A, Ducreux M. Thérapie ciblée en cancérologie digestive [Internet]. EM-Consulte. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1633250/therapie-ciblee-en-cancerologie-digestive>
34. Sorting Through the Confusion of Biologic Drug Names [Internet]. Medscape. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.medscape.com/viewarticle/867446>
35. C. Huynh J, Schwab E, Ji J, Kim E, Joseph A, Hendifar A, et al. Recent Advances in Targeted Therapies for Advanced Gastrointestinal Malignancies. Cancers. 6 mai 2020;12(5):1168.
36. Les essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante/>
37. Actualité - Réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments : renforcer l'accès aux traitements innovants pour les patients en impasse thérapeutique [Internet]. ANSM. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/reforme-de-lacces-derogatoire-aux-medicaments-renforcer-lacces-aux-traitements-innovants-pour-les-patients-en-impasse-therapeutique>
38. Besle S, Schultz É. Utiliser la recherche pour soigner le cancer : l'innovation biomédicale localisée. Rev Fr Sociol. 2020;61(3):405-33.
39. Baszanger I. One more chemo or one too many? Defining the limits of treatment and innovation in medical oncology. Soc Sci Med 1982. sept 2012;75(5):864-72.
40. Bilan de l'activité des Centres labellisés INCa de phase précoce (CLIP²) 2010-2012 - Ref : BILCLIPP14 [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Bilan-de-l-activite-des-Centres-labellises-INCa-de-phase-precoce-CLIP2-2010-2012>

41. Roustit M, Demarcq O, Laporte S, Barthélémy P, Chassany O, Cucherat M, et al. Les essais plateformes. *Therapie*. 2023;78(1):19-28.
42. Accès aux nouveaux traitements - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Acces-aux-nouveaux-traitements>
43. Bedard PL, Hyman DM, Davids MS, Siu LL. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *Lancet Lond Engl*. 28 mars 2020;395(10229):1078-88.
44. Zahavi D, Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies Basel Switz*. 20 juill 2020;9(3):34.
45. Shuel SL. Therapies ciblées contre le cancer: Perles cliniques à l'intention des soins primaires. *Can Fam Physician Med Fam Can*. juill 2022;68(7):e199-203.
46. Ventola CL. Cancer Immunotherapy, Part 2: Efficacy, Safety, and Other Clinical Considerations. *Pharm Ther*. juill 2017;42(7):452-63.
47. Guchet X. De la médecine personnalisée à l'exposomique. *Environnement et santé à l'ère des big data. Multitudes*. 8 juill 2019;75(2):72-80.
48. Darrason M, Zelek L. 6. La médecine personnalisée en cancérologie : vers une complexification des stratégies thérapeutiques ? In: *Le cancer : un regard sociologique* [Internet]. Paris: La Découverte; 2018 [cité 23 avr 2024]. p. 87-104. (Recherches). Disponible sur: <https://www.cairn.info/le-cancer-un-regard-sociologique--9782707195784-p-87.htm>
49. Glatzer M, Panje CM, Sirén C, Cihoric N, Putora PM. Decision Making Criteria in Oncology. *Oncology*. 2020;98(6):370-8.
50. Auroy L, Besle S, Schultz É. Regulating the Therapeutic Relevance of Early Phase Clinical Trials in Oncology. *Rev Francaise Aff Soc*. 1 déc 2019;(3):53-70.
51. Besle S, Vallier E, Boaventura Bomfim D, Charton E, Fayet Y. Médecine de précision et inégalités sociales d'accès aux essais précoces en cancérologie. *Rev Fr Aff Soc*. nov 2021;(3):139-58.
52. Weinberg A, Team C. The EDICT Project: Policy Recommendations to Eliminate Disparities in Clinical Trials. 2008.
53. Ford E, Jenkins V, Fallowfield L, Stuart N, Farewell D, Farewell V. Clinicians' attitudes towards clinical trials of cancer therapy. *Br J Cancer*. 10 mai 2011;104(10):1535-43.
54. Klabunde CN, Keating NL, Potosky AL, Ambs A, He Y, Hornbrook MC, et al. A Population-Based Assessment of Specialty Physician Involvement in Cancer Clinical Trials. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2 mars 2011;103(5):384-97.
55. Joffe S, Weeks JC. Views of American oncologists about the purposes of clinical trials. *J Natl Cancer Inst*. 18 déc 2002;94(24):1847-53.

56. La démarche médicale en médecine générale. Une réflexion théorique pour des applications pratiques [Internet]. Société française de médecine Générale. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: https://www.sfmge.org/data/generateur/generateur_home/3/fichier_demarche-medicale-en-mgd28c9.pdf
57. Loretto A. Les logiques sociales de la décision médicale. Étude des critères de prescription médicale en cancérologie des voies aérodigestives supérieures. *Sci Soc Santé*. 2019;37(4):37-62.
58. Gay B, Beaulieu MD. La médecine basée sur les données probantes ou médecine fondée sur des niveaux de preuve : de la pratique à l'enseignement. <http://dx.doi.org/101051/pmed:2004025>. 1 août 2004;5.
59. Castel P. La gestion de l'incertitude médicale : approche collective et contrôle latéral en cancérologie. *Sci Soc Santé*. 2008;26(1):9-32.
60. Réunion de concertation pluridisciplinaire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806878/fr/reunion-de-concertation-pluridisciplinaire
61. Le Plan cancer 2003-2007 - Les Plans cancer [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2003-2007>
62. Orgerie MB, Duchange N, Pélicier N, Chapet S, Dorval É, Rosset P, et al. La réunion de concertation pluridisciplinaire : quelle place dans la décision médicale en cancérologie ? *Bull Cancer (Paris)*. 1 févr 2010;97(2):255-64.
63. Yvonnet S. Une analyse de la prise de décision médicale lors des réunions de concertations pluridisciplinaires. *Bull Cancer (Paris)*. 1 mars 2022;109(3):346-57.
64. Dispositif d'annonce - Parcours de soins des patients [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Dispositif-d-annonce>
65. Emanuel EJ, Emanuel LL. Four models of the physician-patient relationship. *JAMA*. 22 avr 1992;267(16):2221-6.
66. Marty S, Stiegler B, Robert G, Colombani F, Ravaud A, Haaser T. La décision partagée en cancérologie, entre émancipation et domination de la personne malade. *Éthique Santé*. 1 juin 2020;17(2):82-8.
67. Patient et professionnels de santé : décider ensemble [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1671523/fr/patient-et-professionnels-de-sante-decider-ensemble
68. Coulter A, Parsons S, Askham J. Where are the Patients in Decision-Making About Their Own Care? WHO 2008 WHO Behalf Eur Obs Health Syst Policies 2008. 1 janv 2008;

69. Moumjid N, Protière C, Morelle M, Brémond A, Nagy-Mignotte H, Faure C, et al. La prise de décision partagée dans la rencontre médecin-patient : évolution récente et état des lieux dans le cancer du sein en France. *J Gest Déconomie Médicales*. 1 janv 2009;27:134.
70. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 13 janv 1996;312(7023):71-2.
71. Sackett D, Richardson W, Rosenberg W, Haynes bhaynes@mcmaster. ca. Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM. *Evidence-Based Medicine*. Churchill Livingstone. 1 janv 2005;2.
72. Golay A, Hochberg G, Mosnier-Pudar H. La décision médicale partagée. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 juin 2019;13:339-43.
73. Stacey D, Légaré F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 avr 2017;4(4):CD001431.
74. Shay LA, Lafata JE. Where is the evidence? A systematic review of shared decision making and patient outcomes. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. janv 2015;35(1):114-31.
75. Duric VM, Butow PN, Sharpe L, Boyle F, Beith J, Wilcken NRC, et al. Psychosocial factors and patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Psychooncology*. janv 2007;16(1):48-59.
76. González JM, Ogale S, Morlock R, Posner J, Hauber B, Sommer N, et al. Patient and physician preferences for anticancer drugs for the treatment of metastatic colorectal cancer: a discrete-choice experiment. *Cancer Manag Res*. 27 avr 2017;9:149-58.
77. Wong XY, Lim AQJ, Shen Q, Chia JWK, Chew MH, Tan WS, et al. Patient preferences and predicted relative uptake for targeted therapies in metastatic colorectal cancer: a discrete choice experiment. *Curr Med Res Opin*. oct 2020;36(10):1677-86.
78. Marchiano EJ, Birkeland AC, Swiecicki PL, Spector-Bagdady K, Shuman AG. Revisiting Expectations in an Era of Precision Oncology. *The Oncologist*. 1 mars 2018;23(3):386-8.
79. Grauman Å, Ancillotti M, Veldwijk J, Mascalzoni D. Precision cancer medicine and the doctor-patient relationship: a systematic review and narrative synthesis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 14 déc 2023;23(1):286.
80. Perry J, Wöhlke S, Heßling AC, Schicktanz S. Why take part in personalised cancer research? Patients' genetic misconception, genetic responsibility and incomprehension of stratification-an empirical-ethical examination. *Eur J Cancer Care (Engl)*. sept 2017;26(5).
81. Sarradon-Eck A, Pellegrini I. Le traitement adjuvant du cancer du sein par tamoxifène. Entre risques et bénéfices thérapeutiques. *Sci Soc Santé*. 15 nov 2012;30(1):47-71.

82. Kowal M, Douglas F, Jayne D, Meads D. Patient choice in colorectal cancer treatment – A systematic review and narrative synthesis of attribute-based stated preference studies. *Colorectal Dis.* nov 2022;24(11):1295-307.
83. Han PKJ, Klein WMP, Arora NK. Varieties of uncertainty in health care: a conceptual taxonomy. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak.* 2011;31(6):828-38.
84. Fox RC. *L'incertitude médicale.* Paris: L'Harmattan; 1988. p. 80.
85. Sheridan DJ, Julian DG. Achievements and Limitations of Evidence-Based Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 12 juill 2016;68(2):204-13.
86. Giroux É. Médecine de précision et Evidence-Based Medicine : quelle articulation ? *Lato Sensu Rev Société Philos Sci [Internet].* 2017 [cité 16 sept 2024];4(2). Disponible sur: <https://ojs.uclouvain.be/index.php/latosensu/article/view/3353>
87. La médecine de précision en oncologie : challenges, enjeux et nouveaux paradigmes - EM consulte [Internet]. [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1276767/la-medecine-de-precision-en-oncologie%C2%A0-challenges->
88. Hillen MA, Gutheil CM, Strout TD, Smets EMA, Han PKJ. Tolerance of uncertainty: Conceptual analysis, integrative model, and implications for healthcare. *Soc Sci Med* 1982. mai 2017;180:62-75.
89. Mishel MH. Uncertainty in illness. *Image-- J Nurs Scholarsh.* 1988;20(4):225-32.
90. Ghodraty Jabloo V, Alibhai SMH, Fitch M, Tourangeau AE, Ayala AP, Puts MTE. Antecedents and Outcomes of Uncertainty in Older Adults With Cancer: A Scoping Review of the Literature. *Oncol Nurs Forum.* 1 juill 2017;44(4):E152-67.
91. van Someren JL, Lehmann V, Stouthard JM, Stiggelbout AM, Smets EMA, Hillen MA. Oncologists' Communication About Uncertain Information in Second Opinion Consultations: A Focused Qualitative Analysis. *Front Psychol.* 2021;12:635422.
92. Simpkin AL, Armstrong KA. Communicating Uncertainty: a Narrative Review and Framework for Future Research. *J Gen Intern Med.* nov 2019;34(11):2586-91.
93. Portnoy DB, Han PKJ, Ferrer RA, Klein WMP, Clauser SB. Physicians' attitudes about communicating and managing scientific uncertainty differ by perceived ambiguity aversion of their patients. *Health Expect Int J Public Particip Health Care Health Policy.* déc 2013;16(4):362-72.
94. Fagerlin A, Zikmund-Fisher BJ, Ubel PA. Helping patients decide: ten steps to better risk communication. *J Natl Cancer Inst.* 5 oct 2011;103(19):1436-43.
95. Portnoy DB, Roter D, Erby LH. The role of numeracy on client knowledge in BRCA genetic counseling. *Patient Educ Couns.* oct 2010;81(1):131-6.

96. Reyna V, Brainerd C. The importance of mathematics in health and human judgment: Numeracy, risk communication, and medical decision making. *Learn Individ Differ.* 1 avr 2007;17:147-59.
97. Epstein RM, Hadee T, Carroll J, Meldrum SC, Lardner J, Shields CG. « Could this be something serious? » Reassurance, uncertainty, and empathy in response to patients' expressions of worry. *J Gen Intern Med.* déc 2007;22(12):1731-9.
98. Ala-Leppilampi K, Baker NA, McKillop C, Butler MO, Siu LL, Spreafico A, et al. Cancer patients' experiences with immune checkpoint modulators: A qualitative study. *Cancer Med.* mai 2020;9(9):3015-22.
99. Hamilton JG, Banerjee SC, Carlsson SV, Vera J, Lynch KA, Sar-Graycar L, et al. Clinician perspectives on communication and implementation challenges in precision oncology. *Pers Med.* sept 2021;18(6):559-72.
100. Green J, Thorogood N. *Qualitative Methods for Health Research.* SAGE. 1 janv 2004;9:177-80.
101. Imbert G. L'entretien semi-directif : à la frontière de la santé publique et de l'anthropologie. *Rech Soins Infirm.* 1 sept 2010;102:23.
102. Roethlisberger F. J., & Dickson D. *Management and the worker.* Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1943.
103. Blanchet A, Gotman A. *L'entretien.* 2e édition refondue. Paris: Armand Colin; 2007. p. 24.
104. Blanchet A, Gotman A. *L'enquête et ses méthodes: L'entretien.* Nathan; 1992. p. 25, 40.
105. Watier P. *Le Savoir sociologique.* Desclée de Brouwer; 2000. 199 p.
106. Berthier N. *Les techniques d'enquête en sciences sociales: Méthodes et exercices corrigés.* 4e édition. Paris: Armand Colin; 2010. p. 78.
107. Combessie JC. *La méthode en sociologie* [Internet]. La Découverte; 2007 [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://shs.cairn.info/la-methode-en-sociologie--9782707152411?lang=fr>
108. Sifer-Riviere L. *Enquêter par entretien: se saisir du discours et de l'expérience des personnes.* In 2016. p. 81-96.
109. Creswell JW, Clark VLP. *Designing and Conducting Mixed Methods Research.* SAGE; 2011. 489 p.
110. Bernard HR. *Research methods in anthropology: qualitative and quantitative approaches.* 3rd ed. Walnut Creek: AltaMira Press; 2002. 752 p.

111. Spradley JP. The ethnographic interview [Internet]. New York : Holt, Rinehart and Winston; 1979 [cité 16 sept 2024]. 260 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/ethnographicinte0000spra>
112. Sauvayre R. Les méthodes de l'entretien en sciences sociales [Internet]. Dunod; 2013 [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://shs.cairn.info/les-methodes-de-l-entretien-en-sciences-sociales--9782100579709?lang=fr>
113. Sawadogo HP. Saturation, triangulation et catégorisation des données collectées. [cité 16 sept 2024]; Disponible sur: <https://scienceetbiencommun.pressbooks.pub/projetthese/chapter/lanalyse-des-donnees-et-la-triangulation-attribue/>
114. La recherche contre le cancer - Centre Georges-François Leclerc - Dijon [Internet]. CGFL. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.cgfl.fr/la-recherche/>
115. Thompson SK. Sampling. 2e édition. John Wiley & Sons Inc; 2002. 400 p.
116. Balard F, Kivits J, Schrecker C, Voléry I. L'analyse qualitative en santé. In: Les recherches qualitatives en santé [Internet]. Armand Colin; 2016 [cité 16 sept 2024]. p. 167-85. Disponible sur: <https://stm.cairn.info/les-recherches-qualitatives-en-sante--9782200611897-page-167?lang=fr&tab=texte-integral>
117. Bardin L. L'analyse de contenu. Presses universitaires de France; 1977. p. 43.
118. Boyatzis R. Transforming Qualitative Information: Thematic Analysis and Code Development. 1 janv 1998;
119. Moscovici S. La Psychanalyse, son image et son public. 2e éd. édition. Presses universitaires de France; 1976. 506 p.
120. Negura L. L'analyse de contenu dans l'étude des représentations sociales. Sociologies [Internet]. 22 oct 2006 [cité 16 sept 2024]; Disponible sur: <https://journals.openedition.org/sociologies/993>
121. Thomas DR. A General Inductive Approach for Analyzing Qualitative Evaluation Data. Am J Eval. 1 juin 2006;27(2):237-46.
122. Strauss A, Corbin JM. Basics of Qualitative Research: Techniques and Procedures for Developing Grounded Theory. SAGE Publications; 1998. 342 p.
123. Strauss A, Corbin JM. Basics of qualitative research: Grounded theory procedures and techniques. Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications, Inc; 1990. p. 61, 96.
124. Ghiglione R, Matalon B. Les enquêtes sociologiques : théories et pratique. Paris: Armand Colin; 1978. 301 p.
125. Flick U. Triangulation Revisited: Strategy of Validation or Alternative? J Theory Soc Behav. 1992;22(2):175-97.
126. Abecassis P. Incertitude médicale et processus de décision. 31 août 2022;

127. Fox R. *Experiment Perilous: Physicians and Patients Facing the Unknown*. Glencoe, Illinois: The Free Press; 1959.
128. Goodman SN. Probability at the bedside: the knowing of chances or the chances of knowing? *Ann Intern Med*. 6 avr 1999;130(7):604-6.
129. Altomare I, Irwin B, Zafar SY, Houck K, Maloney B, Greenup R, et al. Physician Experience and Attitudes Toward Addressing the Cost of Cancer Care. *J Oncol Pract*. mars 2016;12(3):e281-288, 247-8.
130. Goffman E. *Interaction Ritual - Essays on Face-to-Face Behavior*. 1st Pantheon Books e edition. Pantheon; 1982. 288 p.
131. Pichler T, Rohrmoser A, Letsch A, Westphalen CB, Keilholz U, Heinemann V, et al. Information, communication, and cancer patients' trust in the physician: what challenges do we have to face in an era of precision cancer medicine? *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. avr 2021;29(4):2171-8.
132. Sinding C, Hudak P, Wiernikowski J, Aronson J, Miller P, Gould J, et al. « I like to be an informed person but... » negotiating responsibility for treatment decisions in cancer care. *Soc Sci Med* 1982. sept 2010;71(6):1094-101.
133. Bailey Jr DE, Wallace M, Mishel MH. Watching, waiting and uncertainty in prostate cancer. *J Clin Nurs*. 2007;16(4):734-41.
134. Oliffe JL, Davison BJ, Pickles T, Mróz L. The self-management of uncertainty among men undertaking active surveillance for low-risk prostate cancer. *Qual Health Res*. avr 2009;19(4):432-43.
135. Gardner DS. Cancer in a dyadic context: Older couples' negotiation of ambiguity and search for meaning at the end of life. *J Soc Work End--Life Palliat Care*. 2008;4(2):135-59.
136. Orgerie M-B, Duchange N, Pélicier N, Rosset P, Lemarié É, Dorval É, et al. La réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie ne modifie pas la relation entre le médecin et son patient. *La Presse Médicale*. 2012;41(3):e87-94.
137. Shenolikar RA, Balkrishnan R, Hall MA. How patient-physician encounters in critical medical situations affect trust: results of a national survey. *BMC Health Serv Res*. 7 sept 2004;4(1):24.
138. Heßling A, Schicktanz S. What German experts expect from individualized medicine: problems of uncertainty and future complication in physician–patient interaction. *Clin Ethics*. 1 juin 2012;7(2):86-93.
139. Pollard S, Sun S, Regier DA. Balancing uncertainty with patient autonomy in precision medicine. *Nat Rev Genet*. mai 2019;20(5):251-2.
140. Touzani R, Allaire C, Schultz E, Ousseine Y, Dembélé E, Rigal L, Vandentorren S, Guillemin F, Rouquette A, Mancini J. *Littérature en santé : rapport de l'étude Health Literacy Survey France 2020-2021*. Saint-Maurice : Santé publique France, 2024. 99 p.

Disponible à partir de l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr> et <https://sesstim.univ-amu.fr/fr/projet/hls19>

Annexes

Annexe 1. Article : “Thérapies ciblées et immunothérapie : positionnement dans le champ de l’innovation et enjeux pour le processus de décision thérapeutique”

Annexe 2. Guide d’entretien à destination des médecins

Annexe 3. Guide d’entretien à destination des patients

Annexe 4. Note d’information à destination des médecins

Annexe 5. Note d’information à destination des patients

Annexe 1. Article : “Thérapies ciblées et immunothérapie : positionnement dans le champ de l’innovation et enjeux pour le processus de décision thérapeutique”

Pour citer cet article : El Chami C, et al. Thérapies ciblées et immunothérapie : positionnement dans le champ de l'innovation et enjeux pour le processus de décision thérapeutique. Bull Cancer (2024), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2024.06.001>

Bull Cancer 2024; xx: xxx
en ligne sur / on line on
www.em-conseille.com/revue/bulcan
www.sciencedirect.com

Synthèse

Thérapies ciblées et immunothérapie : positionnement dans le champ de l'innovation et enjeux pour le processus de décision thérapeutique

Carole El Chami^{1,2}, Nicolas Meunier-Beillard^{3,4}, Christine Binquet^{1,2,3}, Côme Lepage^{1,5}, Catherine Lejeune^{1,2,3}

Reçu le 29 janvier 2024
Accepté le 1^{er} juin 2024
Disponible sur internet le :

1. Inserm, CTM UMR1231, université de Bourgogne, 21000 Dijon, France
2. Labex LipSTIC, ANR-11-LABX-0021, université Bourgogne Franche-Comté, 21000 Dijon, France
3. CIC 1432, module épidémiologie clinique, Inserm, CHU de Dijon, université de Bourgogne, 21000 Dijon, France
4. Direction de la recherche clinique et de l'innovation, CHU de Dijon, 21000 Dijon, France
5. Service d'hépatogastro-entérologie et cancérologie digestive, CHU de Dijon, 21000 Dijon, France

Correspondance :

Carole El Chami, Équipe épidémiologie et recherche clinique en cancérologie digestive (EPICAD), UMR1231 Inserm, UFR des sciences de santé, 7, boulevard Jeanne-d'Arc, 21079 Dijon, France.
carolechami_97@hotmail.com

Mots clés

Thérapies ciblées
Immunothérapie
Innovation
Cancer
Incertitude
Balance bénéfice-risque

■ Résumé

La meilleure compréhension des mécanismes moléculaires, cellulaires et immunologiques du cancer a conduit au développement des thérapies ciblées, puis de l'immunothérapie, ce qui a changé la manière d'appréhender le traitement du cancer. Si ces traitements se différencient de la chimiothérapie par leurs mécanismes d'action, ils permettent également d'aboutir à une personnalisation accrue de la prise en charge du cancer grâce au développement des technologies permettant de cibler de manière plus fine les patients. Ils sont cependant associés à plusieurs défis : la gestion de l'incertitude associée à leur balance bénéfice-risque liée au manque de recul et parfois de preuves scientifiques sur leurs effets ; la complexité à intégrer les données moléculaires et immunologiques dans la décision thérapeutique ; le défi des inégalités d'accès à ces traitements souvent considérés comme révolutionnaires du fait de la caractérisation moléculaire requise et/ou des conditions d'inclusion dans les essais de phase précoce ; et le défi de leur appropriation et leur adoption par les médecins et les patients. Cette revue narrative explore chacun de ces défis dans le cadre du processus de décision partagée dont la promotion est un gage de qualité et de sécurité des soins pour le patient atteint de cancer.

tome xx > n°x > xx 2024
<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2024.06.001>
© 2024 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



1

ARTICLE IN PRESS

BULCAN-1706

Keywords

Targeted therapies
Immunotherapy
Innovation
Cancer
Uncertainty
Benefit-risk balance

■ Summary

Targeted therapies and immunotherapy: Positioning in the field of innovation and challenges for the therapeutic decision-making process

The better understanding of the molecular, cellular, and immunological mechanisms of cancer has led to the development of targeted therapies, then immunotherapy, which have changed the approach to cancer treatment. While these treatments differ from chemotherapy in their mechanisms of action, they also allow for increased personalization of cancer care through the development of technologies that target patients more precisely. However, they are associated with several challenges: the management of uncertainty associated with their risk-benefit balance due to the lack of long-term data and sometimes scientific evidence on their effects; the complexity of integrating molecular and immunological data into the therapeutic decision; the challenge of inequalities in access to these treatments often considered revolutionary due to the required molecular characterization and/or inclusion criteria for early-phase trials; and the challenge of their appropriation and adoption by physicians and patients. This narrative review explores each of these challenges in the context of shared decision-making, the promotion of which is a guarantee of quality and safety of care for cancer patients.

Introduction

Depuis plus d'une décennie, la prise en charge de certains cancers a été profondément modifiée par l'arrivée des thérapies ciblées puis de l'immunothérapie (TC-I). Ces nouveaux traitements représentent un outil complémentaire à côté des chimiothérapies conventionnelles dont le mécanisme d'action touche indifféremment les cellules tumorales et les cellules saines. En effet, les thérapies ciblées, dont on distingue deux grands types, les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de l'activité de protéines oncogènes, se distinguent des chimiothérapies conventionnelles en ce qu'elles ciblent le processus même de l'oncogenèse en inhibant des voies de signalisation qui permettent aux cellules cancéreuses de développer leurs capacités d'invasion et d'échapper aux processus d'apoptose. L'approche adoptée par l'immunothérapie quant à elle, prend en considération les mécanismes innés et acquis de défense de l'organisme par le système immunitaire contre le cancer. L'objectif de ces traitements est de faciliter la réponse immunitaire anticancéreuse [1].

Les indications de ces nouveaux traitements vont croissantes et sont progressivement intégrées dans les recommandations de prise en charge des cancers [2-4]. D'autres font encore l'objet d'évaluations dans le cadre d'essais cliniques ou peuvent être prescrits dans le cadre du système dérogatoire (accès précoce et compassionnel) les positionnant à l'interface entre recherche et soins.

De façon à éclairer les spécificités et les implications de l'utilisation des TC-I pour les oncologues et les patients, nous avons mené une revue narrative pluridisciplinaire intégrant des

travaux scientifiques issus des sciences humaines et sociales, de la recherche biomédicale et de différents rapports institutionnels.

Dans une première partie, nous chercherons à questionner les spécificités de ces traitements par rapport aux chimiothérapies conventionnelles et à analyser si et en quoi elles constituent des innovations. Mais mobiliser le concept d'innovation est loin d'être trivial. Près de cinquante définitions de ce concept complexe et multidimensionnel ont été répertoriées, illustrant la pluralité des points de vue et des approches disciplinaires [5]. Parmi ces approches, nous retiendrons tout d'abord la vision économique incarnée par Schumpeter. En inscrivant l'innovation dans un processus de renouvellement permanent [6], cette approche nous permettra de relativiser le caractère révolutionnaire des TC-I. Par ailleurs, nous nous intéresserons aux apports de la sociologie qui, en renvoyant l'innovation aux questions d'appropriation dans et par les groupes sociaux [6], nous permettra d'appréhender le processus de décision thérapeutique que nous souhaitons également interroger dans le cadre de ces traitements. En effet, les TC-I, comme tout traitement, posent la question de leur diffusion c'est-à-dire des modalités qui conditionnent la rapidité avec laquelle un groupe social se les approprie [7]. Nous interrogerons donc dans une seconde partie les modalités de diffusion des TC-I en y intégrant les notions d'accessibilité et d'appropriation de ces traitements compte tenu de l'incertitude associée à leur balance bénéfico-risque, mais aussi de la multiplicité des données que médecins et patients doivent prendre en compte dans la détermination de leur choix [8].

Dans le domaine thérapeutique, cette diffusion dépend aussi de la décision de prescrire du médecin et du patient d'en bénéficier questionnant ainsi la décision partagée ou concertée qui se traduit par un accord mutuel sur le traitement à adopter [9]. En effet, l'une des caractéristiques des thérapies ciblées et des approches d'immunothérapie dite « spécifique » qui reposent principalement sur les anticorps monoclonaux, est qu'elles nécessitent d'adapter le traitement des patients en fonction du profil moléculaire de leur tumeur, faisant de ces traitements l'un des vecteurs de la médecine de précision [10]. Par ailleurs, la complexité de l'information scientifique que le patient doit intégrer pour un choix éclairé nécessite une discussion bilatérale permettant de cerner ses préférences et de tenir compte de son parcours de vie et de son contexte psychosocial afin de les intégrer dans le processus de décision partagée [8]. La France a officiellement inscrit la notion de décision partagée dans sa loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé [11]. Cette notion a également été promue par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2008 [12]. Une enquête internationale réalisée auprès de patients ayant des besoins complexes en santé a ainsi montré que 82 % des patients français interrogés indiquaient passer assez de temps avec le médecin ou le personnel soignant. Pourtant, seuls 53 % considéreraient que le médecin les encouragerait à poser des questions ou qu'il leur expliquait les choses d'une manière accessible et 37 % seulement se sentaient impliqués dans le processus décisionnel de leurs soins [13]. Ces patients cependant pouvaient ne pas être représentatifs des patients atteints de cancer. En effet, ils devaient répondre à au moins l'un des quatre critères suivants : état de santé jugé passable ou mauvais par les patients ; avoir reçu des soins médicaux pour une maladie chronique grave, une blessure grave ou un handicap au cours de l'année écoulée ; avoir subi une chirurgie ou avoir été hospitalisé au cours des deux dernières années. Par ailleurs, les auteurs ne donnaient aucune précision sur la nature des traitements concernés, ni sur les déterminants de leur engagement (ou non-engagement) dans la décision thérapeutique.

Ainsi, cette revue narrative nous donnera également l'occasion de faire un état des lieux des études portant sur le processus de décision thérapeutique mais aussi sur les stratégies et modalités de communications mobilisées par les praticiens oncologues. La notion de processus de décision a certes été étudiée en oncologie par quelques auteurs [8,14]. Ils montrent, mais sans aborder de manière spécifique les TC-1, que la prise de décision devrait reposer sur une compréhension totale de la balance bénéfice-risque et des incertitudes associées aux différents traitements proposés. Cet idéal est en réalité difficile à atteindre du fait de la complexité des informations à intégrer mais aussi des émotions du patient que les médecins peuvent également avoir du mal à cerner et à intégrer dans leur stratégie de communication.

Ce sont ces deux parties qui seront présentées dans la suite de cet article.

L'innovation thérapeutique, éléments de définition

Caractérisation et classification de l'innovation thérapeutique

Caractérisation de l'innovation thérapeutique

Savoir si un médicament relève du domaine de l'innovation est une démarche complexe [15]. En effet, qualifier un médicament d'innovant nécessite tout d'abord de dissocier les notions de « nouveauté » et d'« innovation ». Un nouveau médicament peut ne pas être qualifié d'innovant. L'anglais fait d'ailleurs la différence entre la « nouveauté » (« *newness* ») et le caractère « novateur » ou « innovant » (« *novelty* » ou « *innovativeness* ») d'un médicament [15]. Ainsi, un médicament nouvellement arrivé sur le marché peut s'avérer efficace cliniquement mais ne pas être pour autant considéré comme innovant. En effet, pour Morgan et al., ni le caractère novateur, ni l'efficacité en tant que tels ne suffisent à eux seuls à qualifier un médicament d'innovant [16]. L'innovation médicamenteuse s'évalue au regard du « caractère novateur de l'efficacité » et de sa capacité à pouvoir répondre à un besoin de santé non ou mal satisfait. Cette réponse peut être multidimensionnelle en intégrant l'efficacité clinique, mais également la qualité de vie, la sécurité et la facilité d'utilisation du traitement par rapport aux technologies disponibles [16]. Aronson et al. utilisent davantage le terme d'utilité (« *usefulness* ») alors que d'autres auteurs font référence au terme de « *clinical utility* » [17] qui renvoient tout autant à des mesures objectives de l'état de santé, comme la survie, qu'à des mesures subjectives comme la santé perçue [15,17]. L'utilité cependant doit être évaluée au regard du risque d'effets indésirables, autrement dit le traitement doit présenter un rapport bénéfice-risque favorable. Il est ainsi possible de hiérarchiser l'utilité d'un traitement de son niveau le plus haut au niveau le plus bas en distinguant [15,18] : (1) les traitements apportant un bénéfice en l'absence de traitement efficace, (2) ceux apportant une amélioration en l'absence de traitement satisfaisant, (3) les traitements plus sûrs (par exemple présentant moins d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses), (4) les traitements coût-efficaces et (5) les traitements plus pratiques (voie orale *versus* intraveineuse).

En France et dans le domaine de la cancérologie, l'Institut national du cancer (INCa) s'est également penché sur la définition de l'innovation médicamenteuse [19]. L'INCa a ainsi identifié dix-sept critères à partir d'entretiens réalisés avec des experts internationaux membres de direction d'organismes participant à la vie du médicament, complétés par une revue de la littérature. Le consensus obtenu, qui rejoint les résultats publiés dans la littérature internationale sur le sujet, indique que la réponse à un besoin médical non ou mal couvert et

l'amélioration de la survie globale sont les deux critères qui participent le plus à la définition et l'identification de l'innovation thérapeutique en oncologie.

Classification de l'innovation thérapeutique

L'exercice qui consiste à tenter de qualifier un médicament de novateur n'est généralement pas gratuit. Cette qualification vise non seulement à le distinguer des autres médicaments présents sur le marché mais également à lui associer une valeur permettant de reconnaître ses propriétés et de récompenser sa capacité à répondre à des besoins non ou mal couverts [15,16,20]. C'est cette recherche de valorisation, variable selon les points de vue (patients, gouvernements, systèmes de soins, industrie pharmaceutique), qui justifie le besoin de graduer le degré d'innovation.

Ce degré d'innovation peut être appréhendé par de nombreux critères. Aronson et al. ainsi que Ferner et al. ont identifié plusieurs paramètres permettant de définir trois degrés d'innovation [15,18] :

- les traitements hautement innovants sont ceux qui sont associés à une nouvelle cible ou mécanisme d'action (propriétés pharmacodynamiques), une nouvelle indication d'un composant existant (propriétés thérapeutiques), l'amélioration de l'identification des personnes susceptibles de pouvoir bénéficier du traitement ou de présenter des effets indésirables (propriétés pharmacogénétiques) ;
- les traitements modérément innovants sont ceux qui disposent d'un nouveau composant, générant moins d'effets indésirables ou d'interactions, ou affichent une nouvelle structure ou méthode de synthèse s'ils confèrent des avantages thérapeutiques ;
- les traitements légèrement innovants sont ceux qui présentent des propriétés pharmacocinétiques (biodisponibilité) ou une administration (formulation) améliorées.

Un autre type de classification que celle reposant sur ces propriétés médicamenteuses permet de positionner un médicament sur une échelle de valeur. Il s'agit là de graduer l'intensité de la réponse au besoin : plus le besoin – du fait même de la gravité de la maladie – et l'efficacité comparative du médicament (exprimée en termes d'amélioration nette des résultats en matière de santé, c'est-à-dire en tenant compte des effets négatifs des médicaments) seront importants, plus le degré d'innovation pharmaceutique sera considéré comme élevé [16]. Dans cette situation précise, les innovations sont dites radicales (*breakthrough*) si elles amènent à repenser les pratiques de soins et les savoir-faire existants. Une innovation peut également être progressive (*incremental*) en offrant des améliorations mineures à modérées par rapport aux traitements existants pour les patients dont les besoins non satisfaits sont modérés ou faibles. Ces innovations s'inscrivent alors dans la continuité de l'existant. Elles correspondent souvent à des améliorations ou à des transferts de procédés d'un champ

d'application à un autre. Ces innovations étendent et améliorent un ordre déjà établi et ne nécessitent généralement qu'un ajustement des pratiques existantes. Un niveau intermédiaire correspond aux innovations substantielles (*substantial*) qui offrent des améliorations moyennes ou modestes de résultats en matière de santé pour les patients dont les besoins importants ne sont pas satisfaits ; elles renvoient également à des améliorations substantielles par rapport aux traitements existants pour les patients dont les besoins non satisfaits en matière de soins de santé sont moins importants [16]. Par ailleurs, au-delà de la tentative de qualifier un médicament d'innovant, il est essentiel d'intégrer cette évaluation dans une dynamique temporelle. C'est le contexte changeant de concurrence dans lequel il s'inscrit qui fait de l'innovation un processus continu et le fait passer par les cinq étapes du cycle de vie des produits (son développement, son lancement ou introduction sur le marché, sa phase de croissance, de maturité et son déclin, correspondant à l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments ou de nouvelles formes galéniques) introduit par Theodore Levitt en 1965. Ainsi, considéré comme innovant lors de son arrivée sur le marché, ce même traitement ne le sera plus demain [15].

Le caractère innovant des TC-I

Utilité clinique

Si l'on tente d'appréhender les TC-I au moment de leur apparition sur le marché, la plupart d'entre elles peuvent être considérées comme des innovations. En termes d'utilité clinique, en effet, l'apparition des TC-I s'est accompagnée de progrès majeurs dans la prise en charge des patients. Ainsi, dans le champ des thérapies ciblées, les inhibiteurs de l'activité de protéines oncogènes ont démontré leur efficacité pour prolonger la survie chez des patients atteints d'un cancer avancé réfractaire à la chimiothérapie conventionnelle. Il a également été montré que certaines de ces molécules généraient une efficacité supérieure à la chimiothérapie avec moins d'effets secondaires et/ou de sévérité moindre en première intention chez des patients atteints d'un cancer métastatique ou récidivant [2]. La preuve de l'efficacité des anticorps monoclonaux a également été apportée, comme les anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) et les anti-human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) [3]. Bien qu'elles soient mieux tolérées que les chimiothérapies conventionnelles en éliminant avant tout les cellules porteuses de l'anomalie moléculaire ciblée, les thérapies ciblées présentent cependant des toxicités (dermatologiques, gastro-intestinales et métaboliques) qui varient selon le mécanisme d'action du traitement [21] et différent de celles induites par la chimiothérapie.

De manière similaire, le bénéfice des immunothérapies a été démontré en termes de survie globale et de survie sans progression et de réduction de la taille de la tumeur [4]. Les inhibiteurs de points de contrôle comme les anticorps de type

anti-programmed cell death protein/ligand 1 (PD1/PDL1) sont de plus en plus utilisés, en particulier dans les cancers avancés lorsque la chimiothérapie standard ne constitue pas une option thérapeutique prometteuse ou dans les situations dans lesquelles cette chimiothérapie standard s'est montrée inefficace [4]. Ils sont de plus en plus intégrés dans la stratégie thérapeutique que ce soit en néoadjuvant et/ou en association avec une chimiothérapie pour optimiser leur impact et limiter les résistances. Cependant, en activant la réponse immunitaire, les immunothérapies peuvent générer des réactions auto-immunes contre des cellules saines de l'organisme. Les effets secondaires liés à l'immunité causés par les inhibiteurs de points de contrôle peuvent toucher tous les organes et tissus. Cependant, ils touchent plus souvent la peau, le colon, les poumons, le foie et les organes endocriniens (comme l'hypophyse ou la thyroïde et le pancréas) et peuvent être source de risques infectieux. La plupart de ces effets secondaires sont légers ou modérés et réversibles s'ils sont rapidement détectés et correctement traités [4]. L'apparition de ces effets est retardée et leur durée plus longue par rapport à ceux de la chimiothérapie. En termes d'administration, les TC-I ne se démarquent pas des chimiothérapies conventionnelles. Elles s'administrent par voie intraveineuse, parfois par voie sous-cutanée et d'autres par voie orale.

Degré d'innovation

Au regard de la classification de Aronson et al., les TC-I peuvent être qualifiées dans l'absolu de hautement innovantes car elles se différencient de la chimiothérapie par leurs mécanismes

d'action et leur degré de personnalisation. En effet, les chimiothérapies, comme tout traitement, répondent au principe de personnalisation en ce sens qu'avant les TC-I, les médecins ont toujours cherché à ajuster le traitement aux caractéristiques spécifiques de chaque patient [22,23]. Néanmoins, les chimiothérapies sont considérées comme des traitements de « taille unique » (*one size fits it all*), malgré le fait que les caractéristiques personnelles du patient telles que son état général, ses comorbidités et son acceptabilité du traitement puissent être prises en compte lors de leur prescription [1]. *A contrario*, la médecine de précision est une médecine stratifiée. Elle consiste à définir des sous-populations de patients en fonction des caractéristiques biologiques et moléculaires de leur tumeur et à proposer un traitement adapté à ces caractéristiques. Le développement de cette médecine de précision auprès d'individus singuliers permet ainsi d'aboutir à une personnalisation accrue de la prise en charge des cancers, du diagnostic à la mise en place des différentes lignes de traitement [1]. C'est le développement des biotechnologies émergentes, qualifiées de « technologies habilitantes » (*enabling technologies*), qui rend possible cette forme de personnalisation plus fine par rapport aux chimiothérapies conventionnelles [22].

Par ailleurs, malgré leur caractère hautement innovant lors de leur développement initial, les TC-I relèvent maintenant davantage d'une innovation incrémentale [24]. Les extensions des indications des premières molécules de thérapie ciblée et d'immunothérapie, telles que présentées de manière non exhaustive dans le *tableau 1*, illustrent cette progressivité de

TABLEAU 1

Tableau non exhaustif illustrant, pour les principales classes de thérapie ciblée et d'immunothérapie, les extensions d'indication des premières molécules approuvées par la FDA [10,24]

	Principales classes thérapeutiques	Premier traitement de la classe thérapeutique ayant obtenu son FDA approval (année d'obtention et indication)	Exemples d'extensions d'indication approuvées par la FDA
Thérapies ciblées	Inhibiteurs intracellulaires de l'activité de protéines oncogènes	Imatinib (2001) : leucémie myéloïde chronique	Leucémie lymphoblastique aiguë et d'autres types de cancers du sang (maladies myélodysplasiques/ myéloprolifératives, mastocytose systémique) Tumeurs stromales gastro-intestinales
	Inhibiteurs extracellulaires (anticorps monoclonaux)	Rituximab (1997) : lymphome non hodgkinien à cellules B CD20-positif, de bas grade ou folliculaire	Lymphome diffus à grandes cellules B Leucémie lymphoïde chronique

Pour citer cet article : El Chami C, et al. Thérapies ciblées et immunothérapie : positionnement dans le champ de l'innovation et enjeux pour le processus de décision thérapeutique. Bull Cancer (2024), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2024.06.001>

C. El Chami, N. Meunier-Beillard, C. Binquet, C. Lepage, C. Lejeune

TABLEAU I (Suite).

Principales classes thérapeutiques		Premier traitement de la classe thérapeutique ayant obtenu son FDA approval (année d'obtention et indication)	Exemples d'extensions d'indication approuvées par la FDA	
Immunothérapies non spécifiques	Cytokines	IFN α (1986) : leucémie à tricholeucocytes	Leucémie myéloïde chronique Mélanome malin Lymphome folliculaire Sarcome de Kaposi Carcinome rénal Carcinome hépatocellulaire	
Immunothérapies spécifiques	Inhibiteurs de point de contrôle	Anticorps anti-PD1	Pembrolizumab (2014) : mélanome (non résecable ou métastatique)	Cancer du poumon non à petites cellules Carcinome épidermoïde de la tête et du cou Lymphome de Hodgkin classique Carcinome urothélial Tumeurs solides avec instabilité microsatellitaire élevée Adénocarcinome gastrique ou gastro-œsophagien Carcinome hépatocellulaire Carcinome des cellules de Merkel
		Anticorps anti-PDL1	Atezolizumab (2016) : carcinome urothélial (localement avancé ou métastatique)	Cancer du poumon non à petites cellules Cancer du sein triple-négatif Carcinome hépatocellulaire Cancer du poumon à petites cellules Mélanome
	Anticorps anti-CTLA-4	Ipilimumab (2011) : mélanome (non résecable ou métastatique)	Carcinome hépatocellulaire Cancer colorectal avec instabilité microsatellitaire élevée ou déficience de la réparation des mésappariements	
	Thérapies cellulaires (CAR-T cell)	Tisagenlecleucel (2017) : leucémie lymphoblastique aiguë	Lymphome diffus à grandes cellules B	

FDA : US Food and Drug Administration ; CD20 : cluster of differentiate 20 ; IFN α : interferon- α ; PD1 : programmed cell death protein 1 ; PDL1 : programmed cell death protein ligand 1 ; CTLA-4 : cytotoxic t-lymphocyte-associated protein 4 ; CAR-T : chimeric antigenic receptor-t.

l'innovation. Les schémas actuels d'essais cliniques favorisent cette continuité de l'innovation. C'est le cas des essais dits en *basket* (panier) qui permettent d'évaluer un même traitement dans un grand nombre de localisations tumorales présentant le même type d'altération moléculaire. Un deuxième exemple est celui des essais *umbrella* (parapluie) qui permettent d'évaluer plusieurs traitements visant des cibles moléculaires différentes dans un seul type de cancer. Les patients inclus dans l'essai reçoivent un traitement en fonction des anomalies moléculaires

de leur tumeur [25]. L'accès précoce à des médicaments (prescription d'un médicament dans une indication avant l'obtention de son autorisation de mise sur le marché) et à titre compassionnel (prescription d'un médicament dans une autre indication que celle pour laquelle il est commercialisé) offre également l'opportunité pour le médecin de disposer d'un cadre de prescription pour les médicaments innovants. Enfin, outre les changements de *design* des essais cliniques, de nombreux essais portent aujourd'hui sur des stratégies thérapeutiques

plutôt que sur des molécules isolées de TC-I. Les TC-I sont ainsi testées en combinaison avec ou sans traitements conventionnels (chimiothérapie, radiothérapie) afin d'améliorer leur efficacité et de limiter l'apparition de résistances [3]. Des essais explorent également des stratégies de vectorisation qui combinent les capacités de ciblage des anticorps monoclonaux et la puissance destructrice des médicaments cytotoxiques sous forme de conjugués anticorps-médicaments (ADC pour *anti-body-drug conjugates*) [26].

La diffusion des innovations dans la pratique médicale

Principes d'accessibilité et d'acceptabilité

Résumer les nouveaux médicaments à leur caractère novateur et leur degré d'innovation serait réducteur. Plusieurs auteurs rappellent que l'innovation s'inscrit également dans une dynamique sociale. En effet, le processus d'innovation ne s'arrête pas à son arrivée sur le marché. La question de son accessibilité au sens géographique, financier et *in fine*, social du terme [27] puis de sa diffusion, son adoption et de son appropriation par les utilisateurs (médecins et patients), est une question centrale et toujours d'actualité [28]. Dans son rapport publié en 2016, le Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie confirmait que le progrès scientifique et technique pouvait être considéré comme exogène et que la notion d'innovation devait être centrée sur l'adoption par les usagers de nouvelles technologies [29]. Au niveau international, l'Organisation de Coopération et de Développement Économique (OCDE) rappelait également que les deux éléments clés donnant naissance à l'innovation étaient le caractère novateur et la mise en œuvre pratique de cette nouveauté [30]. Ce processus de diffusion et d'appropriation rencontre néanmoins en pratique des difficultés.

Accessibilité

La facilité avec laquelle les patients peuvent bénéficier d'un traitement se trouve limitée car elle dépend en premier lieu de la manière dont est organisée l'offre de soins sur le territoire. Or, si les essais de phase précoce représentent aujourd'hui une voie majeure d'accès aux thérapeutiques innovantes [31], ils se concentrent généralement dans les centres hospitalo-universitaires (CHU) et les Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) qui disposent des infrastructures matérielles et humaines nécessaires à leur mise en œuvre (centres labellisés INCa de phase précoce). Cette activité de recherche clinique spécifique, devenue interdépendante de celle du soin, se concentre sur un petit nombre de centres d'expertise majoritairement implantés dans de grands centres urbains. Cette innovation dite « localisée » peut créer des disparités sociales de santé et des pertes de chances pour les patients les plus éloignés géographiquement comme socialement [28].

Le nombre restreint d'essais de phase précoce peut par ailleurs être limité du fait de la nature des liens entre les équipes

académiques de recherche en cancérologie, les établissements de santé autorisés à réaliser ces recherches et les industriels qui disposent d'un droit de regard sur les protocoles thérapeutiques, car ils font partie intégrante de leur stratégie de développement [28,31].

Un autre aspect de l'organisation des soins renvoie à la sélection des patients dans les essais thérapeutiques (particulièrement dans les essais de phase précoce, mais également dans les essais de phase III) sur la base de critères cliniques. Ils peuvent également être sélectionnés sur la base de leur propension à accepter de participer à une recherche et de leur motivation compte tenu des exigences du suivi médical et de la perception de ces éléments par l'investigateur [32]. Un dernier déterminant de l'accessibilité aux traitements relève du niveau d'information dont disposent les patients [31] mais aussi les médecins sur les innovations thérapeutiques en cours. La méconnaissance de la part des professionnels peut s'expliquer par le fait que certains essais, principalement les essais de phase précoce, ne concernent parfois qu'un petit nombre de centres en France, avec un nombre de patients réduit par centre [28]. Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), la formation continue, et l'existence de dispositifs (Oncoclic®, Klineo®, ScreenAct®) facilitent l'accès à l'information des professionnels et la diffusion de l'offre d'ouverture de centre notamment pour les essais de phase II ou III *via* les groupes coopérateurs en oncologie et les sociétés savantes qui développent une recherche clinique académique. Néanmoins, l'hyper-ciblage des protocoles et les évolutions rapides de la recherche peuvent compliquer l'accès aux dernières innovations évaluées, notamment dans des établissements éloignés des centres d'expertise [31].

Les TC-I n'échappent pas à cette question de l'inégalité d'accès aux soins. Une étude réalisée sur le sujet des essais de phase précoce dans le domaine de la médecine de précision et s'appuyant sur des entretiens semi-directifs, des observations et une enquête nationale auprès de 1355 patients a montré l'existence d'inégalités d'ordre social (genre), organisationnel (parcours de soins) et géographique [33]. Ces inégalités pouvaient être expliquées par l'organisation des filières d'accès aux essais, le tri des patients en amont de l'inclusion et les contraintes liées à la participation à un protocole de recherche. La sélection des patients pouvait également se trouver augmentée par le fait que la prescription de TC-I se trouvait conditionnée par la nécessité de vérifier les critères biologiques et génomiques ciblés par la molécule.

Acceptabilité : approche conceptuelle

L'acceptabilité peut également être un frein à la diffusion de l'innovation. Il s'agit d'un concept complexe qui a fait l'objet de plusieurs tentatives de définition : ainsi Sekhon et al. ont-ils défini l'acceptabilité comme étant la mesure par laquelle les personnes qui dispensent ou bénéficient d'une intervention en santé le considèrent comme approprié au regard de leur

réponse émotionnelle et cognitive anticipée ou expérimentée [34]. Cette mesure serait influencée par sept déterminants (figure 1).

Dans son modèle de diffusion des innovations, Rogers utilise le terme d'adoption par les utilisateurs [7]. L'adoption s'intègre dans un processus décisionnel comprenant cinq étapes successives [7] :

- la connaissance (ou le savoir) qui renvoie notamment à la notion d'accessibilité mais aussi de cohérence telle que décrite par Sekhon et al. car elle correspond à l'exposition de l'individu à l'innovation et à sa compréhension de son fonctionnement ;
- la persuasion : elle renvoie à l'attitude favorable ou défavorable vis-à-vis de l'innovation. En ce sens, elle peut être déterminée par la perception qu'a l'utilisateur des caractéristiques de l'innovation, notamment ses avantages relatifs, sa compatibilité avec les valeurs de son groupe d'appartenance et la complexité de l'innovation. Ces caractéristiques se rapprochent également en cela des déterminants de Sekhon et al. ;

- la décision qui traduit l'engagement de l'utilisateur lui permettant d'adopter ou de rejeter l'innovation ;
- la mise en œuvre qui renvoie au besoin d'assistance de l'utilisateur pour réduire les incertitudes de l'innovation sur les conséquences ;
- la confirmation, étape qui permet à l'individu de renforcer ses choix *a posteriori* et de renforcer une décision déjà prise selon la contradiction des messages auxquels il est exposé, de leurs expériences et de leurs effets [5].

Ces deux modèles permettent de faire un parallèle assez aisé avec le domaine de l'oncologie car ils placent le patient au cœur de la décision et fondent l'analyse du rapport bénéfice-risque comme un élément central de la décision.

L'analyse de ce rapport est donc soumise à l'avis du bénéficiaire du traitement. Or, la définition qui est classiquement attribuée au rapport bénéfice-risque s'éloigne de cette subjectivité. En effet, son évaluation consiste généralement à mettre en regard les effets bénéfiques et les effets indésirables d'une thérapeutique. Un rapport bénéfice-risque sera considéré comme

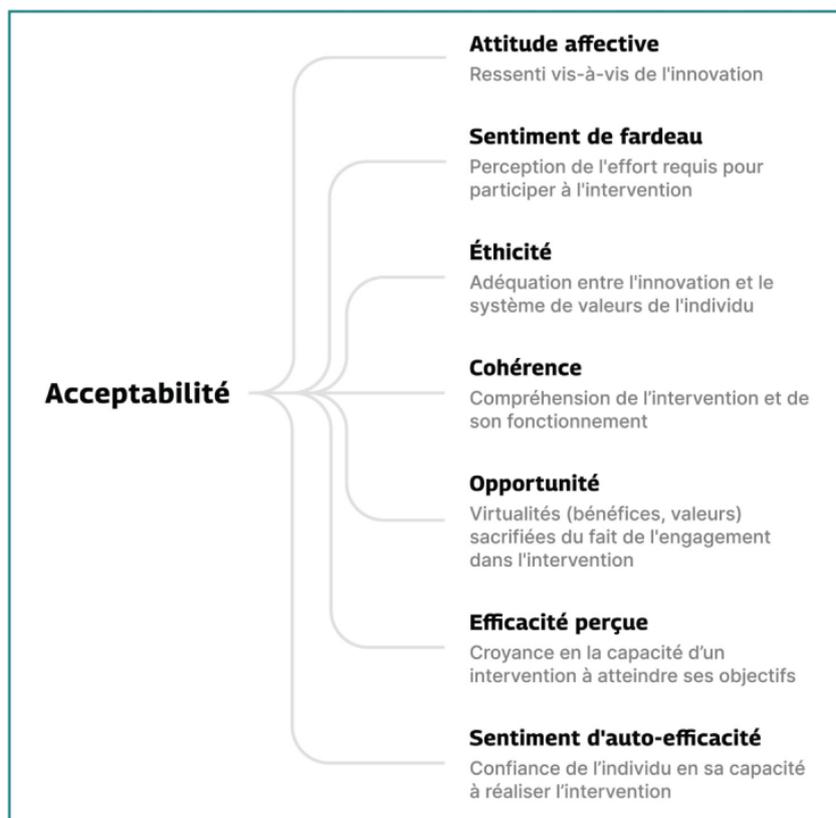


FIGURE 1
Les sept déterminants de l'acceptabilité selon le modèle de Sekhon et al. [34]

défavorable dans deux situations : celle dans laquelle la gravité des événements indésirables fait courir un risque disproportionné par rapport à la nature du bénéfice apporté ou par rapport à la gravité même de la maladie et celle dans laquelle la fréquence des événements indésirables contrebalance le bénéfice [35]. Shahrul Mt-Isa, dans sa revue de littérature publiée en 2014, montrait la diversité des approches (bénéfice net clinique, risque maximum acceptable...) et celle des points de vue. L'auteur concluait à l'impossibilité de définir une seule méthode d'évaluation de ce rapport et recommandait de prendre en compte les préférences des patients pour aboutir à une décision pertinente et informée [36], sans oublier celle des professionnels de santé [34].

Acceptabilité et incertitude

Cette analyse du rapport bénéfice-risque est par ailleurs influencée par le degré d'incertitude qui l'entoure. L'incertitude renvoie à la perception de l'ignorance par les patients et les prescripteurs et peut être générée selon Han et al. par la nature probabiliste des résultats de santé qui peut générer une forme d'indétermination du résultat escompté, l'ambiguïté du fait de l'imprécision des données, de divergences d'opinions ou du manque de preuves scientifiques sur les effets du traitement et la complexité liée à la présence de multiples facteurs pouvant influencer les effets potentiels d'un traitement comme la présence de comorbidités et de facteurs génétiques modulateurs [37]. Ces trois causes sous-jacentes rejoignent et complètent celles identifiées par Fox pour laquelle l'incertitude peut émaner des « limites propres à la science médicale actuelle », de la « maîtrise incomplète ou imparfaite de la connaissance médicale à son stade actuel » par les médecins ainsi que de la difficulté pour un médecin de savoir si l'incertitude dans une certaine situation relève plutôt des limites des connaissances médicales ou de ses propres limites [38].

Le rapport bénéfice-risque des TC-I est également empreint d'incertitude. Toutefois, tous les déterminants de cette incertitude ne sont pas spécifiques aux TC-I. En effet, les essais cliniques, quel que soit leur schéma d'étude, ont des résultats exprimés sous forme de probabilité non applicables directement à l'échelle individuelle même s'ils sont issus de publications à fort niveau de preuve. Bien que les TC-I soient « ciblées », elles ne sont pas efficaces chez tous les patients porteurs de l'anomalie moléculaire ciblée. Il peut également y avoir une hétérogénéité inter et intra-individuelle du fait de l'évolution et de l'hétérogénéité moléculaire même des tumeurs [39].

L'ambiguïté des résultats nourrie par le manque de preuves scientifiques est également source d'incertitude en raison par exemple de la difficulté à extrapoler des effets d'une population à une autre et du niveau de preuve insuffisant des essais disponibles [40]. De plus, les biomarqueurs permettant d'identifier *a priori* les patients qui ne répondront pas à ces traitements et qui seront exposés à leurs effets indésirables sans en tirer un

bénéfice thérapeutique n'ont pas encore tous été identifiés [39]. Par ailleurs, sur le long terme, tous les effets indésirables des TC-I n'ont pas encore été appréhendés, même si leur identification est rendue possible dans le cadre d'études post-autorisation de mise sur le marché avec le recueil de données en vie réelle ainsi que par l'analyse des signaux de pharmacovigilance. D'autres éléments participent à l'ambiguïté des résultats : les modèles mécanistiques sont très complexes avec un grand nombre de types de cible identifiés, et instables du fait de modes d'action pluriels et non linéaires en fonction du contexte histologique [39]. Enfin, l'ensemble de ces éléments peuvent être source d'avis divergents entre cliniciens et conduire le professionnel de santé à ne pas présenter au patient cette alternative des TC-I pour le préserver [28].

L'incertitude liée à la complexité des savoirs s'explique par la difficulté pour le médecin d'intégrer la dimension génomique dans la décision thérapeutique [41]. En effet, le tri et l'intégration des données moléculaires et immunologiques les exposent à des difficultés d'interprétation et de traduction en termes de décision médicale [41], d'autant qu'ils doivent les combiner aux caractéristiques anatomiques, cliniques, de conditions de vie et de préférence des patients, dont ils disposent habituellement. Enfin, pour les thérapies ciblées, anticiper l'apparition de résistances dues à des mécanismes de contournement des voies de signalisation cellulaire bloquées par les récepteurs ciblés par ces médicaments et qui leur font rapidement perdre leur efficacité n'est pas encore possible.

Rapports différenciés des médecins et patients à l'incertitude liée aux TC-I

L'incertitude au cœur de la décision thérapeutique

L'incertitude est une information à part entière que médecin et patient doivent prendre en compte au moment de la décision thérapeutique. Elle est considérée comme un élément clef de leur relation. Plusieurs études ont ainsi montré que la manière dont le médecin échange avec le patient sur l'incertitude associée au rapport bénéfice-risque peut entamer la confiance que le patient éprouve vis-à-vis du médecin ou *a contrario* la renforcer [42]. Elle pourra également affecter le ressenti du patient, sa prise de décision et potentiellement son bien-être. Dans l'analyse conceptuelle menée sur la tolérance du patient à l'incertitude, Hillen et al. ont montré que la perception de cette incertitude peut générer des réactions cognitives et émotionnelles négatives (sur le plan cognitif : peur, déni, sentiment de vulnérabilité, doute ; sur le plan émotionnel : inquiétude, crainte, désintérêt, aversion, désespoir) et l'amener à adopter des comportements spécifiques tels que l'évitement, l'inattention, l'inaction et même le report de la décision. À l'inverse elle peut donner lieu à des réactions cognitives et émotionnelles positives (sur le plan émotionnel : calme, courage, curiosité, espoir ; sur le plan cognitif : opportunisme, reconnaissance, confiance) et permet au patient de devenir proactif dans la

décision thérapeutique [43]. Ainsi, l'incertitude peut être évaluée par le patient comme un danger, une opportunité ou les deux [44]. L'ensemble de ces réactions et attitudes sont influencées par les ressources internes dont le patient dispose (sa personnalité, son expérience antérieure, ses connaissances et ses croyances) [43,44], mais également par les ressources externes sur lesquelles il peut s'appuyer comme le soutien social [44]. Le médecin peut lui-même avoir vis-à-vis de l'incertitude des attitudes variées. Une étude réalisée auprès de médecins de soins primaires a montré que la communication de l'incertitude par les médecins à leurs patients peut être entravée par la tolérance qu'ils avaient d'eux-mêmes vis-à-vis de l'incertitude. Ce rapport à l'incertitude peut être influencé par leur formation médicale et le choix de leur spécialité. Par ailleurs, les perceptions des médecins de l'aversion et des réactions négatives de leurs patients à l'égard des informations ambiguës peuvent les amener à penser qu'ils devraient décider de ce qui est le mieux pour leurs patients [45].

Dans le domaine des TC-I

Dans le domaine de l'oncologie, une revue systématique des études sur l'incertitude chez les patients âgés atteints de cancer a montré une hétérogénéité de l'association entre l'incertitude et certains facteurs démographiques (âge, sexe, niveau d'éducation) et cliniques (temps écoulé depuis le diagnostic, stade du cancer, symptômes, comorbidités) [46]. Commune à tous ces patients, cette incertitude persiste tout au long de la trajectoire de la maladie notamment lors des décisions thérapeutiques avec une intensité qui varie dans le temps en fonction des différents événements de cette trajectoire [46]. Elle affecte leur bien-être émotionnel et engendre des stratégies d'adaptation [46]. Peu d'études se sont intéressées jusqu'à présent à l'expérience des patients traités par les TC-I. La thématique de l'incertitude vis-à-vis de la balance bénéfico-risque émerge toutefois de l'analyse du discours de patients traités par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans un centre hospitalo-universitaire spécialisé dans le cancer au Canada [47]. Les résultats de cette étude montrent que l'incertitude à laquelle font face les patients résulte de la diversité et de l'imprévisibilité des effets indésirables associés à cette forme d'immunothérapie. Cette imprévisibilité concerne également les implications à long terme sur leur santé ainsi que la probabilité d'arrêt du traitement en raison de l'émergence de certains effets indésirables. Ces différentes dimensions sont une source constante d'anxiété pour certains [47].

Du côté des médecins, on retrouve peu d'études également. De manière non spécifique aux TC-I, sept techniques utilisées par les oncologues pour communiquer avec leurs patients sur l'incertitude des traitements envisagés, émergent de l'analyse qualitative d'enregistrements de consultations pour un deuxième avis médical en oncologie [42] : (1) spécifier le degré

d'incertitude, (2) expliquer les raisons de cette incertitude par la reconnaissance des limites des connaissances médicales par exemple, (3) fournir des estimations personnalisées de l'incertitude aux patients, (4) minimiser ou amplifier l'incertitude, (5) réduire ou contrebalancer l'incertitude en mettant l'accent sur des aspects certains une fois l'incertitude introduite par exemple, (6) fournir un soutien émotionnel pour aider les patients à faire face à l'incertitude en interrogeant les patients ou en répondant à leurs inquiétudes par exemple et, (7) choisir les mots/langage pour la transmettre. Alors qu'il est montré que la capacité des médecins à faire preuve d'empathie dans ces situations améliore la qualité de la relation avec les patients et rend plus efficace la communication de l'incertitude [48], les oncologues de cette étude déclaraient n'apporter qu'occasionnellement ce soutien émotionnel aux patients pour les aider à faire face à l'incertitude [42]. Toutefois, cette étude ne permet pas de comprendre la façon dont ces différentes approches affectent les patients et la manière dont elles agissent en interaction avec leurs ressources internes et/ou externes, donnant corps à leur rapport à l'incertitude.

Conclusion

Cet article s'appuie sur une revue narrative. Ce type de revue s'applique particulièrement bien aux questions larges et aux sujets complexes. En effet, la stricte littérature biomédicale ne nous permettant pas à elle seule de répondre à notre questionnement de départ, nous avons dû l'enrichir grâce à des apports disciplinaires variés. Cependant, cette approche peut être critiquée en raison de l'absence de critères explicites de sélection de nos lectures et des disciplines choisies [49]. Nous avons adopté une démarche inductive en partant de notre problématique de départ dans l'objectif de mieux comprendre le processus de décision thérapeutique dans ce contexte spécifique des TC-I. Nous avons également enrichi nos sources, en intégrant les références pertinentes des premiers articles identifiés jusqu'à obtenir une certaine saturation des données. À l'issue de cette revue narrative, nous pouvons déduire de notre recherche que les TC-I s'inscrivent dans un *continuum* technologique qui a entraîné des changements profonds dans la manière de penser la prise en charge par les médecins de leurs patients mais aussi l'organisation de la recherche clinique et son intégration dans le processus thérapeutique. En effet, la complexité à mettre en lien les données moléculaires tumorales avec les données cliniques classiques et l'incertitude qui accompagne ces données peuvent venir bousculer les pratiques des médecins et incitent à repenser leur processus d'apprentissage, leur stratégie d'information et de communication avec les patients. Les TC-I nécessitent également de comprendre si et comment les patients comprennent, s'approprient cette information parfois incertaine ainsi que le retentissement de cette réception sur leur trajectoire de soins et de vie. Ainsi les TC-I poussent-elles à faire évoluer le nécessaire échange médecin-patient qui doit permettre un choix

thérapeutique éclairé et accepté mutuellement par les deux parties prenantes. Dans ce contexte, les TC-I pourraient contribuer à faire progresser le modèle de décision thérapeutique partagée.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Darrason M, Zelek L. 6. La médecine personnalisée en cancérologie : vers une complexification des stratégies thérapeutiques ? In: Le cancer : un regard sociologique [Internet]. Paris: La Découverte; 2018p. 87-104 [cité 23 avr 2024. (Recherches). Disponible sur : <https://www.cairn.info/le-cancer-un-regard-sociologique-9782707195784-p-87.htm>].
- [2] Bedard PL, Hyman DM, Davids MS, Siu LL. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *Lancet Lond Engl* 2020;395(10229):1078-88.
- [3] Zahavi D, Weiner L. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Antibodies Basel Switz* 2020;9(3):34.
- [4] Ventola CL. Cancer immunotherapy, part 2: efficacy, safety, and other clinical considerations. *Pharm Ther* 2017;42(7):452-63.
- [5] Yakoub SB, Achelhi H. Fondements théoriques et importance de l'innovation : regards des auteurs au cours des années. *Rev Int Rech* [Internet] 2021;2(1) [cité 23 avr 2024. Disponible sur : <https://www.revuechercheur.com/index.php/home/article/view/141>].
- [6] Gérald G. Sociologie de l'innovation. Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2011 [cité 24 août 2022. 128 p. (Que sais-je ?). Disponible sur : <https://www.cairn.info/sociologie-de-l-innovation-9782130585756.htm>].
- [7] Rogers EM. In: Diffusion of innovation. 4e éd. New York: The Free Press; 1995.
- [8] Reyna VF, Nelson WL, Han PK, Pignone MP. Decision making and cancer. *Am Psychol* 2015;70(2):105-18.
- [9] Éléments pour élaborer une aide à la prise de décision partagée entre patient et professionnel de santé [Internet]. Haute Autorité de santé. [cité 23 avr 2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2838959/fr/elements-pour-elaborer-une-aide-a-la-prise-de-decision-partagee-entre-patient-et-professionnel-de-sante].
- [10] Médecine de précision : les thérapies ciblées - Les thérapies ciblées. [Internet. Cité 8 nov 2022. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Medecine-de-precision-les-therapies-ciblees>].
- [11] Cardin H. La loi du 4 mars 2002 dite « loi Kouchner ». *Trib Sante* 2014;42(1):27-33.
- [12] Coulter A, Parsons S, Askham J. Where are the patients in decision-making about their own care? WHO 2008 WHO Behalf. *Eur Obs Health Syst Policies* 2008.
- [13] Schoen C, Osborn R, Squires D, Doty M, Pierson R, Applebaum S. New 2011 survey of patients with complex care needs in eleven countries finds that care is often poorly coordinated. *Health Aff Proj Hope* 2011;30(12):2437-48.
- [14] Zafar SY, Alexander SC, Weinfurt KP, Schulman KA, Abernethy AP. Decision making and quality of life in the treatment of cancer: a review. *Support Care Cancer* 2009;17(2):117-27.
- [15] Aronson JK, Ferner RE, Hughes DA. Defining rewardable innovation in drug therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11(4):253-4.
- [16] Morgan S, Lopert R, Greyson D. Toward a definition of pharmaceutical innovation. *Open Med Peer-Rev Indep Open-Access J* 2008;2(1):e4-7.
- [17] Smart A. A multi-dimensional model of clinical utility. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care* 2006;18(5):377-82.
- [18] Ferner RE, Hughes DA, Aronson JK. NICE and new: appraising innovation. *BMJ* 2010;340:b5493.
- [19] Innovation médicamenteuse en cancérologie/étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation. INCA; 2018.
- [20] Gonçalves A, Maranchi D, Marino P. Médicaments du cancer : quelles innovations et à quel prix ? *Bull Cancer (Paris)* 2016;103(4):361-7.
- [21] Shuel SL. Thérapies ciblées contre le cancer : perles cliniques à l'intention des soins primaires. *Can Fam Physician Med Fam Can* 2022;68(7):e199-203.
- [22] Bateman S. Médecine personnalisée - Un concept flou, des pratiques diversifiées. *Med Sci* 2014;30:8-13.
- [23] Guchet X. De la médecine personnalisée à l'exposomique. *Environnement et santé à l'ère des big data. Multitudes* 2019;75(2):72-80.
- [24] StatPearls [Internet]. [cité 28 janv 2024. Disponible sur : <https://www.statpearls.com/>].
- [25] Roustit M, Demarcq O, Laporte S, Barthélémy P, Chassany O, Chucherat M, et al. Les essais plateformes. *Therapie* 2023;78(1):19-28.
- [26] Beck A, Dumontet C, Joubert N. Les immunoconjugués en oncologie - Les nouvelles stratégies en développement. *Med Sci* 2019;35(12):1043-53.
- [27] OCDE. In: « L'accessibilité financière et géographique des soins de santé », dans Panorama des administrations publiques 2017. Paris: OCDE Publishing; 2017, https://doi.org/10.1787/gov_glance-2017-83-fr.
- [28] Besle S, Schultz É. Utiliser la recherche pour soigner le cancer : l'innovation biomédicale localisée. *Rev Fr Sociol* 2020;61(3):405-33.
- [29] Innovation et système de santé - Rapport 2016 [Internet]. [Cité 28 janv 2024. Disponible sur : <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/184000366.pdf>].
- [30] Joanie del Bano. L'innovation thérapeutique : un enjeu de santé publique, un challenge pour les acteurs du monde de la santé. *Sciences pharmaceutiques* 2017. dumas-01622572.
- [31] Auroy L, Besle S, Schultz É. Regulating the therapeutic relevance of early phase clinical trials in oncology. *Rev Fr Aff Soc* 2019;(3):53-70.
- [32] Mills EJ, Seely D, Rachlis B, Griffith L, Wu P, Wilson K, et al. Barriers to participation in clinical trials of cancer: a meta-analysis and systematic review of patient-reported factors. *Lancet Oncol* 2006;7(2):141-8.
- [33] Charton E, Baldini C, Fayet Y, Schultz E, Auroy L, Vallier E, et al. Inequality factors in access to early-phase clinical trials in oncology in France: results of the EGALICAN-2 study. *ESMO Open* 2023;8(4):101610.
- [34] Sekhon M, Cartwright M, Francis JJ. Acceptability of healthcare interventions: an overview of reviews and development of a theoretical framework. *BMC Health Serv Res* 2017;17(1):88.
- [35] Le rapport bénéfice/risque : une notion complexe. *Actual Pharm* 2013;52(524):30-2.
- [36] Mt-Isa S, Hallgreen CE, Wang N, Callréus T, Genov G, Hirsch I, et al. Balancing benefit and risk of medicines: a systematic review and classification of available methodologies.

C. El Chami, N. Meunier-Beillard, C. Binquet, C. Lepage, C. Lejeune

- Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014;23(7):667-78.
- [37] Han PKJ, Klein WMP, Arora NK. Varieties of uncertainty in health care: a conceptual taxonomy. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak* 2011;31(6):828-38.
- [38] Fox RC. L'incertitude médicale. Paris: L'Harmattan; 198880.
- [39] Giroux É. Médecine de précision et Evidence-Based Medicine : quelle articulation ? *Lato Sensu Rev Soc Philos Sci* 2017;4(2):49.
- [40] Sheridan DJ, Julian DG. Achievements and limitations of evidence-based medicine. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(2):204-13.
- [41] La médecine de précision en oncologie : challenges, enjeux et nouveaux paradigmes – EM consulte [Internet]. [cité 5 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/1276767/la-medecine-de-precision-en-oncologie%C2%A0-challenges>.
- [42] van Someren JL, Lehmann V, Stouthard JM, Stiggelbout AM, Smets EMA, Hillen MA. Oncologists' communication about uncertain information in second opinion consultations: a focused qualitative analysis. *Front Psychol* 2021;12:635422.
- [43] Hillen MA, Gutheil CM, Strout TD, Smets EMA, Han PKJ. Tolerance of uncertainty: conceptual analysis, integrative model, and implications for healthcare. *Soc Sci Med* 2017;180:62-75.
- [44] Mishel MH. Uncertainty in illness. *Image J Nurs Scholarsh* 1988;20(4):225-32.
- [45] Portnoy DB, Han PKJ, Ferrer RA, Klein WMP, Clauser SB. Physicians' attitudes about communicating and managing scientific uncertainty differ by perceived ambiguity aversion of their patients. *Health Expect Int J Public Particip Health Care Health Policy* 2013;16(4):362-72.
- [46] Ghodratty Jabloo V, Alibhai SMH, Fitch M, Tourangeau AE, Ayala AP, Puts MTE. Antecedents and outcomes of uncertainty in older adults with cancer: a scoping review of the literature. *Oncol Nurs Forum* 2017;44(4):E152-67.
- [47] Ala-Leppilampi K, Baker NA, McKillop C, Butler MO, Siu LL, Spreafico A, et al. Cancer patients' experiences with immune checkpoint modulators: a qualitative study. *Cancer Med* 2020;9(9):3015-22.
- [48] Epstein RM, Hadee T, Carroll J, Meldrum SC, Lardner J, Shields CG. « Could this be something serious? » Reassurance, uncertainty, and empathy in response to patients' expressions of worry. *J Gen Intern Med* 2007;22(12):1731-9.
- [49] Saracci C, Mahamat M, Jacqueroz F. Comment rédiger un article scientifique de type revue narrative de la littérature ? *Rev Med Suisse* 2019;664:1694-8.

Annexe 2. Guide d'entretien à destination des médecins

Présentation de l'entretien

Bonjour,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à cette enquête.

Cet entretien est réalisé dans le strict respect de l'anonymat et sera enregistré avec votre accord.

Donnez-vous votre accord pour commencer l'enregistrement ?

Notre entretien durera environ une heure.

Avez-vous des questions avant que nous commencions ?

Questions brise-glace

- Seriez-vous d'accord pour parler un peu de vous ?
 - Depuis combien d'années travaillez-vous dans le domaine de la cancérologie digestive ?
 - Quel âge avez-vous ?
 - Quelle est votre spécialisation ? Avez-vous fait des formations complémentaires ?
 - Où exercez-vous actuellement ? Dans quel service ?

Thème 1 : Spécificités et enjeux de la pratique médicale en cancérologie digestive

- Qu'est-ce qui vous plaît et qu'est-ce qui ne vous plaît pas dans votre pratique ?

Thème 2 : Progrès et innovations thérapeutiques en cancérologie digestive

- Que pensez-vous des progrès thérapeutiques en cancérologie digestive ?
- Définition de l'innovation thérapeutique en cancérologie digestive
 - Comment définiriez-vous l'innovation thérapeutique ?
 - Selon vous, quels sont les critères permettant de qualifier un traitement anticancéreux d'innovant ?
 - Quels traitements considérez-vous aujourd'hui comme innovants en cancérologie digestive ?
- Thérapies ciblées et immunothérapie
 - Les considérez-vous comme étant des traitements innovants ?
 - Qu'est-ce que vous en pensez vis-à-vis de votre pratique [*limites et enjeux*] ? Et vis-à-vis des patients [*apports à la prise en charge*] ?

- Que pensez-vous de leur rapport bénéfice-risque ?
- Quelle est leur place aujourd'hui dans la prise en charge des cancers digestifs ?

Thème 3 : Choix d'une thérapie ciblée ou d'une immunothérapie pour la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer digestif

- Facteurs/aspects pris en compte (cliniques ou autres) en présence et en absence de recommandations
 - Sur quoi vous basez-vous ? Qu'est-ce qui oriente votre choix ?
- Place de la recherche
 - Comment la recherche intervient-elle ?
- Décision collective
 - Qu'est-ce que la décision collective pour vous ?
 - Comment les décisions collectives concernant ces traitements sont-elles prises ?

Thème 4 : Communication médecin-patient [expérimental vs non expérimental]

- Informations communiquées, facilitateurs et obstacles à cette communication
 - Évoquez-vous les termes “médecine de précision” ou “médecine personnalisée” quand vous proposez ces traitements à vos patients ?
 - Quelles informations pensez-vous être nécessaires à communiquer aux patients sur ces traitements et sur leur rapport bénéfice-risque ?
 - Comment transmettez-vous ces informations ?
 - Y a-t-il des informations que vous ne communiquez pas aux patients autour du rapport bénéfice-risque ?
 - Si oui, lesquelles ? Et pour quelles raisons ?
 - Facteurs liés aux patients qui entrent en jeu dans la communication autour du rapport bénéfice-risque de ces traitements
 - La communication sur le rapport bénéfice-risque diffère-t-elle d'un patient à l'autre ? Quels facteurs entrent en jeu ?
 - Vous sentez-vous à l'aise dans cette communication ?
 - Quels sont les obstacles à une communication efficace autour de ces aspects ? Et les facilitateurs ?
 - Comment les patients réagissent-ils quand vous leur proposez ces traitements ?
 - Quelles questions les patients vous posent-ils concernant ces traitements ?

Thème 5 : Décision partagée et rôle de l'entourage dans la décision

- Perception du médecin de la décision partagée et mise en pratique
 - Que pensez-vous de la prise de décision partagée ?
 - Comment les patients sont-ils impliqués dans la décision thérapeutique concernant ces traitements ? Pourquoi ? Dans quelle mesure s'agit-il d'une décision partagée ?
 - L'implication du patient dans la décision thérapeutique varie-t-elle en fonction du type de traitement ? [*Traitement expérimental vs traitement non expérimental*]
 - Y a-t-il des patients qui refusent ces traitements ? Et pour quelles raisons ?
- Implication de l'entourage dans la décision
 - Comment l'entourage influence-t-il la décision thérapeutique ?

Thème 6 : Incertitude du rapport bénéfice-risque des thérapie ciblées et de l'immunothérapie

- Comment définiriez-vous l'incertitude ?
- Quelles sont les sources d'incertitude liées aux effets de ces traitements ?
- Quels sont les facteurs qui augmentent ou diminuent cette incertitude ?
- Qu'en est-il par rapport à la chimiothérapie conventionnelle ?
- Comment gérez-vous cette incertitude ?
- La communiquez-vous aux patients ?
 - Si oui, pourquoi et comment ?
 - Sinon, pourquoi ?
- Comment la communication ou la non-communication de l'incertitude impacte-t-elle les patients et leur décision ?

Clôture de l'entretien

Notre entretien touche ainsi à sa fin. Je vous remercie encore une fois de votre participation. Auriez-vous quelque chose à ajouter ?

Annexe 3. Guide d'entretien à destination des patients

Présentation de l'entretien

Bonjour,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à cet entretien.

Comme vous le savez, nous réalisons un travail de recherche à la faculté de médecine de Dijon dans le but de recueillir votre expérience et votre opinion sur les traitements que vous recevez.

L'entretien est réalisé dans le strict respect de l'anonymat et sera enregistré. Donnez-vous votre accord pour commencer l'enregistrement ?

Notre entretien durera environ une heure.

Avez-vous des questions avant de commencer ?

Question brise-glace

- Seriez-vous d'accord pour parler un peu de vous ?
 - Quelle est votre situation professionnelle ? Et votre niveau d'étude ?
 - Quelle est votre situation maritale ? Avez-vous des enfants ? Combien ?

Thème 1. Rapport du patient à la santé et au système de santé

- Avant votre maladie, avez-vous été pris en charge par un professionnel de santé ? Dans quelles circonstances ? Quels souvenirs ?

Thème 2. Déroulement des soins et du suivi de l'état de santé du patient depuis la découverte du cancer jusqu'à ce jour

- Comment se passent vos soins et le suivi de votre état de santé depuis la découverte du cancer jusqu'à ce jour ? (Annonce, traitements précédents, ...)

Thème 3. Définition du traitement actuel

- Connaissances en lien avec le traitement actuel
 - Qu'est-ce que vous savez sur votre traitement actuel ? Sur ses effets (bénéfiques et indésirables) ?
 - D'où viennent vos informations ?
 - Est-ce que vous avez déjà entendu les termes "médecine de précision" ou "médecine personnalisée" ? Qu'est-ce que vous en comprenez ?
- Déroulement et rôle du patient

- Pouvez-vous me raconter comment a été défini/mis en place votre traitement actuel ?
- Avez-vous eu un rôle à jouer ?
- Avez-vous eu un temps de réflexion ?
- La façon dont votre traitement a été défini/mis en place vous convient-elle ?
- Avez-vous eu l'impression d'avoir fait un choix ?
- Avez-vous ressenti la possibilité de refuser ?
- Échanges avec le médecin et les autres professionnels de santé autour du traitement actuel
 - Qu'est-ce que votre médecin vous a dit sur votre traitement actuel quand il vous l'a proposé ? De quoi avez-vous parlé durant cette consultation ?
 - Qu'est-ce qui était important pour vous de savoir (chiffres, ...) ?
 - Avez-vous posé des questions à votre médecin sur ce traitement ?
 - Si oui, lesquelles ?
 - Sinon, pourquoi ?
 - Que pensez-vous des échanges que vous avez eu avec votre médecin autour de votre traitement actuel ?
 - D'autres membres du personnel soignant vous ont-ils parlé de votre traitement ? Comment ça s'est passé ?
- Rôle de l'entourage dans la mise en place du traitement actuel
 - Avez-vous pu en discuter avec des personnes de votre entourage ?
 - Si oui, quel en a été l'impact ?
 - Sinon, pourquoi ?

Thème 4. Rapport du patient au traitement actuel et à l'incertitude associée à ses effets

- Qu'est-ce que vous avez pensé de votre traitement quand il vous a été proposé par votre médecin ? Et maintenant ?
- Qu'est-ce que vous ressentez vis-à-vis de votre traitement et de ses effets ?
- Vous posez-vous des questions sur votre traitement et ses effets ?
 - Si oui, lesquelles ?
 - Sinon, pourquoi ?

Question de clôture

Notre entretien touche ainsi à sa fin. Je vous remercie encore une fois de votre participation.

Auriez-vous quelque chose à ajouter ?

Pourquoi avez-vous accepté de participer ?

Annexe 4. Note d'information à destination des médecins

NOTE D'INFORMATION DESTINÉE AUX PERSONNES PARTICIPANT AU PROTOCOLE DE RECHERCHE REBEICA

Rapport bénéfice-risque et gestion de l'incertitude dans un contexte d'innovation thérapeutique en cancérologie digestive : perception, positionnement et décision des patients et des médecins REBEICA

Médecin Investigateur Coordonnateur	<p>Pr Côme LEPAGE Professeur des Universités – hépato-gastroentérologue et oncologue digestif</p> <ol style="list-style-type: none">1. Centre Hospitalier Universitaire de Dijon (CHU Dijon)2. Inserm UMR 1231 "Lipides, Nutrition, Santé (LNC)" (Inserm UMR1231 LNC)3. Université de Bourgogne (UB) <p>CHU Dijon-Bourgogne 14 rue Gaffarel-21079 DIJON Cedex Tél. 03 80 29 37 50 E-mail : come.lepage@u-bourgogne.fr</p>
--	---

Madame, Monsieur,

Une étude intitulée "Rapport Bénéfice-risque et gestion de l'Incertaineté dans un contexte d'innovation thérapeutique en Cancérologie digestive : perception, positionnement et décision des patients et des médecins" (REBEICA) est actuellement menée dans le cadre d'une thèse de doctorat en santé publique (doctorante : Carole El Chami, directrice de thèse : Pr Catherine Lejeune, co-directrice : Pr Christine Binquet, co-encadrant : Dr Nicolas Meunier-Beillard).

Nous souhaitons vous solliciter pour participer à cette étude, réalisée selon la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

Nous vous présentons ici les informations nécessaires pour comprendre l'intérêt et le déroulement de l'étude, les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles.

1. QUELS SONT LE CONTEXTE ET LES OBJECTIFS DE CETTE RECHERCHE ?

Ces dernières années, la cancérologie digestive a fait l'objet de progrès très importants. La caractérisation moléculaire et génétique des tumeurs a en effet permis d'orienter le traitement des cancers digestifs davantage vers la médecine de précision et de proposer aux patients une médecine encore plus personnalisée. Ces progrès ont conduit à la multiplication des essais cliniques portant sur des traitements issus de la médecine de précision dont les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Dans le cadre de ces essais, l'utilisation de nouvelles molécules ou de traitements ayant déjà reçus l'AMM à d'autres localisations, ou en association avec des thérapies déjà existantes peut être étudiée.

Dans ce contexte d'innovation thérapeutique, les patients et les médecins sont confrontés à la notion de rapport entre les bénéfices et les risques d'effets secondaires de ces traitements surtout lors de la décision thérapeutique. Les patients et les médecins sont également confrontés à la question de l'incertitude qui se trouve être renforcée du fait d'un recul moins important pour les traitements issus de la médecine de précision que pour les traitements conventionnels. Cette incertitude peut rendre parfois plus complexe la décision thérapeutique.

Nous souhaitons ainsi, par le biais d'entretiens individuels :

- Appréhender comment les patients et les médecins perçoivent, se représentent et gèrent les notions de bénéfice, de risque et d'incertitude associées aux traitements innovants issus de la médecine de précision.
- Comprendre les mécanismes de décision thérapeutique et les interactions médecin-patient dans un contexte d'innovation thérapeutique.

C'est la raison pour laquelle nous sollicitons des médecins, oncologues ou spécialistes d'organes en cancérologie digestive pouvant prescrire des thérapies ciblées ou une immunothérapie. Il est prévu d'inclure 15 médecins.

Des patients atteints d'un cancer digestif et pour lesquels une thérapie ciblée et/ou une immunothérapie vient d'être prescrite seront également interviewés dans le cadre de cette étude.

2. QUE DEVRAIS-JE FAIRE SI JE PARTICIPE ?

Si vous acceptez de participer à cette étude, la chercheuse en charge des entretiens conviendra avec vous d'une date et d'un lieu de rendez-vous pour la réalisation de l'entretien. Le lieu du rendez-vous sera fixé en concertation avec vous.

La chercheuse recueillera diverses informations vous concernant directement auprès de vous dans le respect de la confidentialité. Ces informations incluront :

- Des données sociodémographiques : vos initiales, votre âge et votre sexe ;
- Des données professionnelles : nombre d'années d'expérience, lieu et service d'exercice, spécialisation et formation complémentaire (ex : formation en éthique).

L'entretien sera enregistré sur dictaphone puis effacé après retranscription ou à la fin de l'analyse. Il devrait durer environ 1 heure.

3. QUELS SONT LES BÉNÉFICES ET LES CONTRAINTES LIÉS À VOTRE PARTICIPATION ?

Il n'y a aucun risque prévisible pour vous. Les seules contraintes liées à la participation à cette étude sont le temps consacré à l'entretien (environ une heure). Vous ne recevrez aucune rétribution pour votre participation.

4. TRAITEMENT INFORMATIQUE DES DONNÉES PERSONNELLES

Dans le cadre de l'étude à laquelle nous vous proposons de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de l'étude au regard des objectifs de cette dernière, qui vous ont été présentés.

A cette fin, les données collectées et générées pour cette étude seront utilisées de manière confidentielle et dans le respect de la réglementation en vigueur, notamment le Règlement (UE) n° 2016/679 relatif à la protection des données personnelles (RGPD) et la Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 dite « Loi Informatique et Libertés » modifiée.

Ces données ne feront pas apparaître votre identité qui sera remplacée par un numéro d'identification. Les informations concernant votre identité ne seront connues que par l'équipe de recherche en charge de la gestion de l'étude. Les personnes engagées dans cette étude sont toutes tenues à un devoir de confidentialité.

Conformément à la réglementation sur la protection des données personnelles (loi Informatique et

Libertés du 6 janvier 1978 modifiée et le Règlement Général sur la Protection des Données), vous disposez d'un droit d'accès, de modification, de rectification, de limitation, de portabilité et d'effacement des données vous concernant. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant.

L'ensemble de ces droits pourra être exercé à tout moment en contactant dans un premier lieu les responsables de la recherche Pr Côme Lepage par mail : come.lepage@u-bourgogne.fr et Pr Catherine Lejeune par mail : catherine.lejeune@u-bourgogne.fr ; et si besoin auprès du délégué à la protection des données de l'université de Bourgogne (dpd@u-bourgogne.fr).

Les entretiens, qui auront été enregistrés avec votre accord seront retranscrits intégralement de manière anonymisée puis effacés systématiquement de la mémoire du dictaphone.

5. INFORMATIONS SUR L'ETUDE

- Vous avez la possibilité à tout moment de l'étude de contacter l'investigateur coordonnateur de l'étude pour toute demande d'information complémentaire sur l'étude ou sur votre participation.
- Vous pourrez être informé(e), si vous le souhaitez, des résultats globaux de la recherche à la fin de l'étude auprès de l'investigateur coordonnateur.
- Les résultats de cette étude pourront faire l'objet de communications et/ou publications dans des revues scientifiques dans lesquelles votre nom ne sera jamais utilisé.
- Ce projet a reçu un avis favorable du CEEI/IRB de l'Inserm (IRB00003888) le 5 juillet 2022.

Votre Participation est volontaire et libre

Si vous acceptez de participer, vous pourrez à tout moment quitter cette étude sans justification. Les informations recueillies précédemment à cet arrêt seront utilisées sauf si vous exercez votre droit d'opposition. Vous devez alors en informer le médecin investigateur Pr Lepage.

Nous vous remercions de votre coopération.

Annexe 5. Note d'information à destination des patients

NOTE D'INFORMATION DESTINÉE AUX PERSONNES PARTICIPANT AU PROTOCOLE DE RECHERCHE REBEICA

Rapport bénéfice-risque et gestion de l'incertitude dans un contexte d'innovation thérapeutique en cancérologie digestive : perception, positionnement et décision des patients et des médecins REBEICA

Médecin Investigateur Coordonnateur	<p>Pr Côme LEPAGE Professeur des Universités – hépato-gastroentérologue et oncologue digestif</p> <ol style="list-style-type: none">1. Centre Hospitalier Universitaire de Dijon (CHU Dijon)2. Inserm UMR 1231 "Lipides, Nutrition, Santé (LNC)" (Inserm UMR1231 LNC)3. Université de Bourgogne (UB) <p>CHU Dijon-Bourgogne 14 rue Gaffarel-21079 DIJON Cedex Tél. 03 80 29 37 50 E-mail : come.lepage@u-bourgogne.fr</p>
--	---

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous propose de participer à une étude menée par un groupe de chercheurs de la faculté de médecine de Dijon, intitulée "Rapport Bénéfice-risque et gestion de l'incertitude dans un contexte d'innovation thérapeutique en CAncérologie digestive : perception, positionnement et décision des patients et des médecins" (REBEICA).

Avant de prendre votre décision, il est important que vous compreniez les raisons pour lesquelles cette étude est réalisée, comment les données vous concernant seront utilisées, ce que l'étude implique, ses bénéfices, risques et gênes éventuels. Prenez le temps de lire attentivement les informations qui suivent, si certains points ne vous semblent pas clairs ou si vous souhaitez plus d'informations, n'hésitez pas à interroger votre médecin.

Vous avez la possibilité d'en parler avec vos proches ou votre médecin traitant. Vous ne devez prendre votre décision qu'après avoir lu et compris les explications qui suivent.

Vous disposez d'un délai de réflexion pour prendre votre décision. Après avoir obtenu les réponses à vos questions, vous serez libre d'y participer ou non.

1. QUELS SONT LES OBJECTIFS DE CETTE RECHERCHE ?

Ces dernières années, la cancérologie digestive a fait l'objet de progrès très importants. La caractérisation moléculaire et génétique des tumeurs a en effet permis d'orienter le traitement des cancers digestifs davantage vers la médecine de précision et de proposer aux patients une médecine

encore plus personnalisée. Ces progrès ont conduit à la multiplication des essais cliniques portant sur des traitements issus de la médecine de précision dont les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Dans le cadre de ces essais, l'utilisation de nouvelles molécules ou de traitements ayant déjà reçus l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) à d'autres localisations, ou en association avec des thérapies déjà existantes peut être étudiée.

Dans ce contexte d'innovation thérapeutique, les patients et les médecins sont confrontés à la notion de rapport entre les bénéfices et les risques d'effets secondaires de ces traitements surtout lors de la décision thérapeutique. Les patients et les médecins sont également confrontés à la question de l'incertitude qui se trouve être renforcée du fait d'un recul moins important pour les traitements issus de la médecine de précision que pour les traitements conventionnels. Cette incertitude peut rendre parfois plus complexe la décision thérapeutique.

Nous souhaitons ainsi, par le biais d'entretiens individuels :

- Appréhender comment les patients et les médecins perçoivent, se représentent et gèrent les notions de bénéfice, de risque et d'incertitude associées aux traitements innovants issus de la médecine de précision.
- Comprendre les mécanismes de décision thérapeutique et les interactions médecin-patient dans un contexte d'innovation thérapeutique.

Dans le cadre de la prise en charge de votre cancer, votre médecin vous a prescrit l'un de ces traitements. C'est la raison pour laquelle nous vous sollicitons aujourd'hui afin d'explorer votre ressenti vis-à-vis de ce traitement. Il est prévu d'inclure 30 patients dans cette étude.

2. QUE DEVRAIS-JE FAIRE SI JE PARTICIPE ?

L'étude se déroulera selon les étapes suivantes :

- Votre médecin a vérifié que vous correspondez aux critères requis pour participer à cette recherche. Lorsque votre médecin vous a proposé de participer à cette étude, il vous a expliqué en détail tous les aspects de l'étude, son déroulement, les risques et les bénéfices possibles et vous a remis cette note d'information. Si vous acceptez de participer, vous devrez en informer votre médecin oralement.
- Si vous avez accepté de participer à cette recherche, votre médecin vous demandera de remplir une fiche de coordonnées avec votre adresse postale et votre numéro de téléphone pour être contacté par un chercheur en santé publique afin de convenir d'un rendez-vous pour la réalisation de l'entretien.
- Le chercheur en charge de l'étude vous contactera dans la semaine qui suit l'information par votre médecin afin de convenir d'un rendez-vous pour la réalisation de l'entretien. Le lieu, le jour et l'heure de ce rendez-vous seront fixés en concertation avec vous. Un entretien à votre domicile sera privilégié car il permettra une observation du contexte de vie et socioculturel (environnement du domicile, type d'habitat, présence d'espace extérieur, jardin) et donc une meilleure compréhension de vos besoins et de vos attentes. Cette observation pourra faire l'objet d'un recueil (notes papier prises par le chercheur en complément de l'entretien). Si vous ne souhaitez pas que l'entretien soit réalisé à votre domicile, vous pourrez tout à fait choisir un autre lieu. L'entretien durera environ 1h et sera enregistré via un dictaphone.

3. QUELS SONT LES CONTRAINTES ET BENEFICES A PARTICIPE A CETTE ETUDE

Cette étude est une étude dite observationnelle. Vous n'aurez aucune consultation, visites ou examens supplémentaires à effectuer durant celle-ci. La seule contrainte sera de réaliser un entretien comme décrit ci-dessus. Votre participation à cette étude nous permettra de mieux comprendre votre ressenti vis-à-vis du traitement que vous recevez.

Une meilleure compréhension de vos choix et de votre avis en matière de traitements oncologiques pourra aider à améliorer la communication et l'information donnée par les médecins aux patients lors de leur prise en charge. Cette étude pourra permettre de concevoir des actions visant à mieux accompagner les patients dans leur choix de traitement et à améliorer leurs échanges avec leur médecin.

4. PUIS-JE NE PAS PARTICIPER A L'ETUDE ?

Votre participation est entièrement libre et non obligatoire. Vous pouvez refuser de participer à l'étude sans avoir à vous justifier, cela n'aura pas de conséquence sur la qualité de vos soins ni sur votre relation avec votre médecin. Toutefois, votre contribution nous sera précieuse pour assurer la qualité de cette étude.

5. COMBIEN DE TEMPS DURERA L'ETUDE ET QUELLES DONNEES SERONT RECUEILLIES ?

Il n'y a pas de suivi dans cette étude. La durée de participation de chaque patient à cette recherche est ponctuelle et correspondra à la durée de l'entretien soit environ 1h.

En plus de l'entretien avec le chercheur, nous souhaitons recueillir de manière anonyme des données à partir de votre dossier médical :

- vos initiales,
- votre âge,
- votre âge au moment du diagnostic,
- la localisation et le stade du cancer,
- les caractéristiques de la tumeur (héréditaire ou non),
- les modalités de diagnostic,
- vos antécédents personnels et familiaux de cancers ou d'autres pathologies,
- les types de traitements reçus depuis le diagnostic,
- votre participation ou non à un essai clinique dans le cadre de ces traitements et de votre traitement actuel.

D'autres données seront également recueillies par le chercheur directement auprès de vous le jour de l'entretien. Ces données concernent :

- votre situation maritale et familiale,
- votre niveau d'étude, votre catégorie socio-professionnelle et la profession de votre père,
- si vous êtes bénéficiaire ou non de la complémentaire santé solidaire.

6. PROTECTION DES PATIENTS

- Le médecin qui vous propose cette étude vous laissera le temps de réfléchir.
- Ce projet a reçu un avis favorable du CEEI/IRB de l'Inserm (IRB00003888) le 5 juillet 2022. Après avoir pris connaissance de cette note d'information et avoir interrogé votre médecin sur d'autres éléments que vous souhaiteriez connaître, il vous sera demandé de donner votre accord à cette étude en informant votre médecin.
- Votre participation à cette étude est entièrement volontaire et libre. Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins et des traitements que vous êtes en droit d'attendre. Si vous ne souhaitez pas participer à la recherche, il vous suffit de le dire à votre médecin.
- Vous pouvez vous retirer à tout moment de la recherche sans justification, sans conséquence sur la suite de votre traitement ni la qualité des soins qui vous seront fournis et sans conséquence sur la relation avec votre médecin.
- Vous ne recevrez aucun dédommagement financier dans le cadre de votre participation à cette étude.

7. TRAITEMENT INFORMATIQUE DES DONNEES PERSONNELLES

Dans le cadre de l'étude à laquelle nous vous proposons de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de l'étude au regard de l'objectif de cette dernière, qui vous a été présenté.

A cette fin, les données collectées et générées pour cette étude seront utilisées de manière confidentielle et dans le respect de la réglementation en vigueur, notamment le Règlement (UE) n°2016/679 relatif à la protection des données personnelles (RGPD) et la Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 dite "Loi Informatique et Libertés" modifiée.

Ces données ne feront pas apparaître votre identité qui sera remplacée par un numéro d'identification. Les informations concernant votre identité ne seront connues que par l'équipe médicale et le chercheur réalisant l'entretien. Les personnes engagées dans cette étude sont toutes tenues à un devoir de confidentialité.

L'Université de Bourgogne, responsable du traitement et propriétaire des données, contrôlera l'utilisation et prendra toutes les mesures nécessaires pour assurer la protection de vos données personnelles.

Conformément à la réglementation sur la protection des données personnelles (loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 modifiée et le Règlement Général sur la Protection des Données), vous disposez d'un droit d'accès, de modification, de rectification, de limitation, de portabilité et d'effacement des données vous concernant. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant.

L'ensemble de ces droits pourra être exercé à tout moment en contactant dans un premier lieu les responsables de la recherche dont les coordonnées sont indiquées ci-dessous et si besoin auprès du délégué à la protection des données de l'université de Bourgogne (dpd@u-bourgogne.fr).

Nous conserverons vos données personnelles uniquement le temps nécessaire à l'accomplissement de la finalité pour laquelle elles ont été collectées ou pour remplir des obligations légales ou réglementaires.

En cas de difficulté en lien avec la gestion de vos données personnelles, vous pouvez également adresser une réclamation auprès de l'autorité de contrôle : la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

8. A QUI DEVEZ-VOUS VOUS ADRESSER EN CAS DE QUESTIONS OU DE PROBLEMES ?

En cas de problèmes, d'événements indésirables en cours de recherche ou de questions, vous pouvez vous adresser aux personnes suivantes :

Vos contacts dans l'étude :	
Médecin Investigateur Coordonnateur :	Pr Côme LEPAGE Tél. 03 80 29 37 50 E-mail : come.lepage@u-bourgogne.fr
Coordonnateur Scientifique :	Pr Catherine Lejeune Tél. 03 80 39 34 88 E-mail : catherine.lejeune@u-bourgogne.fr

Titre : Rapport Bénéfice-risque et gestion de l'Incertitude dans un contexte d'innovation thérapeutique en Cancérologie digestive : perception, positionnement et décision des patients et des médecins (REBEICA)

Mots-clés : Thérapies ciblées, Immunothérapie, Cancérologie digestive, Incertitude, Rapport bénéfice-risque, Décision thérapeutique

Résumé : La meilleure compréhension des mécanismes moléculaires, cellulaires et immunologiques du cancer grâce aux évolutions technologiques a conduit au développement des thérapies ciblées, puis de l'immunothérapie, ce qui a changé la manière d'appréhender le traitement du cancer. Si ces traitements permettent d'aboutir à une personnalisation de plus en plus fine de la prise en charge des cancers, ils sont toutefois associés à plusieurs défis dans le cadre du processus de décision thérapeutique censé être partagé. Ces défis sont liés à la multiplicité des données (cliniques, biologiques, moléculaires) à intégrer dans la décision ; à la complexité de l'information scientifique sur les risques et les bénéfices de ces traitements que les patients doivent intégrer pour un choix éclairé ; et à la communication et la gestion de l'incertitude liée au manque de recul et parfois de preuves scientifiques sur leurs effets. Nous avons souhaité étudier les représentations et les attitudes des oncologues et des patients vis-à-vis de ces traitements et de l'incertitude associée à leur rapport bénéfice-risque ; et décrire leur impact sur le processus de décision thérapeutique en cancérologie digestive.

Nous avons mené deux études qualitatives basées sur des entretiens semi-directifs, d'une part auprès des oncologues pratiquant la cancérologie digestive, et d'autre part auprès des patients atteints de cancers digestifs et recevant ces traitements.

L'étude qualitative menée auprès de quinze oncologues exerçant dans différents types d'établissements de santé de la région Bourgogne Franche-Comté (centres hospitaliers universitaires de Dijon et de Besançon, centre de lutte contre le cancer de Dijon et centre hospitalier de Chalon-sur-Saône) montre que l'incertitude à laquelle ils font face peut être liée au manque de données disponibles et/ou de connaissances expérientielles sur les effets de ces traitements.

Cette incertitude est néanmoins contrebalancée par des dispositifs d'encadrement et de surveillance et par l'existence des réunions de concertation pluridisciplinaire. Plusieurs stratégies sont utilisées par les oncologues pour présenter ces traitements aux patients et pour communiquer sur l'incertitude de leur rapport bénéfice-risque, et ce, sans que leur expertise professionnelle ne soit remise en question par les patients. Le temps restreint dont ils disposent et le manque d'expertise médicale des patients sont des freins à la mise en œuvre de la décision partagée identifiés par les oncologues.

L'étude qualitative menée auprès de vingt patients pris en charge dans différents types d'établissements de santé de la région Bourgogne Franche-Comté (centres hospitaliers universitaires de Dijon et de Besançon et centre de lutte contre le cancer de Dijon) montre que les patients ont une représentation positive de l'efficacité et de la tolérance de ces traitements, associée aux notions de nouveauté et de chance. Ils ont une connaissance limitée et des difficultés à appréhender pleinement certains aspects relatifs à ces traitements. L'incertitude liée à leurs effets est reconnue mais minorée par les patients par la mise en place de plusieurs stratégies de coping. Face à cette incertitude et à leur sentiment d'illégitimité vis-à-vis de la sphère médicale, les patients perçoivent leur rôle dans la décision thérapeutique comme étant limité.

Les résultats de ces deux études mettent en évidence la nécessité de rendre les informations sur les traitements plus accessibles aux patients et le besoin d'améliorer leur niveau de littératie en santé, un levier potentiel d'action à explorer pour progresser vers davantage d'autonomie dans le processus de décision.

Title : Benefit-risk ratio and management of uncertainty in a context of therapeutic innovation in digestive oncology: perception, positioning and decision of patients and physicians

Keywords : Targeted therapies, Immunotherapy, Digestive oncology, Uncertainty, Benefit-risk ratio, Therapeutic decision

Abstract : Advances in technology have led to a better understanding of the molecular, cellular, and immunological mechanisms of cancer, paving the way for the development of targeted therapies, followed by immunotherapy, which have transformed the approach to cancer treatment. While these treatments allow for increased personalization of cancer care, they present several challenges in the context of therapeutic decision-making, which is supposed to be shared. These challenges are related to the multiplicity of data (clinical, biological, molecular) that need to be integrated into decisions; the complexity of the scientific information on the risks and benefits of these treatments, which patients must understand to make an informed choice; and the communication and management of uncertainty due to the lack of hindsight and, sometimes, scientific evidence regarding their effects.

We aimed to study the perceptions and attitudes of oncologists and patients towards these treatments and the uncertainty surrounding their risk-benefit ratio, as well as to describe their impact on the therapeutic decision-making process in digestive oncology.

We conducted two qualitative studies based on semi-structured interviews: one with oncologists practicing digestive oncology, and the other with patients diagnosed with digestive cancers and undergoing these treatments.

The qualitative study conducted with fifteen oncologists working in different types of healthcare institutions in the Bourgogne Franche-Comté region (Dijon and Besançon university hospitals, Dijon cancer center, and Chalon-sur-Saône hospital) shows that the uncertainty they face can be related to the lack of available data and/or experiential knowledge about the effects of these treatments.

This uncertainty is nevertheless counterbalanced by supervision and monitoring systems and by the existence of multidisciplinary team meetings. Several strategies are used by oncologists to present these treatments to patients and communicate the uncertainty of their benefit-risk ratio, without patients questioning their professional expertise. The limited time available and the patients' lack of medical expertise are identified by oncologists as obstacles to the implementation of shared decision-making.

The qualitative study conducted with twenty patients receiving care in various healthcare institutions in the Bourgogne Franche-Comté region (Dijon and Besançon university hospitals and Dijon cancer center) shows that patients have a positive perception of the effectiveness and tolerance of these treatments, associated with notions of newness and opportunity. They have limited knowledge and difficulty to fully grasp certain aspects of these treatments. The uncertainty related to their effects is acknowledged but minimized by patients through the implementation of several coping strategies. Faced with this uncertainty and their feeling of illegitimacy in medical matters, patients perceive their role in the therapeutic decision-making as limited.

The results of these two studies highlight the need to make treatment information more accessible to patients and the need to improve their health literacy, a potential area of action to explore in order to progress toward greater autonomy in the decision-making process.