

**UNIVERSITE D'ANGERS**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2013

N° .....

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Qualification en : MEDECINE GENERALE**

**Par**

***Damien LANÉELLE***

Né le 24 mars 1986 à Suresnes

---

Présentée et soutenue publiquement le : 21 novembre 2013

---

**Surveillance tensionnelle par automesure des patients  
cancéreux traités par anti-angiogénique.**

**Comparaison de deux méthodes d'automesure et impact sur  
la qualité de vie.**

---

**Président : Madame le Professeur BARON Céline**

**Directeur : Monsieur le Professeur LEFTHÉRIOTIS Georges**



**UNIVERSITE D'ANGERS**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2013

N°.....

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Qualification en : MEDECINE GENERALE**

**Par**

***Damien LANÉELLE***

**Né le 24 mars 1986 à Suresnes**

---

**Présentée et soutenue publiquement le : 21 novembre 2013**

---

**Surveillance tensionnelle par automesure des patients  
cancéreux traités par anti-angiogénique.**

**Comparaison de deux méthodes d'automesure et impact  
sur la qualité de vie.**

---

**Président : Madame le Professeur BARON Céline**

**Directeur : Monsieur le Professeur LEFTHÉRIOTIS Georges**

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS

**Doyen**  
**Vice doyen recherche**  
**Vice doyen pédagogie**

Pr. RICHARD  
Pr. PROCACCIO  
Pr. COUTANT

**Doyens Honoraires :** Pr. BIGORGNE, Pr. EMILE, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. SAINT-ANDRÉ

**Professeur Émérite :** Pr. Gilles GUY, Pr. Jean-Pierre ARNAUD

**Professeurs Honoraires :** Pr. ACHARD, Pr. ALLAIN, Pr. ALQUIER, Pr. BASLÉ, Pr. BIGORGNE, Pr. BOASSON, Pr. BOYER, Pr. BREGEON, Pr. CARBONNELLE, Pr. CARON-POITREAU, Pr. M. CAVELLAT, Pr. COUPRIS, Pr. DAUVER, Pr. DELHUMEAU, Pr. DENIS, Pr. DUBIN, Pr. EMILE, Pr. FOURNIÉ, Pr. FRANÇOIS, Pr. FRESSINAUD, Pr. GESLIN, Pr. GROSIEUX, Pr. GUY, Pr. HUREZ, Pr. JALLET, Pr. LARGET-PIET, Pr. LARRA, Pr. LE JEUNE, Pr. LIMAL, Pr. MARCAIS, Pr. PARÉ, Pr. PENNEAU, Pr. PENNEAU-FONTBONNE, Pr. PIDHORZ, Pr. POUPLARD, Pr. RACINEUX, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. RONCERAY, Pr. SIMARD, Pr. SORET, Pr. TADEI, Pr. TRUELLE, Pr. TUCHAIS, Pr. VERRET, Pr. WARTEL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

<b>ABRAHAM Pierre</b>	Physiologie
<b>ASFAR Pierre</b>	Réanimation médicale
<b>AUBÉ Christophe</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>AUDRAN Maurice</b>	Rhumatologie
<b>AZZOUZI Abdel-Rahmène</b>	Urologie
<b>BARON Céline</b>	Médecine générale
<b>BARTHELAIX Annick</b>	Biologie cellulaire
<b>BATAILLE François-Régis</b>	Hématologie ; Transfusion
<b>BAUFRETON Christophe</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
<b>BEAUCHET Olivier</b>	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
<b>BEYDON Laurent</b>	Anesthésiologie-réanimation
<b>BIZOT Pascal</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>BONNEAU Dominique</b>	Génétique
<b>BOUCHARA Jean-Philippe</b>	Parasitologie et mycologie
<b>CALÈS Paul</b>	Gastroentérologie ; hépatologie
<b>CAMPONE Mario</b>	Cancérologie ; radiothérapie
<b>CAROLI-BOSC François-Xavier</b>	Gastroentérologie ; hépatologie
<b>CHABASSE Dominique</b>	Parasitologie et mycologie
<b>CHAPPARD Daniel</b>	Cytologie et histologie
<b>COUTANT Régis</b>	Pédiatrie
<b>COUTURIER Olivier</b>	Biophysique et Médecine nucléaire
<b>DARSONVAL Vincent</b>	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
<b>de BRUX Jean-Louis</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
<b>DESCAMPS Philippe</b>	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
<b>DIQUET Bertrand</b>	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique
<b>DUVERGER Philippe</b>	Pédopsychiatrie
<b>ENON Bernard</b>	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
<b>FANELLO Serge</b>	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>FOURNIER Henri-Dominique</b>	Anatomie
<b>FURBER Alain</b>	Cardiologie
<b>GAGNADOUX Frédéric</b>	Pneumologie
<b>GARNIER François</b>	Médecine générale
<b>GARRÉ Jean-Bernard</b>	Psychiatrie d'adultes

<b>GINIÈS Jean-Louis</b>	Pédiatrie
<b>GOHIER Bénédicte</b>	Psychiatrie
<b>GRANRY Jean-Claude</b>	Anesthésiologie-réanimation
<b>GUARDIOLA Philippe</b>	Hématologie ; transfusion
<b>HAMY Antoine</b>	Chirurgie générale
<b>HUEZ Jean-François</b>	Médecine générale
<b>HUNAUT-BERGER Mathilde</b>	Hématologie ; transfusion
<b>IFRAH Norbert</b>	Hématologie ; transfusion
<b>JEANNIN Pascale</b>	Immunologie
<b>JOLY-GUILLOU Marie-Laure</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
<b>LACCOURREYE Laurent</b>	Oto-rhino-laryngologie
<b>LASOCKI Sigismond</b>	Anesthésiologie-réanimation
<b>LAUMONIER Frédéric</b>	Chirurgie infantile
<b>LE JEUNE Jean-Jacques</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>LEFTHÉRIOTIS Georges</b>	Physiologie
<b>LEGRAND Erick</b>	Rhumatologie
<b>LEROLLE Nicolas</b>	Réanimation médicale
<b>LERMITE Emilie</b>	Chirurgie générale
<b>LUNEL-FABIANI Françoise</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
<b>MALTHIÉRY Yves</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>MARTIN Ludovic</b>	Dermato-vénéréologie
<b>MENEI Philippe</b>	Neurochirurgie
<b>MERCAT Alain</b>	Réanimation médicale
<b>MERCIER Philippe</b>	Anatomie
<b>NGUYEN Sylvie</b>	Pédiatrie
<b>PICHARD Eric</b>	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
<b>PICQUET Jean</b>	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
<b>PODEVIN Guillaume</b>	Chirurgie infantile
<b>PROCACCIO Vincent</b>	Génétique
<b>PRUNIER Fabrice</b>	Cardiologie
<b>REYNIER Pascal</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>RICHARD Isabelle</b>	Médecine physique et de réadaptation
<b>RODIEN Patrice</b>	Endocrinologie et maladies métaboliques
<b>ROHMER Vincent</b>	Endocrinologie et maladies métaboliques
<b>ROQUELAURE Yves</b>	Médecine et santé au travail
<b>ROUGÉ-MAILLART Clotilde</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>ROUSSEAU Audrey</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>ROUSSELET Marie-Christine</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>ROY Pierre-Marie</b>	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
<b>SAINT-ANDRÉ Jean-Paul</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>SENTILHES Loïc</b>	Gynécologie-obstétrique
<b>SUBRA Jean-François</b>	Néphrologie
<b>URBAN Thierry</b>	Pneumologie
<b>VERNY Christophe</b>	Neurologie
<b>WILLOTEAUX Serge</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>ZANDECKI Marc</b>	Hématologie ; transfusion

#### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

<b>ANNAIX Claude</b>	Biophysique et médecine nucléaire
----------------------	-----------------------------------

<b>ANNWEILER Cédric</b>	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
<b>AUGUSTO Jean-François</b>	Néphrologie
<b>BEAUVILLAIN Céline</b>	Immunologie
<b>BELIZNA Cristina</b>	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
<b>BLANCHET Odile</b>	Hématologie ; transfusion
<b>BOURSIER Jérôme</b>	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
<b>BOUTON Céline</b>	Médecine générale
<b>CAILLIEZ Éric</b>	Médecine générale
<b>CAPITAIN Olivier</b>	Cancérologie ; radiothérapie
<b>CASSEREAU Julien</b>	Neurologie
<b>CHEVAILLER Alain</b>	Immunologie
<b>CHEVALIER Sylvie</b>	Biologie cellulaire
<b>CONNAN Laurent</b>	Médecine générale
<b>CRONIER Patrick</b>	Anatomie
<b>CUSTAUD Marc-Antoine</b>	Physiologie
<b>de CASABIANCA Catherine</b>	Médecine générale
<b>DUCANCELLE Alexandra</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
<b>DUCLUZEAU Pierre-Henri</b>	Nutrition
<b>FORTRAT Jacques-Olivier</b>	Physiologie
<b>GOHIER Bénédicte</b>	Psychiatrie d'adultes
<b>GUARDIOLA Philippe</b>	Hématologie ; Transfusion
<b>HINDRE François</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>JEANGUILLAUME Christian</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>JOUSSET-THULLIER Nathalie</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>KEMPF Marie</b>	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
<b>LACOEUILLE Franck</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>LERMITTE Emilie</b>	Chirurgie Générale
<b>LETOURNEL Franck</b>	Biologie cellulaire
<b>LOISEAU-MAINGOT Dominique</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>MARCHAND-LIBOUBAN Hélène</b>	Biologie cellulaire
<b>MAY-PANLOUP Pascale</b>	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
<b>MESLIER Nicole</b>	Physiologie
<b>MOUILLIE Jean-Marc</b>	Philosophie
<b>PAPON Xavier</b>	Anatomie
<b>PASCO-PAPON Anne</b>	Radiologie et Imagerie médicale
<b>PELLIER Isabelle</b>	Pédiatrie
<b>PENCHAUD Anne-Laurence</b>	Sociologie
<b>PIHET Marc</b>	Parasitologie et mycologie
<b>PRUNIER Delphine</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>PUISSANT Hugues</b>	Génétique
<b>ROUSSEAU Audrey</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>SAVAGNER Frédérique</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>SIMARD Gilles</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>TANGUY-SCHMIDT Aline</b>	Hématologie ; transfusion
<b>TURCANT Alain</b>	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique

## **COMPOSITION DU JURY**

### **Président du jury :**

**Madame le Professeur BARON Céline**

### **Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur LEFTHÉRIOTIS Georges**

### **Membres du jury :**

**Madame le Docteur Sophie ABADIE-LACOURTOISIE**

**Monsieur le Professeur Mario CAMPONE**

**Monsieur le Professeur Georges LEFTHÉRIOTIS**

## **REMERCIEMENTS**

### **A Madame le Professeur BARON**

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Je vous remercie pour votre enseignement et votre accompagnement au cours de mon internat de médecine générale, ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et pour votre soutien.

Veillez trouver l'expression de mon profond respect.

### **A Monsieur le Professeur LEFTHÉRIOTIS**

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse.

Je vous remercie pour votre accueil, votre disponibilité et votre écoute tout au long de la rédaction de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

### **A Monsieur le Professeur CAMPONE**

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Je vous remercie d'avoir accueilli favorablement mon projet de thèse.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

### **A Madame le Docteur ABADIE-LACOURTOISIE**

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez témoignée tout au long de l'élaboration de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur FORTRAT, pour tes précieux conseils rédactionnels.

A Madame le Docteur CHALAIN, pour avoir partagé ta passion de la clinique.

A Messieurs les Docteurs TRASSARD, HEULS et ROSSARD, mes maîtres de stage, pour avoir partagé vos expériences et votre bonne humeur.

A Messieurs les Docteurs LAVIGNE et GHALI, vous avez activement encouragé ma formation.

A Mesdames les Docteurs BEUCHER, PIGNON et LE PAPE, pour votre accueil et votre enseignement.

A tous le personnel des services de médecine interne et des explorations vasculaires.

A mes anciens Co-internes, Marine, Aurélie, Jérémie, Patricia, Jean-Baptiste, Diane, Marie, Stéphanie, pour votre amitié et votre complicité.

A mes amis d'Angers et d'ailleurs, Cédric, Camille, Stéphanie, Kévin, Mathieu, Julien, Florie, Aurélien, Charly, Stanislas et Auriane, pour les bons moments passés ensemble et ceux à venir.

A toute ma famille, pour vos attentions.

A mon frère Florian, pour ton soutien.

A mes parents, pour vos encouragements et votre présence tout au long de mes études.

A Adeline.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>AAGG</b>	<b>Anti-Angiogénique</b>
<b>AC</b>	<b>Anticoagulant</b>
<b>AG</b>	<b>Antiagrégant</b>
<b>AMT</b>	<b>Automesure Tensionnelle</b>
<b>ANSM</b>	<b>Agence Nationale de Sécurité du Médicament</b>
<b>Anti-TK</b>	<b>Inhibiteur de la voie Tyrosine Kinase</b>
<b>ARA2</b>	<b>Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II</b>
<b>ATCD</b>	<b>Antécédents</b>
<b>BB</b>	<b>Bêta-Bloquant</b>
<b>CHU</b>	<b>Centre Hospitalo-universitaire</b>
<b>CTCAE</b>	<b>Common Terminology Criteria for Adverse Events</b>
<b>DT2</b>	<b>Diabète de Type 2</b>
<b>ECV</b>	<b>Événement Cardio-vasculaire</b>
<b>HAS</b>	<b>Haute Autorité de Santé</b>
<b>HTA</b>	<b>Hypertension artérielle</b>
<b>IC</b>	<b>Inhibiteur Calcique</b>
<b>ICO</b>	<b>Institut Cancérologique de l'Ouest</b>
<b>IEC</b>	<b>Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion</b>
<b>IMC</b>	<b>Indice de Masse Corporelle</b>
<b>NCI</b>	<b>National Cancer Institute</b>
<b>PA</b>	<b>Pression Artérielle</b>
<b>PAD</b>	<b>Pression Artérielle Diastolique</b>
<b>PAS</b>	<b>Pression Artérielle Systolique</b>
<b>RCP</b>	<b>Réunion de Concertation Pluridisciplinaire</b>
<b>RCV</b>	<b>Risque Cardio-vasculaire</b>
<b>TS</b>	<b>Télésurveillance</b>
<b>TIC</b>	<b>Technologies de l'Information et de la Communication</b>
<b>VEGF</b>	<b>Vascular Endothelial Growth Factor</b>

# SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	10
II. MATERIEL ET METHODE .....	13
III. RESULTATS .....	19
IV. DISCUSSION .....	24
V. CONCLUSION .....	29
VI. REFERENCES.....	31
VII. REMERCIEMENTS .....	33
VIII. TABLEAUX.....	33
IX. ANNEXE .....	34

# **I. INTRODUCTION**

Les traitements anti-angiogéniques (AAGG) occupent une place croissante dans l'arsenal thérapeutique de nombreux cancers solides (rénal, colorectal, pulmonaire, mammaire, ovarien) que ce soit comme adjuvant ou comme traitement de première ligne [1,2,3].

L'angiogenèse, processus physiologique de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau existant, est mise en jeu dans le développement cancéreux lorsque la masse tumorale atteint une taille critique et que les cellules tumorales deviennent hypoxiques [4,5].

Le mécanisme d'action anti-tumoral allégué des AAGG serait une inhibition de la croissance des néo-vaisseaux tumoraux ainsi que la normalisation de la vascularisation tumorale. Ceci expliquerait leurs intérêts en tant que traitement adjuvants à une chimiothérapie classique [6,7]. Le bevacizumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF (vascular endothelial growth factor), a été le premier agent anti-angiogénique disponible en France en 2005. Depuis 2006, le sorafenib et le sunitinib, molécules administrables par voie orale et inhibiteurs de certains récepteurs à tyrosine kinase impliqués dans l'angiogenèse tumorale sont disponibles. De nombreux autres traitements anti-angiogéniques sont depuis disponibles ou en essai dans différent type de cancers solides (utérin, thyroïdien, cérébraux) mais aussi hématologiques.

Du fait de leur administration systémique, ils sont pour la plupart responsables d'effets secondaires cardiovasculaires et notamment d'une hypertension artérielle (HTA) dont la physiopathologie est encore incomplètement comprise, probablement multifactorielle incluant une dysfonction endothéliale, une raréfaction capillaire et une dysautonomie [8].

L'hypertension artérielle est l'effet indésirable le plus fréquent, dont l'incidence est variable de 11% et 43% selon les séries [9,10], selon la molécule, la dose et la définition de l'HTA [11].

Cette HTA est dose-dépendante, répond généralement aux traitements anti-hypertenseurs et peut entraîner dans de rare cas des conséquences graves à court terme (HTA maligne, leucoencéphalopathie postérieure, accident vasculaire cérébral, atteinte cardiaque [12,13]).

Néanmoins la pression artérielle (PA) étant caractérisée par sa variabilité, les mesures cliniques de PA réalisées lors des consultations ne suffisent pas toujours pour faire le diagnostic de l'HTA. Ceci a amplement été démontré dans le domaine de l'HTA essentielle [14]. L'évaluation précise du niveau tensionnel ne peut être fondée que sur une évaluation statistique impliquant la répétition des mesures et des conditions de la mesure (effet blouse

blanche, stress,...) qui ont conduit au développement du contrôle de la PA par automesure tensionnelle (AMT) à domicile. Cette AMT s'est avérée, dans plusieurs études, être plus reproductible, moins chère [15] mais aussi mieux corrélée à la morbi-mortalité cardiovasculaire que la mesure clinique faite en ambulatoire [16,17]. Pour les patients cancéreux traités par antiangiogénique, un suivi régulier par AMT permet un contrôle plus efficace de la PA, une diminution des complications graves, la poursuite du traitement antiangiogénique à dose efficace plus longtemps et une amélioration du pronostic [18,19]. Cependant les modalités de la surveillance tensionnelle au cours du traitement antiangiogénique ne sont pas définies de manière consensuelle. Des recommandations françaises (relevant d'un accord professionnel) [20] ont été proposées en 2008 dans l'attente d'essais contrôlés et prévoit une surveillance par AMT selon le protocole décrit par la Haute Autorité de Santé (HAS). Cette recommandation préconise la réalisation de 3 mesures consécutives, le matin et le soir pendant 3 jours, donnant lieu à la prescription d'un traitement antihypertenseur si les valeurs de PA (moyennées sur 18 mesures) dépassent 135/85 mmHg [21]. L'Institut National du Cancer (NCI) nord américain propose également un autre protocole avec une seule mesure quotidienne et des seuils de décision différents pour instaurer un traitement. Une terminologie descriptive et une échelle de sévérité des effets indésirables (CTCAE) pouvant apparaître au cours d'un traitement anticancéreux [22], a été élaborée parmi lesquels figure l'HTA qui est caractérisée en 5 grades:

- Grade 1 : Pré-hypertension - PA systolique (PAS) 120-139 mmHg ou PA diastolique (PAD) 80-89 mmHg
- Grade 2 défini par une PAS à 140-159 mmHg ou une PAD à 90-99 mmHg persistante ( $\geq 24$ h) ou une PAD  $> 20$  mmHg par rapport à la valeur de base ou nécessité d'un traitement
- Grade 3 défini par une PAS  $> 160$  mmHg ou une PAD  $> 100$  mmHg
- Grade 4 défini par une HTA maligne, ou un déficit neurologique ou une crise aiguë hypertensive
- Grade 5 : Décès du patient

Cette classification est utilisée dans la plupart des études oncologiques internationales d'où proviennent les données de la littérature.

Dans une étude pilote précédente [23] portant sur 18 patients traités par AAGG au CHU d'Angers, il a été montré qu'un suivi tensionnel par AMT selon le protocole décrit par la HAS était différent d'un suivi tensionnel basé sur une mesure unique et quotidienne le matin préconisée par le NCI. Cependant, si la surveillance de la PA par AMT présente l'avantage

d'être facile à réaliser à domicile par le patient, le rythme et la fréquence des mesures peuvent aussi influencer l'adhésion des patients à la mesure sur des périodes longues. L'automesure tensionnelle rigoureuse n'implique pas forcément une communication de ces informations à l'équipe médicale dans des délais adaptés [24], et en dehors de symptômes, le malade ne pouvant à lui seul juger de la décision à prendre par rapport aux mesures réalisées dans l'intervalle des consultations oncologiques. La connaissance des valeurs mesurées par le patient n'est habituellement connue qu'au moment de sa consultation chez le praticien (généraliste ou oncologue) pouvant introduire un retard dans la prise en charge de l'HTA.

Le développement des Technologies de l'Information et de la Communication (TIC) dans le domaine de la santé amène des changements importants dans les pratiques médicales et sur l'organisation du système de soin (Dossier Médical Personnel, télémédecine, télésanté,...). Les services de télémédecine permettent une coopération dans l'exercice médical, mettant en rapport à distance le patient, les données médicales nécessaires, médecins et professionnels de santé, à des fins médicales de diagnostic, de décision, de prise en charge et de traitement [25]. Les actes de télémédecine, qui sont des actes médicaux définis par un cadre légal, sont susceptibles d'assurer différentes fonctions [26]:

- La téléexpertise, qui permet à un professionnel médical de solliciter à distance l'avis d'un ou de plusieurs professionnels médicaux en raison de leurs formations ou de leurs compétences particulières.
- La téléassistance médicale, qui a pour objet de permettre à un professionnel médical d'assister à distance un autre professionnel de santé au cours de la réalisation d'un acte.
- La téléconsultation, qui permet de porter un diagnostic et de mettre en œuvre une conduite thérapeutique à distance pour un patient (par exemple dans le cadre d'un patient séjournant à l'étranger, se trouvant sur un navire en mer).
- La télésurveillance médicale, qui a pour objet de permettre à un professionnel médical de recueillir et d'interpréter à distance les données nécessaires au suivi médical d'un patient et, le cas échéant, de prendre des décisions relatives à la prise en charge de ce patient.

Il existe déjà en France plusieurs projets de télésurveillance médicale à domicile notamment pour les patients atteints de pathologies chroniques ou les personnes âgées en perte d'autonomie. La télésurveillance médicale des grossesses à risques et de l'hypertension

artérielle sont les applications les plus anciennes mais depuis quelques années sont expérimentées des télésurveillances médicales dans des domaines variées : les patients en dialyse péritonéale à domicile ou ceux traités par hémodialyse en Unité de Dialyse Médicalisée, les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe, atteinte d'insuffisance cardiaque ou respiratoire mais aussi dans le cadre de la surveillance d'une prothèse cardiaque électronique [27]. Certains traitements peuvent aussi faire l'objet d'une télésurveillance permettant un contrôle précis des posologies et l'adhésion des patients sur le long terme comme les anticoagulants [28], le traitement par insuline ou les médicaments antihypertenseurs.

A ce jour l'intérêt d'un suivi tensionnel par télésurveillance médicale au cours des traitements par AAGG n'a pas été établi sur des arguments objectifs. De plus les premiers résultats acquis dans l'étude précédente portaient sur un faible nombre de patients.

L'objectif principal de cette thèse est de comparer deux méthodes d'automesure (HAS ou NCI-CTCEA) dans une population de patients traités ou non par AAGG. Ceci permettra de confirmer les données obtenues dans l'étude pilote précédente [23].

Les objectifs secondaires sont de déterminer l'intérêt d'une télésurveillance tensionnelle (télétransmission directe des mesures à l'équipe médicale) et d'en évaluer le ressenti par le patient.

## **II. MATERIEL ET METHODE**

La thèse porte sur des données préliminaires recueillies dans le cadre de l'étude pilote DyVa-AAGG. Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, ouverte, multicentrique qui se déroule à l'Institut Cancérologique de l'Ouest d'Angers et au CHU d'Angers depuis février 2012. Les analyses portent sur les données acquises jusqu'à septembre 2013.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer les effets d'un traitement AAGG sur la dysfonction micro et macro vasculaire dans le but d'identifier le meilleur marqueur de suivi de ces traitements. L'étude a fait l'objet d'une promotion par le CHU d'Angers avec un avis favorable du Centre de Protection des Personnes obtenu le 17/05/2011 et d'un soutien financier par La Ligue contre le Cancer 49.

# 1. Population

Les données sont recueillies dans un groupe de patients traités pour une tumeur solide (digestive, rénale, cutanée) par un anti-angiogénique de type anti-VEGF (BEVACIZUMAB - AVASTIN) ou inhibiteur de la voie tyrosine-kinase (Anti-TK, SUNITINIB - SUTENT). Des patients traités par immunothérapies ciblées non antiangiogénique (anti-CTLA4, IPILIMUMAB – YERVOY, EVEROLIMUS – AFINITOR, TEMSIROLIMUS - TORISEL) sont également inclus comme population témoin. Les traitements sont réalisés en première ou deuxième ligne et l'espérance de survie doit être supérieure à 6 mois.

Les patients sont inclus lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire préalable à l'instauration du traitement anti-angiogénique et suivis sur une période de 6 mois. L'état clinique doit permettre la réalisation des mesures. Un bilan biologique lipidique et glucidique datant de moins de 3 mois est nécessaire pour le calcul du risque cardiovasculaire global selon le score de Framingham-Laurier adapté à la population française [29]. Les patients refusant de participer à l'étude, ou présentant un état clinique ne permettant pas la réalisation des mesures, ainsi que les patients majeurs protégés ou non bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale et les patients inscrits étant en période d'exclusion relative à une autre étude biomédicale ont été exclus.

## 2. Matériel

### 2.1 Mesure de la pression artérielle

Les PAS et PAD brachiales ont été mesurées à l'aide d'un tensiomètre automatique à mémoire OMRON M6 (Kyoto, Japon) ou d'un tensiomètre automatique STABIL-O-GRAPH avec transmission des données vers un serveur dédié par système GSM (IEM, Allemagne) (figure 1). Les 2 dispositifs comportent un brassard huméral adaptée à la taille du bras du patient et validé par l'ANSM [30]. Le recueil tensionnel respecte les conditions de l'automesure tensionnelle par brassard automatique définies dans la *1ère conférence de consensus internationale sur l'automesure* [31] qui sont expliquées au patient par écrit (annexe 1).

Figure 1 : Tensiomètre automatique STABIL-O-GRAPH et sa base GSM



## 2.2 Méthodes d'automesure tensionnelles

### 2.2.1 Méthode « HAS » :

La méthode de mesure est basée sur les recommandations de la HAS [21] qui propose 3 mesures le matin et le soir, les 3 derniers jours de chaque semaine de traitement (« règle des 3 »). Les moyennes de PAS et de PAD sont calculées sur l'ensemble des 18 mesures hebdomadaires. Une HTA est définie par une PAS moyenne supérieure à 135 mmHg et une PAD moyenne supérieure à 85 mmHg.

### 2.2.2 Méthode « NCI-CTCAE » :

Une seule mesure tensionnelle journalière est réalisée chaque matin selon les recommandations de la NCI-CTCEA [22]. Une HTA est définie par une PA > 140/90 mmHg pendant plus de 24h ou une élévation de la PAD de plus de 20 mmHg par rapport à la valeur de base.

## 2.3 Méthodes de transmission de l'automesure

### 2.3.1 Méthode « sans télésurveillance » :

Un premier groupe bénéficie d'un suivi de la PA par AMT avec un report manuel des mesures dans un carnet de recueil (Annexe 2) remis au début de l'étude. Les patients présentent ce carnet lors des consultations avec leur médecin généraliste ou de l'oncologue référent. L'analyse des relevés tensionnels se fait à partir de la consultation du carnet de surveillance tensionnelle lors des visites de suivi.

### 2.3.2 Méthode « avec télésurveillance » :

Les patients du second groupe ont bénéficié d'un suivi de la PA par AMT couplé à un système de compte-rendu par télésurveillance. Les mesures sont envoyées via le réseau téléphonique GSM vers un serveur dédié (<http://www.iem.de/>). Un fichier est créé comprenant l'heure de la prise et de la transmission, l'identification du capteur et les mesures de PA et de la fréquence cardiaque. Ces données sont transférées et stockées de façon anonyme par le biais d'une table de correspondance mise à jour par l'équipe soignante dès la remise de l'ensemble tensiomètre/module de communication. En cas de panne électrique ou de réseau indisponible le transmetteur conserve l'ensemble des données en mémoire et les envoie ultérieurement. Le serveur de réception émet des alertes par mail en fonction des dépassements des seuils « HAS » et « NCI-CTCAE » ou en cas de non réception des valeurs. Les alertes sont transmises directement aux médecins investigateurs qui relaient celles-ci à l'oncologue référent. Pour des raisons de sécurité des données, les patients peuvent remplir le carnet de surveillance remis par l'oncologue référent. L'analyse du relevé tensionnel se fait à partir de la base de données en ligne (Annexe 3).

### 2.4 Evaluation du vécu du patient

Le ressenti du patient vis-à-vis de la méthode d'automesure et de la télésurveillance est évalué par entretiens individuels semi-dirigés (téléphonique ou direct) sur la base d'un questionnaire hétéro-administré avec des questions fermées et quelques questions ouvertes (Annexe 4).

## 3. Protocole

La visite d'inclusion permet le recueil des données suivantes : âge, sexe, poids, type de tumeur et stade TNM, bilan biologique lipidique et glucidique, antécédents personnels et familiaux cardiovasculaires et oncologiques. L'éducation du patient à l'utilisation du système de compte rendu par télésurveillance est réalisée au décours de la consultation avec un temps d'apprentissage de l'ordre de 10 minutes. L'appareil d'automesure est remis au patient ainsi que le carnet de surveillance tensionnelle. Une mesure de référence au niveau des 2 bras est réalisée avec l'appareil d'automesure ainsi qu'avec un tensiomètre classique par l'investigateur, afin de rechercher une éventuelle anisotension. Les mesures tensionnelles sont réalisées sur 2

cycles et poursuivies pendant les intercycles. Tous les patients sont inclus au début d'un nouveau cycle de traitement, quel que soit le nombre de cycles antérieurs.

La visite de fin de 1er cycle de traitement permet de remettre au patient un nouveau carnet de recueil tensionnel pour le cycle suivant. La visite de fin de 2ème cycle de surveillance permettant au patient de restituer à l'investigateur son carnet de surveillance tensionnelle et le tensiomètre.

Un cycle de traitement par SUNITINIB (SUTENT, Pfizer) correspond à 6 semaines de traitement dont 4 semaines comportant la prise quotidienne d'un comprimé oral suivi de 2 semaines d'interruption de la prise. Un cycle de traitement par BEVACIZUMAB (AVASTIN, Roche Registration) correspond à une perfusion toutes les 2 semaines pendant 1 mois. Nous avons inclus dans l'analyse 7 patients témoins, non traités par anti-angiogénique, mais bénéficiant du même suivi. Le traitement par EVEROLIMUS (AFINITOR, Novartis Europharm Limited) correspond à une prise quotidienne d'un comprimé oral pendant 6 semaines. Le traitement par TEMSIROLIMUS (TORISEL, Pfizer) correspond à une injection intraveineuse hebdomadaire. Un cycle de traitement par IPILIMUMAB (YERVOY, Bristol-Myers Squibb Pharma) correspond à une perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines. Dans tous les cas, les doses des traitements sont ajustées en fonction des effets secondaires et respectent les recommandations d'usage de ces médicaments.

## **4. Analyses des données et statistiques**

Seules les données tensionnelles ont été analysées pour cette thèse. Concernant la méthode « HAS », la valeur de PAS et PAD prise en compte dans l'analyse était la moyenne de l'ensemble des valeurs mesurées sur 3 jours (18 valeurs). En accord avec les données de la littérature [32,33], une semaine de surveillance tensionnelle sur 3 jours (« HAS ») doit contenir au moins 12 valeurs pour permettre de diagnostiquer une HTA. Une HTA est diagnostiquée si la PAS moyenne est supérieure à 135 mmHg ou si la PAD moyenne est supérieure à 85 mmHg. Concernant la méthode « NCI-CTCAE », il n'y a pas de calcul de moyenne, une HTA est diagnostiquée si la PAS est supérieure à 140 mmHg ou si la PAD est supérieure à 90 mmHg sur 2 mesures consécutives ou si la PAD augmente de plus de 20 mmHg par rapport à la PAD de base. Toutes les données quantitatives sont exprimées sous forme de moyenne ( $\pm$  écart type) et les données qualitatives exprimées en pourcentage. Les données quantitatives sont comparées par le test de Student. Les données qualitatives sont comparées par le test de

Mac Nemar ou le test du Chi<sup>2</sup>. Pour toutes les analyses, le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.05$ . Les données ont été analysées par le logiciel de statistique « R » version 3.02.

### III. RESULTATS

#### 1. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques des patients en fonction de leur mode de surveillance sont résumées dans le tableau I.

**Tableau I :** Description de la population de l'étude.

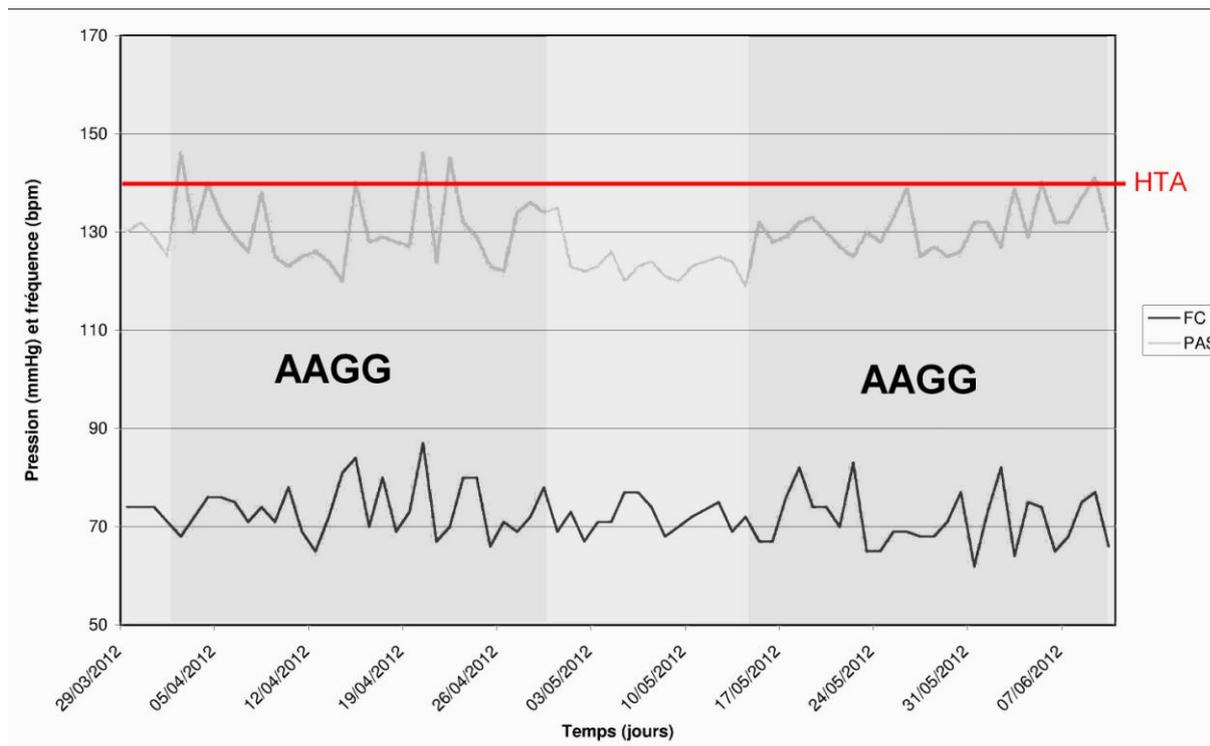
Traitement	Antiangiogénique (n=8)			Non-Antiangiogénique (n=7)								
	Sans TS (n=3)		Avec TS (n=5)	Sans TS (n=6)		Avec TS (n=1)	total					
<b>Méthode de télésurveillance</b>												
<b>Biométrie</b>												
Age (années)	57	± 9	62	± 4	59	± 6	62	± 12	83	-	65	± 12
Sexe (homme/femme, %)	2/1	66%	4/1	80%	6/2	75%	4/2	66%	1/0	100%	5/2	72%
Poids (Kg)	73	± 24	74	± 19	73	± 19	80	± 18	61	-	77	± 17
IMC (kg. M <sup>2</sup> )	21	± 6	22	± 4	22	± 4	24	± 5	18	-	23	± 4
RCV à 10 ans (%)	2,0	± 1,4	1,3	± 1,4	1,7	± 1,4	1,9	± 1,3	4	-	2,3	± 1,6
<b>Antécédents</b>												
HTA (n - %)	0	0%	3	60%	3	37%	4	67%	1	100%	5	71%
DT2 (n - %)	0	0%	1	20%	1	12%	0	0%	0	0%	0	0%
Dyslipidémie (n - %)	1	33%	3	60%	4	50%	3	50%	0	0%	3	43%
ATCD personnel ECV (n - %)	0	0%	3	60%	3	37%	1	17%	1	100%	2	29%
ATCD familiaux ECV (n - %)	1	33%	1	20%	2	25%	3	50%	0	0%	3	43%
<b>Traitements</b>												
ARA2 (n - %)	0	0%	1	20%	1	12%	1	17%	0	0%	1	14%
IEC (n - %)	0	0%	1	20%	1	12%	2	33%	1	100%	3	43%
statine (n - %)	1	33%	3	60%	4	50%	3	50%	0	0%	3	43%
BB (n - %)	0	0%	1	20%	1	12%	1	17%	0	0%	1	14%
IC (n - %)	0	0%	1	20%	1	12%	0	0%	0	0%	0	0%
diurétique (n - %)	0	0%	0	0%	0	0%	2	33%	0	0%	2	29%
Antiagrégant (n - %)	0	0%	1	20%	1	12%	2	33%	1	100%	3	43%
Anticoagulant (n - %)	1	33%	0	0%	1	12%	2	33%	0	0%	2	29%
<b>Type de tumeur</b>												
Colorectal (n - %)	2	66%	0	0%	2	25%	0	0%	0	0%	0	0%
Mélanome (n - %)	0	0%	0	0%	0	0%	3	50%	1	100%	4	57%
Rein (n - %)	1	33%	5	100%	6*	75%	3	50%	0	0%	3*	43%
Présence de métastases (n - %)	3	100%	5	100%	8	100%	5	83%	1	100%	6	86%

\*: Différence statistiquement significative. TS : Télésurveillance, IMC : Indice de Masse Corporelle, RCV : Risque cardio-vasculaire, HTA : Hypertension Artérielle, ATCD : Antécédents, ECV : Evénement cardio-vasculaire, DT 2 : Diabète de type 2, ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion, BB : Béta bloquant, IC : Inhibiteur calcique, AG : Antiagrégant, AC : Anticoagulant

Quinze patients ont été inclus à ce jour, 8 patients ont bénéficié d'un traitement antiangiogénique de type BEVACIZUMAB (n=2) ou SUNITINIB (n=6). Sept patients ont bénéficié d'une thérapie anticancéreuse non anti-angiogénique de type IPILIMUMAB (n=4), EVEROLIMUS (n=2) ou TEMSIROLIMUS (n=1). Neuf patients ont été suivis par AMT sans télésurveillance et 6 patients ont bénéficié d'une télésurveillance. Un seul patient était diabétique. Il n'a pas été exclu de l'analyse, car au moment de l'étude, il était à l'objectif thérapeutique avec de glycémies équilibrées. Aucun patient n'est décédé au cours de la période d'étude. Nous avons enregistré un total de 8 événements indésirables graves dont 2 en relation avec un des traitements non AAGG (désépidermisation et aphtes) et 1 en relation avec un traitement AAGG (thrombopénie sous SUTENT). Nous n'avons constaté aucun événement cardio-vasculaire. Pour 14 de ces patients, le cancer était métastatique lors de l'inclusion. Aucun n'était fumeur. L'âge moyen était de 62 ans ( $\pm 10$ ) avec une nette prédominance masculine (73%). Les caractéristiques démographiques n'étaient pas différentes en dehors d'un nombre significativement plus important de patients traités par AAGG pour un cancer du rein.

## **2. Comparaison des méthodes d'automesure**

La figure 1 montre un exemple d'enregistrement de l'évolution dans le temps des valeurs de pressions artérielles et de fréquence cardiaque d'un patient traité par AAGG et bénéficiant d'une télésurveillance. On constate que la survenue d'une hypertension après l'introduction du traitement est précoce et rapidement réversible à l'arrêt du traitement, y compris pendant les intercures. On observe également une importante variabilité de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque lors de la prise du traitement AAGG.



**Figure 1 : Exemple de l'évolution de la fréquence cardiaque (tracé noir) et de la pression artérielle (tracé gris) au cours d'un traitement antiangiogénique de type SUNTINIB. Deux cycles de traitement sont représentés (plages grises) avec une intercure de 2 semaines (gris clair).**

La comparaison des méthodes d'automesure « HAS » et « NCI-CTCAE » est présentée dans le tableau II. On n'observe aucune différence significative entre les 2 méthodes.

**Tableau II : Fréquence des HTA détectées par les méthodes « HAS » et « NCI-CTCAE »**

		HAS		Total (n)
		HTA - (n)	HTA + (n)	
NCI-CTCAE	HTA - (n)	100	10	110
	HTA + (n)	12	20	32
	Total (n)	112	30	142

Test de Mac Nemar

Nous avons réalisé la même comparaison en ajoutant les données issues de l'étude pilote précédente [23] aux résultats de notre étude.

**Tableau III : Fréquence des HTA détectées par les méthodes « HAS » et « NCI-CTCAE » des 2 études.**

		HAS		Total (n)
		HTA - (n)	HTA + (n)	
NCI-CTCAE	HTA - (n)	145	11	156
	HTA + (n)	38	78	116
	Total (n)	183	89	272

Test de Mac Nemar

Sur un total de 272 observations valides, on conclut à une différence statistiquement significative du nombre de diagnostic d'HTA ( $p < 0.0005$ ) entre le protocole NCI-CTCAE et HAS.

### 3. Comparaison des méthodes de transmission

L'impact d'une télésurveillance (TS) en fonction du type de traitement est présenté dans le tableau IV. Nous avons tenu compte du nombre de diagnostic d'HTA détecté par chacune des méthodes de transmission ainsi que le nombre de fois où ce diagnostic d'HTA a entraîné la modification d'un traitement antihypertenseur et si c'est le cas, dans quel délai.

**Tableau IV : Impact de la télésurveillance sur la détection et la prise en charge de l'HTA en fonction du traitement.**

Méthode de télésurveillance	Antiangiogénique (n=8)			Non-Antiangiogénique (n=7)		
	Sans TS (n=3)	Avec TS (n=5)	Total	Sans TS (n=6)	Avec TS (n=1)	total
Patients présentant une HTA (n - %)	1 33%	5 100%	6 75%	1 17%	1 100%	2 28%
HTA par patient hypertendu (n)	7 -	5 -	5 -	11 -	2 -	6 -
<b>Diagnostic d'HTA (n - %)</b>	7 22%	24 77%	31 -	9 82%	2 18%	11 -
HAS	6 21%	22 78%	28* 90%	0 0	2 100	2* 18%
NCI-CTCAE	4 19%	17 80%	21 68%	9 82	2 18	11 100%
<b>modification thérapeutique (n - %)</b>	5 71%	5 29%	10 91%	0 0%	1 100%	1 8%
<b>Délai de modification (jours - ET)</b>	5 ± 3	3 ± 3	4 ± 3	- -	6 -	6 -

\* =  $p < 0,05$  entre colonnes des totaux

Soixante quinze pourcents des patients traités par AAGG ont présenté une HTA au cours du traitement contre 28% des patients traités par une thérapeutique non AAGG (non significatif). Les méthodes de mesures NCI-CTCAE et HAS ne sont pas équivalentes sur le plan du diagnostic d'HTA. On note plus d'évènements hypertensifs dans le groupe traité par AAGG avec la méthode HAS par rapport à la méthode NCI-CTCAE.

Concernant les patients traités par AAGG, on constate que l'AMT sans télésurveillance a permis le diagnostic d'HTA pour un seul patient (33%) alors que l'AMT avec télésurveillance a permis de mettre en évidence que la totalité des patients traités ont présentés à un moment ou un autre une HTA. Sept épisodes d'HTA ont nécessité dans 5 cas l'instauration d'un

traitement antihypertenseur. Le délai moyen de la modification thérapeutique a été de 5 jours dans le groupe sans télésurveillance alors que pour les 5 patients suivis par télésurveillance nous avons enregistré 24 épisodes d'HTA qui ont conduit à une modification thérapeutique à seulement 5 reprises mais dans un délai moyen de 3 jours (différence non significative).

**Tableau V : Impact de la télésurveillance sur la détection et la prise en charge de l'HTA sans tenir compte du type de traitement.**

Méthode de surveillance	Sans télésurveillance (n=9)		télésurveillance (n=6)	
Patients présentant une HTA (n - %)	2 <sup>(1)</sup>	22%	6 <sup>(1)</sup>	100%
<b>Diagnostic d'HTA (n)</b>	16	-	26	-
HAS	6 <sup>(2)</sup>	37%	24 <sup>(2)</sup>	92%
NCI-CTCAE	13	81%	19	73%
<b>modification thérapeutique (n - %)</b>	5	31%	6	23%
<b>Délai de modification (jours - Ecart-type)</b>	4	± 3	3	± 3

<sup>1,2</sup> différence statistiquement significative entre les groupes à p<0,05.

Indépendamment du traitement, les résultats montrent (tableau V) que le nombre de patients présentant un HTA est significativement plus important parmi ceux ayant bénéficié d'une télésurveillance. Chez ces patients, le délai de modification thérapeutique est également plus court (non significatif) par rapport au délai d'intervention sans télésurveillance.

La télésurveillance a permis la modification thérapeutique dans 23% des cas après le diagnostic d' HTA contre 31% sans télésurveillance (différence non significative). Lorsque cette modification thérapeutique été réalisée, elle intervenait dans un délai de 3 jours (± 3) au lieu de 4 jours (± 3) sans télésurveillance (non significatif).

## 4. Evaluation du vécu

L'évaluation de vécu et de l'impact sur la qualité de vie des patients a été réalisée à partir de 11 questionnaires (Tableau VI).

**Tableau VI : Evaluation du vécu en fonction de la méthode de télésurveillance de l'AMT**

Méthode de transmission de l'AMT	sans TS (n=5)		avec TS (n=6)		Total (n=11)	
Mesure par un tiers	1	20%	0	0%	1	9%
Mesure douloureuse	0	0%	0	0%	0	0%
Oubli de mesure	3	60%	3	50%	6	55%
Difficulté d'utilisation	1	20%	0	0%	1	9%
Mesure contraignante	1	20%	1	17%	2	18%
Méthode HAS préférée	0	0%	0	0%	0	0%
Méthode NCI-CTCAE préférée	2	40%	3	50%	5	45%
Méthode sécurisante	3	60%	6	100%	9	82%
Contact du médecin généraliste	2	40%	3	50%	5	45%
Présentation du carnet au médecin généraliste	1	20%	0	0%	1	9%

On constate que la majorité des patients n'ont pas trouvé cette méthode de télésurveillance tensionnelle contraignante ou difficile d'utilisation. Quarante cinq pourcents des patients préfèrent réduire le nombre de mesure nécessaire au strict minimum et plus de la moitié déclarent avoir oublié des prises. La télésurveillance médicale est considérée comme rassurante pour tous les patients qui en ont bénéficié. Quarante cinq pourcents des patients ont eu au cours du suivi, une consultation avec leurs médecins traitants mais n'ont présenté leurs carnets de surveillance au médecin que dans 9% des cas.

## IV. DISCUSSION

L'analyse des résultats préliminaires de l'étude DyVa-AAGG permet de comparer 2 méthodes d'automesure tensionnelle pour des patients traités ou non par AAGG. Secondairement, elle vise à déterminer à titre exploratoire l'impact d'une télésurveillance associée à l'AMT dans cette prise en charge thérapeutique. Enfin, elle a permis d'évaluer le vécu des patients. Les principaux résultats confirment que le protocole recommandé par le NCI-CTCAE détecte un nombre plus important d'HTA que le protocole « HAS ». De plus, la méthode de

télesurveillance pour le suivi tensionnel semble préférée des patients qui se sentent plus souvent rassurés.

## **1. Caractéristiques de la population**

On observe que 50 % des patients présente une HTA préalablement traitée (37% des patients bénéficiant d'un AAGG et 71% des patients qui ne sont pas traité par AAGG). Toutes les classes d'antihypertenseurs sont utilisées, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont les plus prescrits (36%). Un tiers des patients ont présenté antérieurement à l'étude au moins un événement cardiovasculaire (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, artériopathie des membres inférieurs). Le risque cardiovasculaire global (RCV) moyen calculé selon le score de Framingham-Laurier est de 1,7% ( $\pm$  1.3%) pour les patients traités par AAGG et de 2.3% ( $\pm$  1.6%) pour les patients non traités par AAGG. Ce niveau de RCV est situé dans les limites de la normale en considérant les facteurs de risque des 2 groupes. La répartition des types de tumeur, n'est pas homogène en raison des indications de traitement différentes.

Parmi les 6 patients ayant bénéficiés d'une télésurveillance, 5 sont traités par AAGG. Cette proportion s'explique par la faible disponibilité des appareils de mesure tensionnelle permettant la transmission des données que nous avons distribuées en priorité aux patients bénéficiant d'un traitement antiangiogénique.

## **2. Hypertension et AAGG: impact de la méthode de détection de l'hypertension.**

Quelque soit la méthode, nous avons observé un nombre d'épisodes HTA significativement plus importants au cours des traitements AAGG par rapport aux patients traités sans AAGG. L'HTA avec les AAGG est fréquente (75% dans notre étude), d'apparition rapide et réversible (Figure 1) [9, 10, 19].

La méthode « NCI-CTCAE » permet plus souvent le diagnostic des HTA par rapport à la méthode recommandée par la HAS. Le regroupement des données des 2 études permet d'augmenter la puissance de l'analyse statistique pour la comparaison des méthodes et confirme bien une différence dans le nombre d'HTA détecté selon la méthode.

Cette différence peut s'expliquer pour 2 raisons :

- La première mesure tensionnelle du matin (et donc la seule pour la méthode « NCI-CTCAE ») est plus élevée que les suivantes [34].
- La variabilité physiologique de la pression artérielle semble augmenter sensiblement au cours du traitement par AAGG (voir graphique 1) [19].

Il faut noter que la méthode d'automesure tensionnelle préconisée par la HAS dans ses *recommandations de prise en charge des patients adultes atteints d'HTA*, date de 2005 et est actuellement suspendue (raison invoquée : indépendance de l'expertise) dans l'attente de son actualisation. Nous disposons depuis 2013 de recommandations européennes concernant l'automesure tensionnelle qui s'appuie sur des résultats valides et abondants [35]. Il apparaît clairement que la moyenne de mesures de PA répétées dans le temps apporte une meilleure spécificité dans le diagnostic de l'HTA. Ces études démontrent que la répétition de mesure permet à l'AMT d'être mieux corrélée à la morbi-mortalité cardiovasculaire que la mesure de pression artérielle lors d'une consultation au cabinet [36]. Les recommandations européennes actuelles d'automesure tensionnelle préconise de réaliser 2 mesures le matin et le soir pendant 7 jours consécutifs, en ne tenant pas compte du premier jour de mesure [32]. Le diagnostic d'HTA est posé si les moyennes de PAS ou de PAD sont supérieures à 135/85 mmHg. Néanmoins ces recommandations concernent le diagnostic de l'HTA essentielle et l'application de ce protocole pour la détection de l'HTA induite par les AAGG n'a pas été évaluée à notre connaissance. En l'absence d'une méthode de référence il est difficile de comparer la sensibilité/spécificité des différentes méthodes. Toutefois le protocole HAS ayant été proposé à partir de résultats de la littérature [37] et présentant un compromis acceptable du nombre de mesure entre les recommandations européenne actuelle (28 mesures) et la méthode NCI-CTCEA il nous apparaît possible de conclure que la méthode NCI-CTCEA détecte un nombre trop élevé d'événements hypertensifs par rapport au protocole préconisé par la HAS. Ceci pourrait conduire à surestimer l'impact hypertensif réel des AAGG, en dehors d'autres symptômes.

### **3. Impact de la méthode de télésurveillance**

Le recours à la télésurveillance est plus efficace que la transmission manuscrite sur le carnet de suivi par le patient en termes de nombre d'évènement d'HTA détectés (tableau V). Contrairement à ce qui était attendu, on constate que la télésurveillance ne semble pas

permettre un diagnostic cliniquement plus pertinent que l'AMT sans télésurveillance (23% de modification thérapeutique après le diagnostic d' HTA versus 31% pour le suivi sans télésurveillance). De plus, ces premiers résultats, même s'ils ne sont pas significatif, tendent à montrer que le délai d'adaptation thérapeutique est plus court (3 jours  $\pm$  3) par rapport à la méthode sans télésurveillance (4 jours  $\pm$  3). Cette conclusion est cependant limitée par un trop faible effectif.

A titre anecdotique, mais néanmoins intéressant pour la pratique clinique, un des patients suivi par télésurveillance a dû être hospitalisé devant une importante altération de l'état général dont la découverte faisait suite à des alertes de non utilisation du tensiomètre 3 jours de suite. Ceci tendrait à montrer que l'absence de mesure est également une donnée à prendre en compte dans le suivi, celle-ci ne pouvant être connu qu'a posteriori en l'absence d'une télésurveillance.

#### **4. Evaluation du vécu**

La surveillance de la PA par AMT est bien tolérée par les patients, qu'elle soit télésurveillée ou non. Les patients sont généralement observant malgré la présence d'oublis ponctuels, notamment lorsque l'on demande plus d'une prise quotidienne. Ils émettent d'ailleurs le souhait, dans 50% des cas, d'une réduction du nombre de mesures. La télésurveillance leur semble plus rassurante que la transmission manuscrite seule. Lors du suivi, les patients ont consulté leur médecin généraliste, néanmoins les relevés de PA ne sont communiqués au médecin que dans 9% des cas (tableau VI).

#### **5. Limitations de l'étude**

Ces résultats sont à nuancer par de nombreux biais méthodologiques. Ni le design méthodologique, ni l'effectif de l'étude n'étaient spécifiquement prévu pour cette analyse intermédiaire. Il faut donc prendre avec prudence les résultats avancés. Par exemple, les tensiomètres de télésurveillance ont été attribués en priorité aux patients bénéficiant d'un traitement AAGG, ce qui peut expliquer le nombre plus important d'hypertension dans le groupe « télésurveillance » (tableau V).

Nous avons également constaté à plusieurs reprises des modifications de la posologie du traitement antihypertenseurs décidée entre le médecin traitant et le patient sans que cette modification ne soit rapportée. Ainsi, une des patientes traitées par AAGG depuis plusieurs cycles effectuait elle-même, et sans avis médical, des adaptations de posologie de son

traitement hypertenseur. Il faut aussi noter l'instauration de thérapie antihypertensive préventive sur les cycles suivant chez certains patients présentant habituellement une nette majoration tensionnelle sous AAGG. Ces prises ponctuelles ou préventives rendent difficile l'évaluation de l'efficacité de la télésurveillance tensionnelle chez ces patients. Elles reflètent toutefois toute la difficulté d'ajustement de la tension dans le cadre de ces traitements, en particulier pendant les phases intercycles, ou la dose d'antihypertenseur devient excessive après arrêt de l'AAGG pouvant conduire à des hypotensions [19]

Les patients ont été sensibilisés à leur surveillance tensionnelle dans le cadre de l'étude et ont pu contacter l'équipe médicale aux moindres variations tensionnelles qui leur semblaient suspectes. L'intégration dans un protocole de recherche a facilité ces échanges car les patients pouvaient obtenir un contact téléphonique très facilement.

Il faut aussi souligner que l'obtention d'une surveillance idéale est difficile, et ceci quelque soit la méthode de mesure. Les oublis et absences de mesure sont également fréquents.

Bien que cela ne soit pas évalué dans l'étude, on peut s'interroger sur l'impact économique de la télésurveillance tensionnelle à domicile. En effet l'achat du matériel, la maintenance de l'infrastructure informatique ainsi que celui du système de télécommunication ont un coût non négligeable, même si l'utilisation des réseaux internet et GSM est maintenant peu onéreuse. C'est une des limites rencontrées de façon habituelle à l'adoption de la télémédecine. Le manque d'évaluation médico-économique des études de la littérature ne permet pas une visibilité à long terme du bénéfice apportée au système de soins. Cela se traduit par l'absence d'une cotation des actes de télésurveillance et donc l'absence de financement durable. Dans le cas particulier de l'HTA induite par les AAGG, certains auteurs ont proposé qu'une partie des frais de la surveillance tensionnelle soit pris en charge par les laboratoires pharmaceutiques commercialisant un AAGG.

## **6. Perspective de recherche**

Une méta-analyse récente de B. Levy et coll. a montré que l'intérêt de l'HTA comme biomarqueur de l'efficacité du traitement AAGG n'est pas clairement établi [38]. Les résultats divergent probablement en raison de problèmes méthodologiques de définition de l'HTA et de fiabilité des méthodes de mesure. Par conséquent, il serait intéressant d'évaluer la régression tumorale chez les patients traités par AAGG par rapport à leur tendance à présenter une HTA concomitante en utilisant une méthode de mesure validée [32]. Idéalement, il s'agirait de

réaliser 2 mesures le matin et 2 mesures le soir sur 7 jours consécutifs [33]. On pourrait également définir une méthode s'adaptant aux périodes critiques du traitement (début de cycle ou changement de dose) durant lesquelles la surveillance doit être soutenue et celle des périodes ne présentant pas de risques cardiovasculaires majeurs, permettant de suspendre la surveillance tensionnelle (typiquement les intercures). Enfin, la prise en compte de plusieurs variables en plus de la pression artérielle (fréquence cardiaque, poids, protéinurie...) permettrons peut être d'affiner l'analyse des évènements indésirables à partir de critères composites. A titre d'exemple, l'analyse couplée de la PA et de la FC peut permettre de préciser la nature de l'HTA : une HTA associée à une élévation de la FC serait plutôt en faveur d'un processus émotionnel alors qu'une diminution de la FC suivant l'élévation de la PA correspondrait plutôt à un processus de régulation neuro-humorale. Une analyse des mécanismes micro et macrovasculaires permettant d'expliquant l'apparition et les mécanismes sous jacents de cette HTA est en cours dans l'étude DyVa-AAGG.

## **V. CONCLUSION**

L'automesure tensionnelle est une alternative validée aux mesures réalisées en cabinet médical chez les patients cancéreux traités par AAGG. Ces patients sont généralement observant pour la réalisation de leur surveillance tensionnelle, notamment quand elle se limite à une prise quotidienne. La télésurveillance tensionnelle dans le cadre d'un traitement AAGG permet d'augmenter la qualité du recueil de donnée, facilite leur interprétation et permet le diagnostic d'évènements aigus grâce à des alertes. De plus cette méthode de suivi améliore le sentiment de sécurité des patients.

Dans le cadre du suivi tensionnel des patients sous AAGG, il serait intéressant de proposer systématiquement au patient la création d'un Dossier Médical Partagé afin de l'alimenter et de permettre un accès sécurisé à la synthèse des résultats au patient mais aussi au médecin traitant, de façon à favoriser les échanges d'informations médicales sur les valeurs tensionnelles, l'état clinique et les modifications thérapeutiques. Toujours dans le cadre de ce réseau de soins "patient - oncologue - médecin généraliste", il pourrait être intéressant de réaliser un protocole des modalités thérapeutiques à l'instauration du traitement antiangiogénique afin d'homogénéiser les prises en charge et de définir le rôle de chacun, notamment en cas d'une télésurveillance.

# Table des matières

I.	INTRODUCTION.....	10
II.	MATERIEL ET METHODE .....	13
1.	Population.....	14
2.	Matériel .....	14
2.1	Mesure de la pression artérielle .....	14
2.2	Méthodes d'automesure tensionnelles .....	15
2.3	Méthodes de transmission de l'automesure .....	15
2.4	Evaluation du vécu du patient.....	16
3.	Protocole.....	16
4.	Analyses des données et statistiques .....	17
III.	RESULTATS .....	19
1.	Caractéristiques de la population .....	19
2.	Comparaison des méthodes d'automesure .....	20
3.	Comparaison des méthodes de transmission .....	22
4.	Evaluation du vécu .....	24
IV.	DISCUSSION .....	24
1.	Caractéristiques de la population .....	25
2.	Hypertension et AAGG: impact de la méthode de détection de l'hypertension.....	25
3.	Impact de la méthode de télésurveillance.....	26
4.	Evaluation du vécu .....	27
5.	Limitations de l'étude .....	27
6.	Perspective de recherche .....	28
V.	CONCLUSION .....	29
VI.	REFERENCES.....	31
VII.	REMERCIEMENTS .....	33
VII.	TABLEAUX .....	33
VIII.	ANNEXE.....	34

## VI. REFERENCES

- 1 Krämer I, Lipp HP. Bevacizumab, a humanized antiangiogenic monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32:1–14.
- 2 Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Dec 27;357(26):2666-76.
- 3 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):115-24.
- 4 Folkman J, Tumor angiogenesis: therapeutic implications, *N Engl J Med,* 1971;285:1182-1186
- 5 G. Bergers, L.E. Benjamin, Tumorigenesis and the angiogenic switch, *Nat Rev Cancer,* 3 (2003), pp. 401–410
- 6 Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature.* 2005 Dec 15;438(7070):967-74
- 7 Jain RK, Tong RT, Munn LL. Effect of vascular normalization by antiangiogenic therapy on interstitial hypertension, peritumor edema, and lymphatic metastasis: insights from a mathematical model. *Cancer Res.* 2007 Mar 15;67(6):2729-35
- 8 Mourad J-J, Levy B. Mechanisms of Antiangiogenic-Induced Arterial Hypertension. *Current Hypertension Reports* 2011;13(4):289-293.
- 9 H. Hurwitz, L. Fehrenbacher, W. Novotny et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med,* 350 (2004), pp. 2335–2342.
- 10 J.C. Yang, L. Haworth, R. Sherry et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med,* 349 (2003), pp. 427–434
- 11 [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06\\_14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06_14_QuickReference_8.5x11.pdf)
- 12 Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, et al. Heart failure associated with sunitinib. *Cancer.* 2008 Jun;112(11):2500-8
- 13 Glusker P, Recht L, Lane B. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med.* 2006 Mar 2;354(9):980-2; discussion 980-2
- 14 Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M et al. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens.* 2004;22:1099 –1104.
- 15 Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension.* 2008 Dec;52(6):1045-50
- 16 Stergiou GS, Bliziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. *Am J Hypertens* 2011;24:123–134.
- 17 Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension* 2010;55: 1301–1303.
- 18 Bamias A, Lainakis G, Manios E, et al. Could rigorous diagnosis and management of hypertension reduce cardiac events in patients with renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors? *J Clin Oncol.* 2009 May 20;27(15):2567-9
- 19 Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med.* 2008 Jan 3;358(1):95-7
- 20 Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, et al. Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy. *Nephrol Ther.* 2008 Dec;4(7):602-15.
- 21 [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/hta\\_2005\\_-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/hta_2005_-_recommandations.pdf)

- 22 National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0. NCI, NIH, DHHS. May 29, 2009. NIH publication # 09-7473.
- 23 Vasseur M. Suivi tensionnel des patients cancéreux sous traitement anti-angiogénique complété d'une étude qualitative sur le vécu des acteurs du réseau "médecins généralistes-oncologues-patients". Thèse soutenue pour le diplôme de docteur en médecine.
- 24 Niiranen TJ, Johansson JK, Reunanen A, Jula AM. Optimal schedule for home blood pressure measurement based on prognostic data: the Finn-Home Study. *Hypertension*. 2011 Jun;57(6):1081-6
- 25 Lucas J. Livre blanc sur la télémédecine du Conseil national de l'Ordre des médecins, Paris, France, janvier 2009
- 26 Décret n° 2010-1229 du 19 octobre 2010 relatif à la télémédecine
- 27 Simon P, Acker D. Place de la télémédecine dans l'organisation des soins. 2008. Ministère de la Santé et des Sports. Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins.
- 28 Drouet L. Centre de Référence et d'Education des Antithrombotiques d'Ile-de-France. 2004.
- 29 Empana JP, Tafflet M, Escolano S et al. Predicting CHD risk in France: a pooled analysis of the D.E.S.I.R., Three City, PRIME, and SU.VI.MAX studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011, 18(2):175-85.
- 30 [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Appareils-d-automesure-tensionnelle/Liste-des-autotensiomètres-enregistres-dans-le-cadre-de-la-surveillance-du-marche/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Appareils-d-automesure-tensionnelle/Liste-des-autotensiomètres-enregistres-dans-le-cadre-de-la-surveillance-du-marche/(offset)/1)
- 31 Asmar, R. and A. Zanchetti, Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring: a summary report of the First International Consensus Conference. Groupe Evaluation & Measure of the French Society of Hypertension. *J Hypertens*, 2000. 18(5): p. 493-508.
- 32 European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring *Journal of Hypertension* 2008, 26:1505–1530.
- 33 Parati G, Stergiou GS, Asmar R et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008 Aug;26(8):1505-26.
- 34 Wingfield D, Freeman GK, Bulpitt CJ; General Practice Hypertension Study Group (GPHSG). Selective recording in blood pressure readings may increase subsequent mortality. *QJM*. 2002; 95: 571–577.
- 35 The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2013) 34, 2159–2219.
- 36 Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012. 30(7):1289-99
- 37 Thomas G. Pickering, John E. Hall, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111:697-716
- 38 Lévy B. L'hypertension artérielle : biomarqueur d'efficacité des anti-angiogéniques ? *VEGF* Sept. 2013. 32: 7-9

## **VII. REMERCIEMENTS**

Ce projet est soutenu par un financement de la Ligue 49 de Lutte contre le Cancer  
(financements 343/11.2011 et 39/02.2013).

## **VII. TABLEAUX**

Tableau I : Description de la population de l'étude.....	19
Tableau II : Fréquence des HTA détectées par les méthodes « HAS » et « NCI-CTCAE » ...	21
Tableau III : Fréquence des HTA détectées par les méthodes « HAS» et « NCI-CTCAE » des 2 études.....	21
Tableau IV : Impact de la télésurveillance sur la détection et la prise en charge de l'HTA en fonction du traitement. ....	22
Tableau V : Impact de la télésurveillance sur la détection et la prise en charge de l'HTA sans tenir compte du type de traitement. ....	23
Tableau VI : Evaluation du vécu en fonction de la méthode de télésurveillance de l'AMT ...	24

## VIII. ANNEXE

Annexe 1 : Fiche de recommandation remise à chaque patient.

### PROTOCOLE D'AUTOMESURE TENSIONNELLE

#### 1) En pratique, comment faire?



- 1° Installez l'appareil sur une table.
- 2° Asseyez-vous confortablement.
- 3° Reposez-vous cinq minutes environ.
- 4° Enfilez le brassard gonflable au niveau de votre bras. Ajustez-le à la bonne hauteur dans le sens indiqué par le fabricant.
- 5° Placez votre bras sur la table à la hauteur de votre cœur, (c'est-à-dire au niveau de votre poitrine à hauteur de votre sein). Il doit être fléchi, comme sur le dessin.
- 6° Une fois bien installé, actionnez la mesure.

Pendant le gonflage et le dégonflage du brassard ne bougez pas et restez détendu.

Afin de bien vous familiariser avec votre appareil, n'hésitez pas à faire plusieurs essais sans tenir compte des premiers résultats.

#### 2) Quand effectuer les mesures de votre pression artérielle?

Vous mesurerez votre tension artérielle tous les jours de votre traitement anti-angiogénique.

Chaque semaine de traitement anti-angiogénique vous effectuerez les enregistrements suivants :

Les 4 premiers jours de la semaine : un seul enregistrement par jour le matin avant le petit déjeuner et avant la prise de vos médicaments.

Les 3 derniers jours de la semaine : vous réaliserez 3 mesures le matin (avant le petit déjeuner et avant les médicaments) espacées de 3 minutes chacune et 3 mesures le soir au coucher espacées de 3 minutes chacune.

Il ne sert à rien de mesurer votre pression artérielle à d'autres moments de la journée. Ces mesures supplémentaires compliqueraient inutilement l'analyse de votre médecin.

#### 3) Consigner les résultats dans votre tableau de surveillance tensionnelle

## Annexe 2 : Carnet de surveillance tensionnelle

SURVEILLANCE TENSIONNELLE QUOTIDIENNE														
SEMAINE 1 du au														
Jours		1er jour	2ème jour	3ème jour	4ème jour	5ème jour			6ème jour			7ème jour		
<b>Tension artérielle</b>														
						Mesure 1	Mesure 2	Mesure 3	Mesure 1	Mesure 2	Mesure 3	Mesure 1	Mesure 2	Mesure 3
Matin	Valeur Maximale													
	Valeur Minimale													
Soir	Valeur Maximale													
	Valeur Minimale													
<b>Signes généraux</b>														
Fatigue														
Perte de poids														
<b>Modifications corporelles</b>														
Sécheresse buccale														
Douleur buccale														
Réactions cutanées														
Modifications de la couleur de la peau														
<b>Troubles digestifs</b>														
Diarrhée														
Nausée														
Vomissement														
Reflux acide														
Brûlure d'estomac														
<b>Signes d'infection</b>														
Frissons, sueurs														
Toux														
Fièvre														
<b>Signes d'HTA</b>														
Maux de tête														
Vertige														
Douleur thoracique														
Essoufflement														
Palpitations														
Essoufflement														
Saignements, bleus														
<b>Autres signes cliniques</b>														
<b>Contact avec les médecins</b>														
Contact du médecin traitant														
Contact du médecin oncologue														
<b>Commentaires</b>														

### Annexe 3 : Interface web de la base de données en ligne

