

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS

I) INTRODUCTION.....	4
A) Un peu d'histoire et d'épidémiologie du cancer.....	4
B) Mécanisme d'action des immunothérapies spécifiques anticancéreuses	6
C) Différentes indications	9
1) Mélanome de stade III non résécable ou stade IV	10
2) Cancers bronchopulmonaires de stade IV	11
3) Carcinomes urothéliaux de vessie stade III non résécables ou stade IV	12
4) Carcinome à cellules rénales	12
5) Lymphome de Hodgkin.....	12
6) Cancer épidermoïde de la tête et du cou.....	12
7) Cancer du sein triple négatif	12
8) Indications en fonction des biomarqueurs prédictifs de réponse	13
D) Modalités d'administration	13
E) Les différents effets secondaires et leur prise en charge	14
F) Place du médecin traitant dans la prise en charge des patients sous immunothérapies anticancéreuses	16
II) MATERIEL ET METHODES	18
A) Évaluation des besoins des médecins généralistes.....	18
B) Elaboration d'un support instructif, outil à la pratique quotidienne (ANNEXE 1)	20
C) Évaluation du support	21
III) Résultats	23
A) Besoins des médecins généralistes	23
1) Caractéristiques de la population (Tableau 2).....	23
2) Connaissances.....	25
3) Besoins des médecins généralistes (Tableau 4)	30
B) Évaluation du support	31
IV) Discussion	38
A) Évaluation des besoins des médecins généralistes.....	38
B) Support d'information	40
IV) Conclusion	43
Bibliographie	44
Annexes	46

Remerciements

A mon Président de Jury, Pr. Barlesi,

Merci de m'accompagner jusqu'à cet accomplissement en me faisant l'honneur de présider mon jury de thèse.

Merci pour votre pédagogie et votre confiance pendant mon choix dans votre service et pour mon poste à venir.

Merci pour votre bienveillance permanente à mon égard.

Félicitations à vous pour cette belle promotion même si vous allez nous manquer.

Avec toute mon admiration.

A ma Directrice de Thèse, Dr. Turriere Chrystell,

Merci d'avoir été la première à me faire confiance en tant qu'interne, d'avoir encadrer ce travail de thèse et de m'avoir accompagné jusqu'à ce jour si important.

Plus personnellement, merci pour ton amitié si précieuse.

Au Pr Greillier et au Dr Tomasini,

Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse, dans l'attente enthousiaste de retravailler et d'apprendre à vos côtés.

Au Dr Briard Julie,

Merci de faire partie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'être là depuis peu mais dans tous les grands moments de ma vie.

Avec toute mon amitié.

Au Service de Médecine D du CH de Manosque, la première histoire d'amour de mon internat (Melinda, Djamel, Didier, mes Martines, ma Coralie, mes infirmières et aides soignantes). Merci pour votre soutien et votre amitié.

Au Dr. Marcel Jean Pierre, un médecin généraliste comme il en existe peu, merci pour votre bienveillance. Avec mon affection.

Au Service d'Oncologie Thoracique de l'hôpital Nord, le vrai début de mon histoire d'amour avec l'Oncologie grâce à toutes les belles personnes qui y travaillent et que j'ai hâte de retrouver pour continuer l'aventure.

Au service des Urgences de Manosque, service d'Oncologie Timone du Pr.Duffaud, au CMS de Manosque, au Service d'Onco-Hématologie du Dr Allègre du CH d'Aix, Merci à tous pour votre pédagogie et votre bienveillance.

Avec mon affection.

Au Dr Calla, merci de la confiance que vous m'accordez pour mon poste à venir.

Dans l'impatience.

A l'homme de ma vie qui rend chaque jour ma vie si belle, qui m'a toujours soutenue et encouragée tout au long de mes études, qui me comble d'amour en me donnant la force de réaliser tous mes projets et qui surtout m'a offert le plus beau des cadeaux, notre fils. Je suis si fière de ce qu'on a réussi à accomplir ensemble, c'est notre union qui fait notre force. Je t'aime mon amour.

A mon fils qui a bouleversé ma vie depuis son tout premier regard, je t'aime d'un amour inconditionnel, tu es ma plus belle fierté, ma force et mes faiblesses, surtout ma plus belle réussite. Ta maman qui t'aime de tout son être.

A mes parents, sans que rien de tout cela n'aurait été possible, qui ont été présents dans les moments de bonheur, qui m'ont soutenue dans les plus difficiles et qui m'ont permis de m'accomplir en tant que fille, femme, maman et médecin. Merci d'être toujours là pour moi, pour votre amour et pour tous vos sacrifices afin de me permettre de réaliser mes rêves. Je vous aime.

A mon frère et mes neveux d'amour, pour votre amour et votre soutien inconditionnels. Votre sœur et marraine qui vous aime.

A mes grands-parents qui m'ont toujours soutenue, merci pour tout votre amour, J'aurais aimé que mon papi soit là pour voir cet accomplissement et pour connaître les deux hommes de ma vie. Je vous aime.

A ma belle-famille, merci pour votre affection et votre soutien, Tendrement.

A mon Parrain, Véro et Diane pour votre soutien et votre affection.

A mes compagnons d'étude devenus amis, Dougui, Guigui, Clém, Benji et Lise et leurs chéri(e)s, merci d'avoir partagé cette aventure avec moi depuis le début, pour votre amitié qui m'apporte tant. Cela n'a pas toujours été facile mais je suis fière de notre réussite à tous. Pour tout ce qui nous reste à vivre.

A tous mes co internes, pour les si beaux moments partagés pendant cet internat, merci d'être rentrés dans ma vie : Charly, Dolores, Nigon, Tronchet, La Faucheuse, Wiwi, Johan, Isa et tous les autres.

A mes amis de Corse, d'enfance et tous ceux qui ont participé de près comme de loin à ma réussite en m'accordant leur amitié et leur soutien.

I) INTRODUCTION

A) Un peu d'histoire et d'épidémiologie du cancer

Si on s'intéresse un peu à l'épidémiologie du cancer¹:

En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancers est estimé à 382000 cancers en France Métropolitaine et la mortalité par cancer est estimée à 157 400.

Entre 1990 et 2018, le taux d'incidence est relativement stable chez l'homme (variation annuelle de +0,1%). De plus entre 2010 et 2018, on observe une tendance à la diminution de ce taux d'incidence (- 1,4%) notamment grâce au progrès du dépistage du cancer de la prostate, ce qui permet la diminution des diagnostics au stade cancer. Le taux d'incidence chez la femme augmente par contre +1,1% même si la progression ralentit depuis 2010.

Ceci est essentiellement dû à augmentation d'incidence du cancer du poumon suite à l'augmentation du tabagisme chez la femme.

Si l'incidence notamment chez la femme augmente et la mortalité diminue, c'est en partie lié à un meilleur dépistage et à des progrès thérapeutiques importants.

Il existe quelques dates clefs dans les différentes thérapeutiques du cancer, selon le cercle de réflexion en Immuno-Oncologie²:

- 1809 : début du traitement chirurgical du cancer
- 1890 : début de la radiothérapie
- 1918 : début de la chimiothérapie

Début des années 2000, avènement et multiplication des immunothérapies et thérapies ciblées

- 1997 : immunothérapie par anticorps monoclonaux (Rituximab, Trastuzumab)
- 2001 : thérapie ciblée avec l'inhibiteur de tyrosine kinase (Imatinib)
- 2010 : traitement des mélanomes métastatiques par anti CTLA4

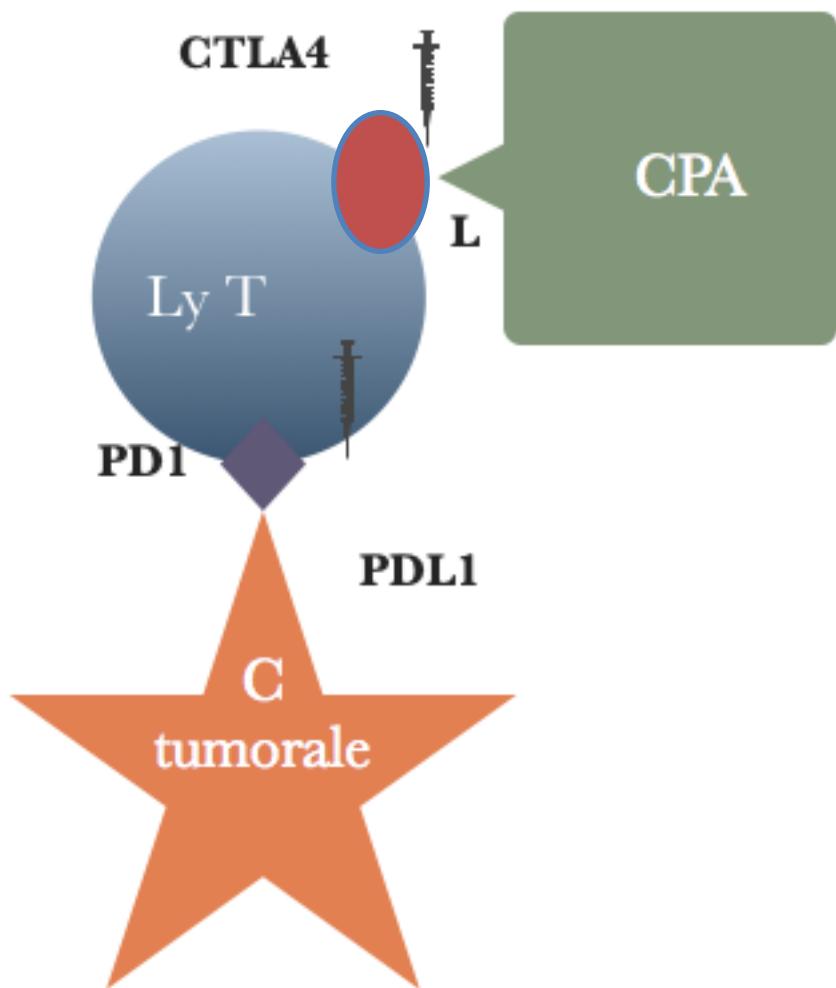
¹Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p.

² Cercle de réflexion en Immuno-oncologie, les défis de l'immunothérapie en oncologie: livre blanc, p11-13, 2017

- 2012 : traitement par AntiPD1 de nombreux cancers
- 2015: combinaisons des traitements d'immunothérapies

Actuellement, l'immunothérapie s'impose comme une approche incontournable dans le traitement des cancers. Toujours selon le cercle de réflexion en immuno-oncologie, au cœur de tous les congrès internationaux traitant du cancer, ces traitements intéressent plus de 50 % des communications scientifiques qui y sont présentées.

B) Mécanisme d'action des immunothérapies spécifiques anticancéreuses³



CPA : cellule présentatrice d'antigène

LyT : lymphocyte T

C Tumorale : Cellule tumorale

Schéma 1 : Mécanisme d'action des immunothérapies

³ Collège des Enseignants d'Immunologie, Les Référentiels des Collèges, Immunopathologie, Biothérapies et thérapies ciblées, Chap 24, p273, Elsevier Masson, 2015.

Selon le Collège des Enseignants d'Immunologie, le système immunitaire est basé sur une immunité humorale basée sur le lymphocyte B et la production d'anticorps et sur l'immunité cellulaire via le lymphocyte T cytotoxique.

L'immunité médiée par les checkpoints inhibiteurs est l'immunité cellulaire via le lymphocyte T Cytotoxique.

Le Lymphocyte T est activé via la cellule présentatrice d'antigène qui va reconnaître une molécule du non soi.

Ici, les molécules du non soi sont représentées par les cellules tumorales.

Sur le Lymphocyte T il existe deux molécules qui permettent de réguler son activation: PD1 et CTLA4.

Lorsque PD1 et CTLA4 sont stimulés à la surface du Lymphocyte T, celui-ci va être inactivé.

La cellule cancéreuse peut exprimer à sa surface le ligand de PD1, PDL1. La cellule cancéreuse va ainsi par interaction directe inactiver le lymphocyte T. La cellule présentatrice d'antigène va pouvoir, après avoir interacté avec la cellule cancéreuse, exprimer le ligand de CTLA4 pour inactiver le Lymphocyte T.

Le mécanisme des checkpoints inhibiteurs est de bloquer l'activation de PD1 et de CTLA4 pour permettre l'inhibition de l'inactivation et de ce fait l'activation du Lymphocyte T.

Les checkpoints inhibiteurs anti PD1 (Nivolumab et Pembrolizumab), anti PDL1 (Atezolizumab, Avelumab) et anti CTLA4 (Ipilimumab) sont des ligands qui vont inactiver PD1 et CTLA4. C'est la médiation activatrice du Lymphocyte T. Ce dernier va pouvoir ainsi détruire la cellule cancéreuse.

En activant le système immunitaire, les effets secondaires possibles seront donc en lien avec l'auto-immunité qui peut toucher tous les organes.

Le lien entre expression des biomarqueurs (taux de PDL1 par exemple) et taux de réponse aux traitements constitue un axe de recherche important, visant à définir des stratégies thérapeutiques capables de sélectionner les patients ayant le plus de chance de bénéficier du traitement et d'éviter d'exposer au traitement des patients non répondeurs.

Il existe également un autre axe de développement des immunothérapies spécifiques anticancéreuses : les CAR T Cell⁴. Ce sont des lymphocytes T prélevés chez le patient pour les autologues, modifiées génétiquement afin qu'ils expriment des marqueurs de surface pour détruire la tumeur.

Dans ce travail désormais nous parlerons d'immunothérapies anticancéreuses pour les checkpoints inhibiteurs.

⁴ INCA, Les Immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers/Rapport, p16, Mai 2018

C) Différentes indications^{5 6 7 8}

Type de cancer	Molécules	Lignes
Mélanome localement avancé ou métastatique	Nivolumab Pembrolizumab Ipilimumab	1 ^{ère} ligne chez les BRAF non muté ou 2 ^{ème} ligne
Cancer bronchique	Pembrolizumab Nivolumab Atezolizumab Durvalumab	Pembrolizumab en 1 ^{ère} ligne si PDL1 > 50% 1 ^{ère} ligne en association avec la chimiothérapie (Pembrolizumab, Atezolizumab) 2 ^{ème} ligne après chimiothérapie à base de sels de platines (Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab)
Carcinome à cellules rénales avancé	Nivolumab Ipilimumab Pembrolizumab	Nivolumab en 2 ^{ème} ligne Nivolumab + Ipilimumab en 1 ^{ère} ligne Pembrolizumab + thérapie ciblée en 1 ^{ère} ligne
Lymphome de Hodgkin	Nivolumab Pembrolizumab	Après échec greffe de cellules souches et Brentuximab/Vedotin
Cancer épidermoïde de la tête et du cou	Nivolumab Pembrolizumab	2 ^{ème} ligne après sels de platine En 1 ^{ère} ligne en Immunochimiothérapie
Carcinome urothéliale	Nivolumab Pembrolizumab Atezolizumab	2 ^{ème} ligne après sels de platines ou 1 ^{ère} ligne en fonction taux d'expression PDL1
Cancer du sein triple négatif	Atezolizumab	1 ^{ère} ligne en association avec le Nab Placitaxel

Tableau 1 : Tableau des indications des immunothérapies

⁵ OPDIVO, Résumé des caractéristiques du produit, Indications, Décembre 2019

⁶ YERVOY, Résumé des caractéristiques du produit, Indications, Janvier 2020.

⁷ KEYTRUDA, Résumé des caractéristiques du produit, Indications, Janvier 2020

⁸ TECENTRIQ, Résumé des caractéristiques du produit, Indications, Janvier 2020

Nous avons détaillé les indications d'immunothérapie dans les cancers localement avancés ou métastatiques. Nous n'avons pas détaillé les indications d'immunothérapie adjuvante.

1) Mélanome de stade III non résécable ou stade IV⁹

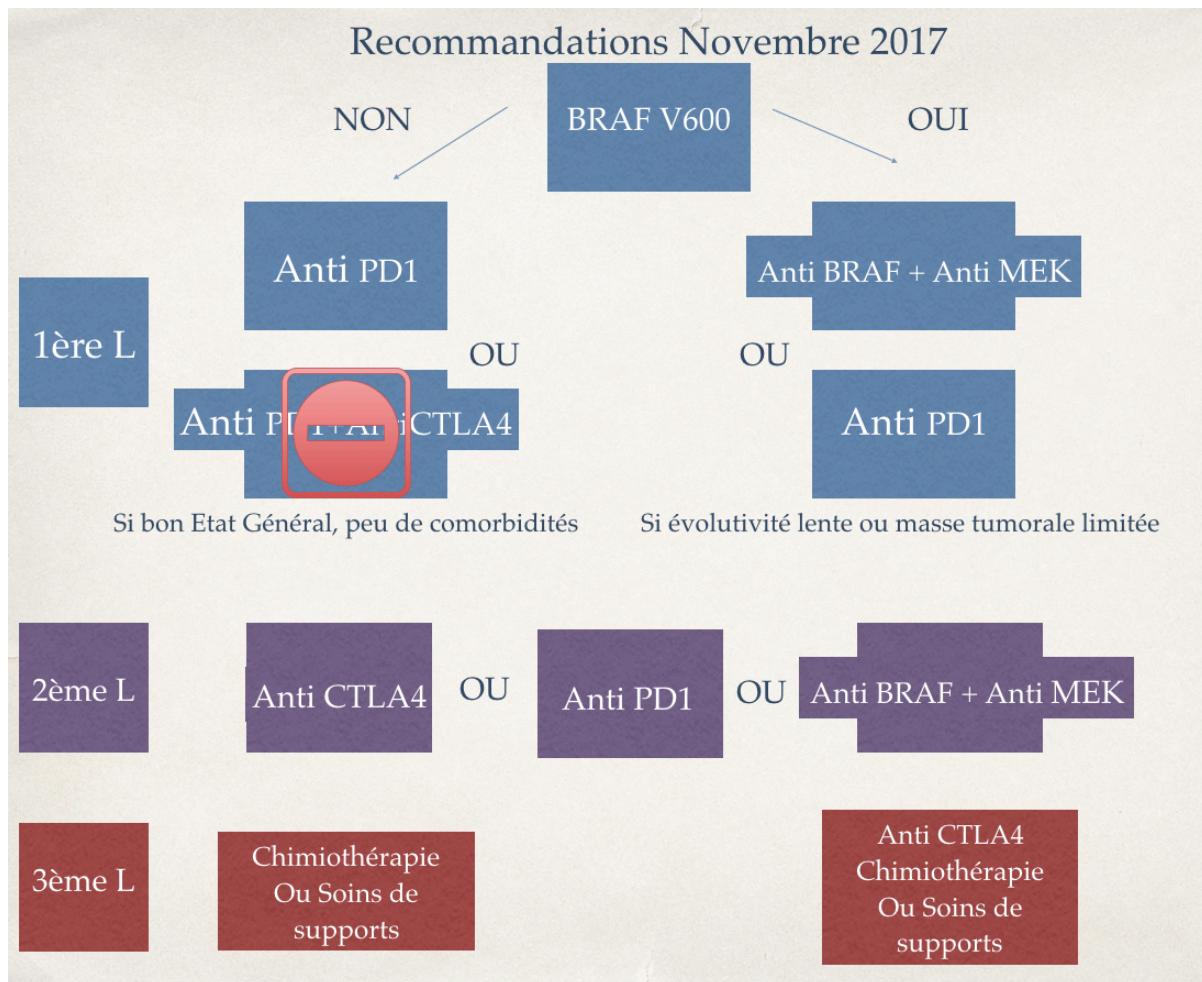


Schéma 2 : Arbre de prise en charge du mélanome Métastatique ou stade III non résécable

Dans le mélanome, on recherche des mutations sur les gènes impliqués dans la multiplication des cellules du mélanome : les 2 principales mutations que l'on recherche sont la mutation du gène BRAF et du gène MEK.

Des traitements de thérapies ciblées, ciblant ces mutations sont désormais disponibles, les anti BRAF et les anti MEK.

Les immunothérapies ont un rôle majeur dans la prise en charge du mélanome.

⁹ Société Française de Dermatologie en association avec l'INCA, le traitement du mélanome stade III non résécables ou stade IV, Recommandations Novembre 2017

Les AntiPD1 sont indiqués dès la première ligne thérapeutique en monothérapie chez les patients atteints de mélanome avancé non résécable ou métastatique, non BRAF muté ou en 2ème ligne chez les patients BRAF muté.

Pour les patients non BRAF muté, il sera possible d'introduire un antiCTLA4 en monothérapie en 2ème ligne thérapeutique.

L'association antiPD1-AntiCTLA4 en 1ère ligne chez les non BRAF muté a depuis mai 2018 perdu le remboursement.

2) Cancers bronchopulmonaires de stade IV¹⁰

Non à petites cellules :

En l'absence de mutations ciblables, EGFR, ALK, ROS, HER2, BRAF V600E,

- En 1ère ligne :

- Si PDL1 > 50 % Pembrolizumab en monothérapie.
- Pembrolizumab avec sels de platine et Permetrexed pour les adénocarcinomes ainsi que l'Atezolizumab avec sels de platines, Placitaxel et Bevacizumab.
- Pembrolizumab avec sels de platines et Placitaxel pour les carcinomes épidermoïdes.

Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant.

Le Durvalumab¹¹ a une indication dans les cancers du poumon à petites cellules stade III non opérable en maintenance après radiochimiothérapie.

- En 2ème ligne :

- Nivolumab après chimiothérapie à base de sels de platines
- Pembrolizumab et Atezolizumab après chimiothérapie à base de sels de platines si PDL1 supérieur à 1%.
- Si immunothérapie en 1ère ligne, chimiothérapie en 2ème ligne.

Petites cellules :

- Atezolizumab en 1ère ligne avec sels de platines et Etoposide.

- Si Immunothérapie en 1ère ligne, chimiothérapie en 2ème ligne.

¹⁰ Référentiel en oncologie Auvergne-Rhône-Alpes, Cancer Bronchique Non à Petites Cellules, 14ème Edition, Aristot, 2018

¹¹ IMFINZI, Résumé des caractéristiques du produit, Indications, Août 2019

3) Carcinomes urothéliaux de vessie stade III non résécables ou stade IV

Anti PD1 (Nivolumab ou Pembrolizumab), Anti PDL1 (Atezolizumab) en monothérapie en 2ème ligne après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine quel que soit le statut PDL1. Possible en 1ère ligne pour les patients inéligibles à la chimiothérapie, en fonction du taux d'expression de PDL1 :

- Pembrolizumab avec taux d'expression de PDL1 supérieur ou égal à 10%.
- Atezolizumab avec un taux d'expression de PDL1 supérieur ou égal à 5%.

4) Carcinome à cellules rénales

Nivolumab indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.

Nivolumab avec Ipilimumab ou Pembrolizumab et thérapie ciblée possibles en 1ère ligne.

5) Lymphome de Hodgkin

Les AntiPD1 sont indiqués dans le traitement du Lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologues et d'un traitement par Brentuximab Vedotin ou pour les patients inéligibles à une greffe après un traitement par Brentuximab Vedotin. Le Brentuximab Vedotin intervient après la chimiothérapie de 1ère et 2ème ligne associée avec la radiothérapie.

6) Cancer épidermoïde de la tête et du cou

Pembrolizumab avec chimiothérapie à base de 5FU et de sels de platines en 1ère ligne.

En 2ème ligne, après chimiothérapie à base de sels de platines :

- Pembrolizumab en monothérapie en si PDL1 > 50%.
- Nivolumab en monothérapie.

7) Cancer du sein triple négatif

Atezolizumab en 1ère ligne pour les cancers du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique avec le Nab Placitaxel, avec un PDL1 > 1%

8) Indications en fonction des biomarqueurs prédictifs de réponse ¹²

Une des pistes de recherche actuelle est l'identification de biomarqueurs prédictifs de réponse et de toxicité. Leur pertinence clinique et leur validité est encore très variable.

Parmi ces pistes, le taux d'expression de PDL1 au niveau des cellules tumorales ou des cellules immunitaires du microenvironnement tumoral, notamment dans le cancer pulmonaire non à petites cellules où l'indication du Pembrolizumab est posée en 1^{ère} ligne si le taux d'expression de PDL1 est supérieur à 50%. ¹³

La charge mutationnelle des tumeurs a également été étudiée comme biomarqueur prédictif de réponse. ¹⁴

L'instabilité génomique comme les mutations dans le système MMR (Mismatch Repair)¹⁵ est également une piste de recherche.

D) Modalités d'administration

Exemple du Nivolumab ¹⁶ :

Il s'administre par voie intraveineuse tous les 15 jours pour une durée moyenne de 60 min sans prémédication ni post médication particulière. Le Nivolumab s'administre à la dose de 3mg/kg. Ce traitement a lieu le plus souvent en hôpital de jour.

Le traitement est poursuivi tant qu'il est efficace avec un espacement des injections possibles si efficacité prolongée.

¹² INCA, Les Immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers/Rapport, p64-68, Mai 2018

¹³ Hui R., Garon E.B., Goldman J.W., Leighl N.B., Hellmann M.D., Patnaik A. *et al.*, « Pembrolizumab as First-Line Therapy for Patients with PD-L1-Positive Advanced non- Small Cell Lung Cancer: a Phase 1 Trial », *Ann. Oncol.*, 28 (4), 2017, p. 874-881

¹⁴ Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J. *et al.*, « Cancer iImmunology. Mutational Landscape Determines Sensitivity to PD-1 Blockade in non-Small Cell Lung Cancer », *Science*, 348 (6230), 2015, p. 124-128.

¹⁵ Gong J., Wang C., Lee P.P., Chu P., Fakih M. « Response to PD-1 Blockade in Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer Harboring a POLE Mutation », *J. Natl. Compr. Cancer Netw.*, 15 (2), 2017, p. 142-147.

¹⁶ OPDIVO, Résumé des caractéristiques du produit, posologie et Modalités d'administration, Décembre 2019

E) Les différents effets secondaires et leur prise en charge

Les effets secondaires sont très nombreux, en lien avec l'auto-immunité, ils peuvent toucher tous les organes.

Ils peuvent apparaître à tous les moments du traitement.

Il est parfois difficile de faire la différence entre les symptômes en lien avec la maladie et ceux en lien avec le traitement.

L'identification précoce de ces effets indésirables et une prise en charge rapide permettent d'en limiter la durée et la sévérité ainsi que les lésions potentiellement irréversibles. Elles permettent la poursuite du traitement dans les meilleures conditions. Il faut savoir donc y penser et alerter le Centre anticancéreux de référence.

Chaque Centre anticancéreux a son réseau de spécialistes d'organe référent dans les toxicités en lien avec les immunothérapies. Par exemple, à l'institut Gustave Roussy à Paris, leur réseau s'appelle REISAMIC¹⁷, il référence tous les effets secondaires en lien avec les immunothérapies et il y a un référent dans chaque spécialité d'organe sensibilisé sur les effets secondaires des immunothérapies et responsable de la prise en charge de ses effets.

D'après l'article de Champlat.S, Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities : a collaborative position paper, Ann Oncol, 2016 April ¹⁸.

Les principaux effets secondaires et leur prise en charge initiale sont :

- Les atteintes cutanées rash, vitiligo, psoriasis...

Danger si l'atteinte est de plus de 30% de la surface corporelle. Il est nécessaire d'éliminer les urgences comme le syndrome de Lyell, le DRESS syndrome ou le Stevens Johnson.

- Les atteintes gastro-intestinales : colites

Tableau de diarrhées (plus de 3 selles par jour) plus ou moins glairo-sanglantes avec douleurs abdominales. Faire une coproculture pour éliminer les diagnostics différentiels.

Attention à la colite aigue grave si plus de 6 selles par jour.

- Les endocrinopathies : thyroïdite, hypophysite, insuffisance surrénalienne, diabète de type 1. Repérer les signes de dysthyroïdie, les céphalées avec une asthénie marquée et un syndrome cardinal.

¹⁷ Institut Gustave Roussy, REISAMIC, Registre des effets indésirables sévères des anticorps monoclonaux immunomodulateurs en cancérologie

¹⁸ Champlat.S, Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities : a collaborative position paper, Ann Oncol, 2016 April,

- Les atteintes pulmonaires : pneumopathies interstitielles.
Apparition ou majoration d'une dyspnée, toux sèche non fébrile, désaturation. Faire une radiographie thoracique à minima au mieux un scanner thoracique.
- Les Hépatites : hépatalgies, ictere avec une cytolysé ou cholestase plus ou moins icterique.
- Les atteintes myoarticulaires : arthrites, myosites avec des arthromyalgies de rythme inflammatoire, des gonflements articulaires.
- Les atteintes cardiaques : myopéricardites avec douleurs thoraciques, dyspnée, palpitations et syncope.
Faire un électrocardiogramme avec des troponines.
- Les atteintes neurologiques avec encéphalite, myélite, Syndrome de Guillain Barré, myasthénie. Tableau de céphalées, confusion, signes de focalisation.
Bilan par IRM, électromyogramme, ponction Lombaire.
- Les néphrites dans un tableau d'œdème, d'hématurie, d'oligurie.
Bilan par créatinine, ionogramme urinaire, protéinurie.
- Les atteintes oculaires avec uvéite, épisclérite, blépharite, conjonctivite dans un tableau de douleurs oculaires, de troubles visuels, d'inflammation locale.
- Les atteintes hématologiques : anémie hémolytique auto immune, purpura thrombopénique idiopathique, neutropénie. Faire une Numération formule sanguine.

Toujours selon Champlat S, en terme de fréquence, les effets secondaires les plus fréquents sont les moins graves, supérieurs à 10% pour les diarrhées non compliquées, les rash simples, le prurit, l'asthénie et les nausées simples.

Les autres représentent moins de 10% des cas.

Si on résume un bilan de base pré thérapeutique et de suivi pourra être utile :

- NFS,
- TSH, Cortisol, glycémie,
- ECG, troponine, BNP,
- Scanner thoracique,
- ASAT, ALAT, GGT, PAL, Bilirubine totale,
- Créatinine, ECBU, protéinurie,
- Sérologies, VHB, VHC, Syphilis.

A noter que les effets indésirables graves sont plus fréquents avec les associations d'immunothérapies. Selon Larkin.j¹⁹, il y a 39,6% d'effets indésirables de grade 3-4 avec l'association Nivolumab et Ipilimumab versus 7,7% pour le Nivolumab seul et 18,6% pour l'Ipilimumab seul.

Il est important de toujours faire appel au Centre anticancéreux une fois les effets secondaires repérés pour la prise en charge.

La poursuite du traitement est possible si grade 1, suspension si grade 2.

La corticothérapie est généralement proposée si grade 2 pendant 4 à 6 semaines. Possible traitement par immunosupresseur si inefficacité de la corticothérapie.

La corticothérapie diminuant l'efficacité de l'immunothérapie anticancéreuse, il est important de poser les indications avec le Centre et les référents d'organes de référence.

L'indication à reprendre l'immunothérapie en fonction du grade de toxicité sera discutée par l'équipe au sein du Centre anticancéreux de référence.

F) Place du médecin traitant dans la prise en charge des patients sous immunothérapies anticancéreuses²⁰

L'efficacité des traitements et leur tolérance font que les patients sous immunothérapies anticancéreuses peuvent être en meilleur état général et ainsi s'orienter vers des prises en charge plus ambulatoires. Administration en hôpitaux de jour et retour à domicile.

La place du médecin traitant en tant que premier recours et coordinateur des soins dans la prise en charge de la pathologie chronique est donc centrale.

Du fait de cette prise en charge plus ambulatoire, le patient est plus susceptible de se retourner vers son médecin généraliste en cas de problématique aigüe liée ou non à son cancer et sa prise en charge.

Il est donc nécessaire que la communication ville-hôpital soit bonne afin de fluidifier le parcours de soins du malade : objectif 2 du plan cancer 2014-2019.

Il est important que le médecin traitant ainsi que les autres professionnels de santé soient éclairés sur le plan personnalisé de soins du malade, les innovations thérapeutiques et les effets secondaires possibles.

L'action 2.20 de l'objectif 2 du plan cancer prévoit de faire évoluer le plan personnalisé de soins (PPS) en l'intégrant au DCC (dossier communicant de cancérologie) pour faire l'interface ville-hôpital.

¹⁹ Larkin.J, Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in treatment melanoma, NEJM, 2015

²⁰ Plan Cancer 2014-2019, deuxième édition, février 2015

L'évolution des connaissances est telle que leur mise à jour permanente peut être difficile pour les différents professionnels de santé d'autant plus pour les médecins généralistes qui gèrent un grand nombre de situations de santé.

Le plan cancer 2014-2019 (plan Cancer 2014-2019, deuxième édition, février 2015) prévoit dans son objectif 2, article 2.22 de mettre à disposition des professionnels de 1^{er} recours des outils de bonnes pratiques pour l'organisation du parcours de soins.

C'est dans ce contexte que la problématique de notre étude est née :

Quel est l'état des connaissances des médecins généralistes sur ces nouveaux traitements anticancéreux ?

Quels sont leurs besoins dans la prise en charge des patients sous immunothérapies anticancéreuses ?

Comment le savoir ?

Et que peut on leur proposer en retour pour les aider dans la prise en charge de ces patients ?

II) MATERIEL ET METHODES

Pour étudier la prise en charge des patients sous immunothérapies anticancéreuses par les médecins généralistes, nous avons dans un premier temps décider d'évaluer les connaissances et les besoins des médecins généralistes sur ces traitements. Puis en fonction de leurs besoins recensés, nous avons élaboré un support dans le but de les aider dans leur pratique quotidienne en résumant les indications, le mécanisme d'action, les principaux effets secondaires et leur prise en charge en lien avec ces immunothérapies. Enfin, nous avons tenté d'évaluer leur satisfaction quant à ce support et les différents axes d'amélioration à envisager.

Ce travail de recherche a été déclaré au Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé et la CNIL

A) Évaluation des besoins des médecins généralistes

Étude observationnelle quantitative dont l'objectif est d'évaluer les besoins des médecins généralistes sur les immunothérapies anti cancéreuses dans leur pratique quotidienne (quels sont leurs besoins ? informations sur le mécanisme d'action ? les indications ? les effets secondaires ?).

La population de l'étude est constituée par 122 médecins généralistes de la région PACA tirés au hasard sur l'annuaire, contactés par téléphone (secrétariat ou ligne directe), pour obtenir leur adresse mail en vue de leur diffuser un lien de questionnaire à choix multiples en ligne.

<https://goo.gl/forms/9lzlkp5XvxzvRLI02>

Ce questionnaire comprend 10 questions à choix multiples qui ont pour but d'évaluer leur patientèle en cancérologie sous immunothérapies, leurs connaissances et leurs besoins pour leur prise en charge.

- 1) Vous êtes ?
 - a) Un Homme
 - b) Une femme
- 2) Quel âge avez-vous ?
 - a) Entre 25 et 35 ans
 - b) Entre 35 et 45 ans
 - c) Entre 45 et 55 ans
 - d) Entre 55 et 65 ans
 - e) Plus de 65 ans

3) Combien avez-vous de patients atteints de cancers et sous immunothérapies anticancéreuses dans votre patientèle ?

- a) Entre 0 et 5
- b) Entre 6 et 10
- c) Entre 11 et 15
- d) > 15

4) Vous jugez vos connaissances générales sur les immunothérapies anticancéreuses ?

- a) Nulles
- b) Insuffisantes
- c) Correctes
- d) Excellentes

5) Vous estimatez recevoir des informations sur les Immunothérapies anticancéreuses ?

- a) Jamais
- b) Rarement
- c) Régulièrement
- d) Très souvent

6) (Pour les réponses autres que jamais) Sous quel format recevez-vous ces informations ?

- a) Revue médicale
- b) Visiteurs médicaux
- c) Séminaire de formation médicale continue
- d) Centre anticancéreux de référence

7) Plus particulièrement sur les effets secondaires des immunothérapies, quel est pour vous le mécanisme d'action des effets secondaires des immunothérapies anticancéreuses ?

- a) Auto-immunité
- b) Cytotoxicité
- c) Je ne sais pas

8) Quels effets secondaires fréquents sous immunothérapies anticancéreuses connaissez-vous ? (3 réponses)

- a) Colite
- b) Alopécie
- c) Cytopénies
- d) Nausées vomissements
- e) Rash cutané
- f) Endocrinopathies
- g) Je ne sais pas

9) En général quel type de molécules permet de traiter les effets secondaires des I-immunothérapies ? (1 réponse)

- a) Antibiotiques
- b) Corticoïdes
- c) Antalgiques
- d) Chimiothérapies
- e) Je ne sais pas

10) Sur quel domaine des immunothérapies anticancéreuses aimeriez-vous recevoir des informations ?

- a) Le mécanisme d'action
- b) Les indications
- c) Les effets secondaires
- d) La prise en charge des complications
- e) Je ne souhaite pas d'informations

La diffusion du questionnaire a duré de juin 2018 à juin 2019 avec 3 relances de mail. De manière concomitante, nous avons fait le recueil et l'analyse des réponses.

B) Elaboration d'un support instructif, outil à la pratique quotidienne (ANNEXE 1)

Suite à l'analyse des réponses au questionnaire, les connaissances et besoins du panel de médecins généralistes ont été ciblés.

En fonction de ces besoins et en faisant la revue de la littérature^{21 22 23 24 25} un support instructif de type Powerpoint/PDF de 23 diapositives (voir annexe) a été élaboré en reprenant :

- Le mécanisme d'action
- Les indications
- Le mécanisme d'action des effets secondaires
- Les différents effets secondaires et leur prise en charge

Des immunothérapies anticancéreuses.

²¹ INCA, Les Immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers/Rapport, p60-77,Mai 2018

²² Champlat.S, Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities : a collaborative position paper, Ann Oncol, 2016 April, v

²³ Haanen JBAG, et al. Management of toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2017;28(Suppl 4):iv119-42

²⁴ Bertrand. A, Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis, BMC Med. 2015 Sep

²⁵ Senant.M, Giusti. D, Weiss.L, Dragon-Durey MA. Auto-Immunité et gestion des toxicité des traitements par anti-checkpoint inhibiteurs. Bull cancer.2016; 103(Suppl 1):S175-85.

Ce support a été envoyé aux 122 médecins généralistes de la population de l'étude avec élargissement à un plus grand nombre de médecins généralistes tirés au hasard également sur la région PACA avec contact téléphonique pour obtenir leur mail puis par envoi du mail ainsi qu'à des internes en médecine générale ayant réalisé leur stage chez le praticien ou effectuant des remplacements pour un total de 202 envois du support.

Ce support a été diffusé de mars 2019 à novembre 2019.

C) Évaluation du support

A la fin du support, en lien et également en lien dans le mail d'envoi, un questionnaire en ligne d'évaluation de la qualité de ce support était disponible.

https://docs.google.com/forms/d/1TK2Qdh2ZXIJtNmGmDGua5K5yJ8GHbz0nljoIKGu33_I/edit

Il comprenait 4 questions à choix multiples dont 1 question à champ ouvert :

1) Ce support a-t-il répondu à vos attentes ?

- a) Oui
- b) Non

2) Comment évalueriez-vous votre niveau de satisfaction globale quant à ce support ?

- a) Très satisfait
- b) Satisfait
- c) Peu satisfait
- d) Pas satisfait

3) Plus particulièrement sur son utilité dans votre pratique quotidienne :

- a) Très utile
- b) Utile
- c) Faiblement utile
- d) Inutile

4) Plus particulièrement sur son contenu :

- a) Trop complet
- b) Suffisamment complet
- c) Pas assez complet

5) Avez-vous des commentaires, suggestions pour l'améliorer ?

Il s'adressait donc aux 202 médecins et internes ayant reçu ce support et il a été donc diffusé dans le même temps que la diffusion du support de juin 2019 à novembre 2019.

Nous avons analysé les résultats en recensant le pourcentage de réponse des médecins généralistes aux différentes questions.

- Pour ce qui est de l'évaluation des besoins des médecins généralistes nous avons analysé les résultats en les classant en différentes parties :
 - Caractéristiques de la population (Sexe, Age, nombre de patients sous immunothérapies anticancéreuses dans la patientèle de chaque médecin).
 - Connaissances estimées par les médecins généralistes (Estimation personnelle des connaissances générales sur les immunothérapies anticancéreuses, fréquence de réception d'informations sur le sujet, format des informations).
 - Estimation des connaissances objectivées par le questionnaire (Connaissances sur le mécanisme d'action des effets secondaires, sur les 3 effets secondaires les plus fréquents, sur le traitement des effets secondaires).
 - Besoins des médecins généralistes clairement exprimés en soulignant les domaines souhaités d'informations.
- Pour ce qui est de l'évaluation du support, nous avons analysé les réponses des médecins généralistes selon les 5 axes déjà établis par les questions :
 - Satisfaction sur la réponse à leurs attentes.
 - Satisfaction globale sur la qualité du support.
 - Utilité dans leur pratique quotidienne.
 - Satisfaction sur le contenu du support.

III) Résultats

A) Besoins des médecins généralistes

L'objectif était de constituer un panel de médecins généralistes visant à évaluer leurs besoins et connaissances sur les immunothérapies anti-cancéreuses.

Sur les 122 médecins généralistes contactés par mail, 25 ont répondu au questionnaire en ligne.

Le taux de réponse est de 20,5%.

1) Caractéristiques de la population (Tableau 2)

Sexe	
Femme	12
Homme	13
Age	
Entre 25 et 35 ans	6
Entre 35 et 45 ans	3
Entre 45 et 55 ans	5
Entre 55 et 65 ans	11
Plus de 65 ans	0

Patientèle ayant un cancer et une immunothérapie

Entre 0 et 5	21
Entre 6 et 10	4
Entre 11 et 15	0
Plus de 15	0

Schéma 3 : Caractéristiques de la population, répartition par sexe

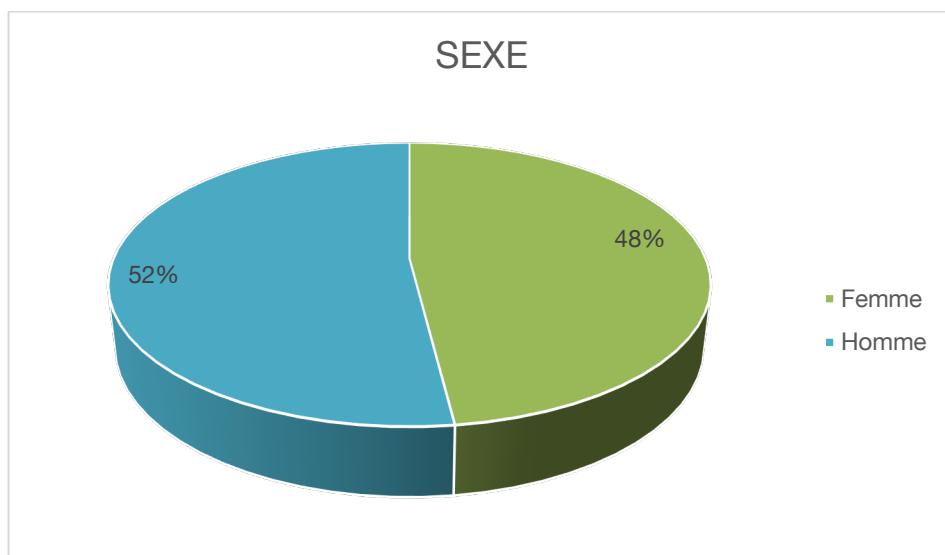


Schéma 4 : Caractéristiques de la population, répartition par âge

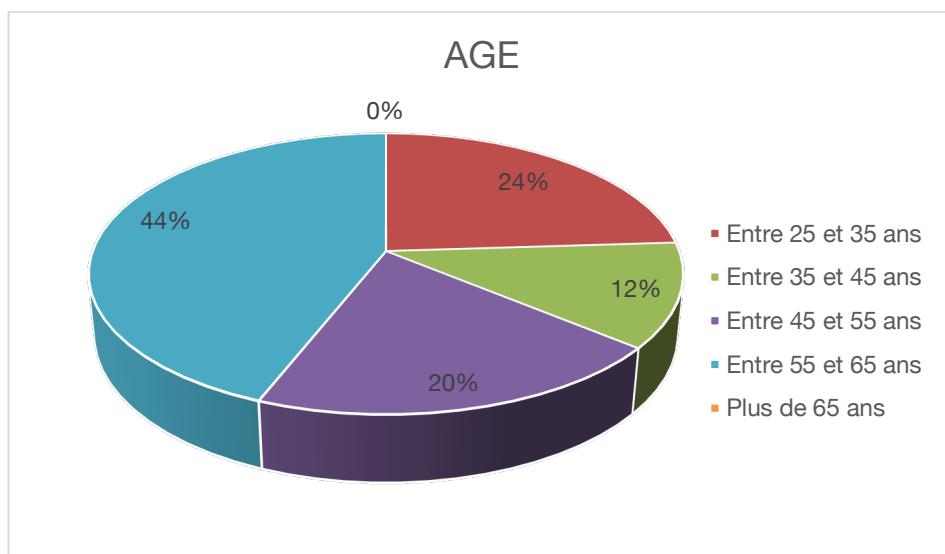
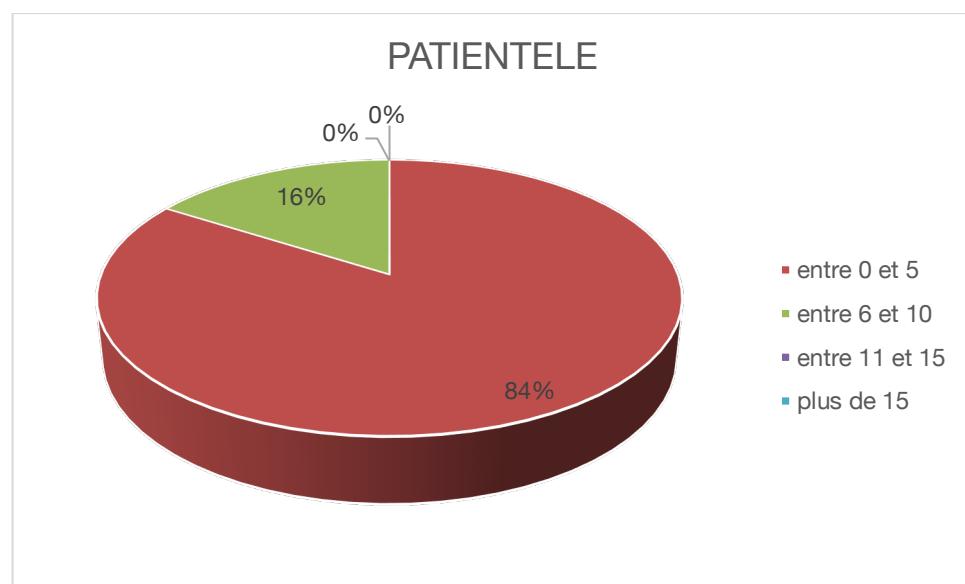


Schéma 5 : Caractéristiques de la population, nombre de patients par médecin sous immunothérapies



2) Connaissances

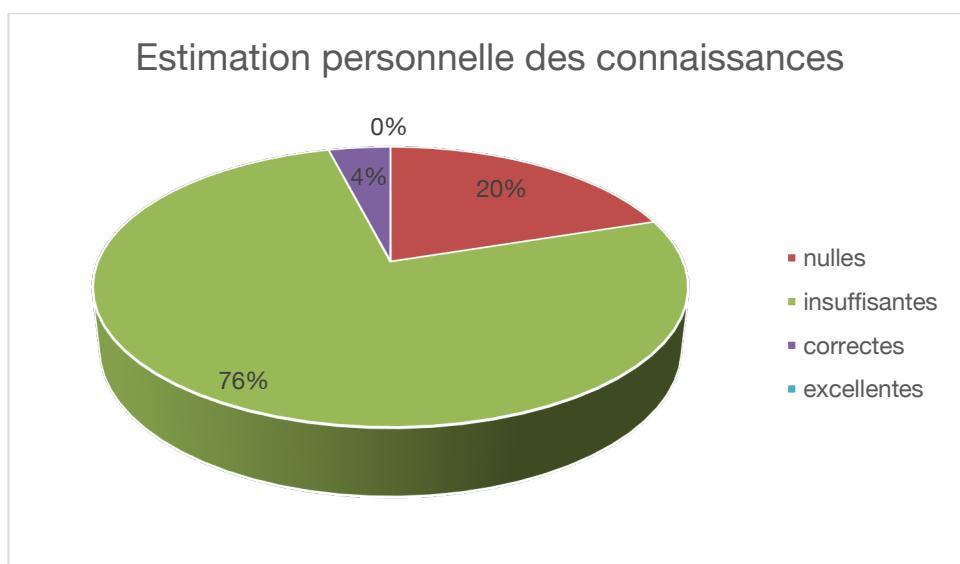
a) Estimées par les médecins généralistes

Tableau 3 : estimations par les médecins généralistes de leurs connaissances sur les immunothérapies anticancéreuses

Caractéristique	Effectif
Estimation personnelle des connaissances générales sur les immunothérapies anticancéreuses	
Nulle	5
Insuffisantes	19
Correctes	1
Excellent	0
Fréquence de réception d'informations sur les immunothérapies	
Jamais	4
Rarement	20
Régulièrement	1
Très souvent	0

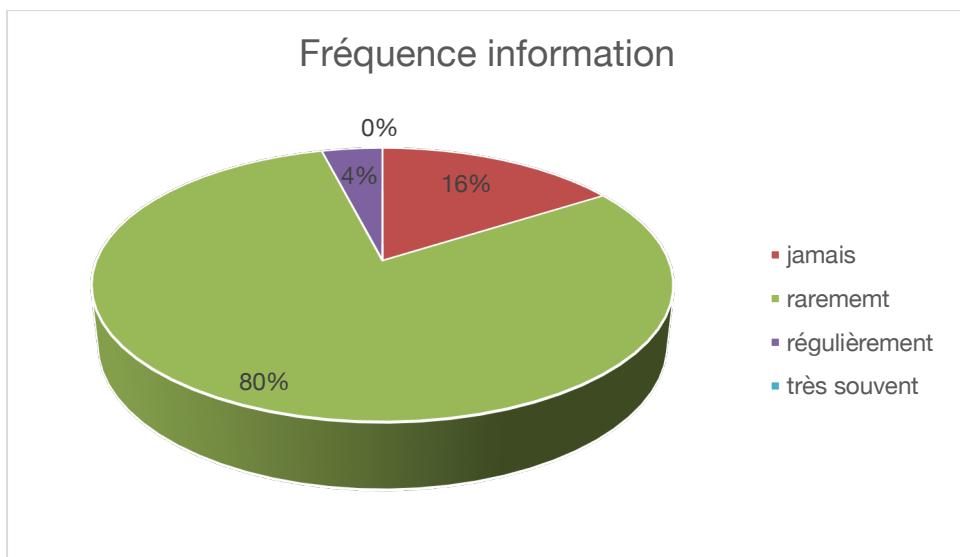
Format des informations	
Jamais à la question précédente	4
Revue médicale	14
Visiteurs médicaux	0
Séminaire de formation médicale continue	6
Centre anticancéreux de référence	4

Schéma 6 : Estimation par les médecins généralistes de leurs connaissances sur les immunothérapies anticancéreuses



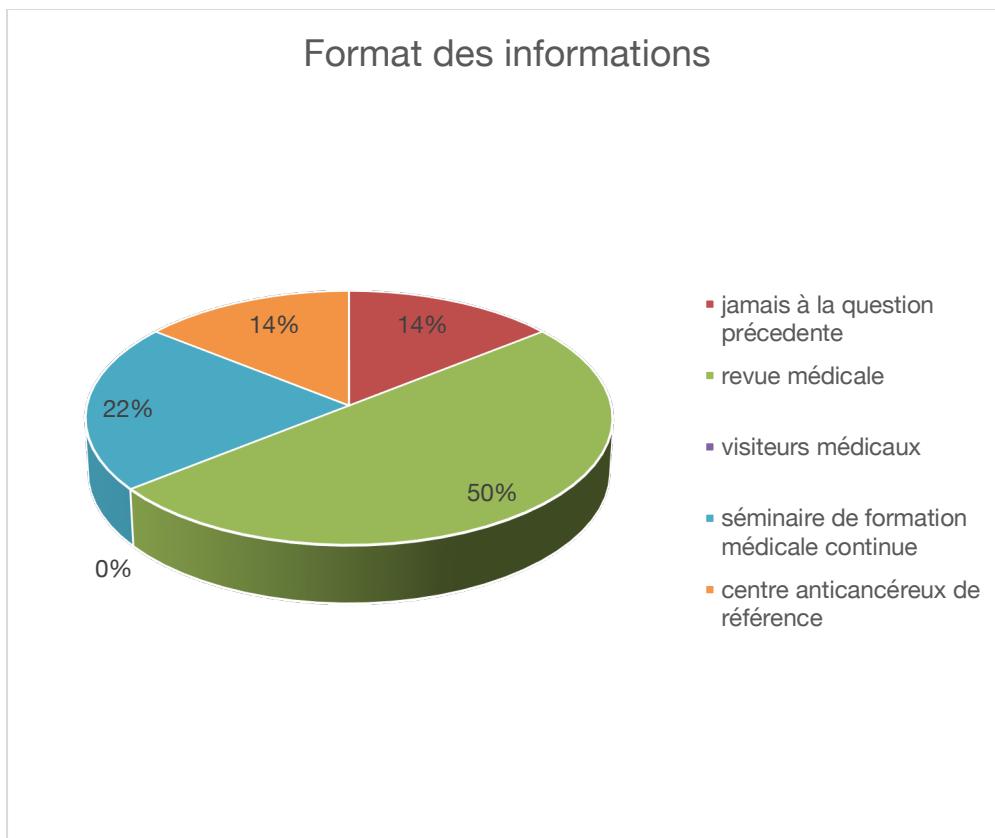
76% estiment leurs connaissances sur les immunothérapies anticancéreuses insuffisantes

Schéma 7 : Fréquence des informations reçues par les médecins généralistes sur les immunothérapies anticancéreuses



96% des médecins estiment ne recevoir que rarement voire jamais d'informations à ce sujet.

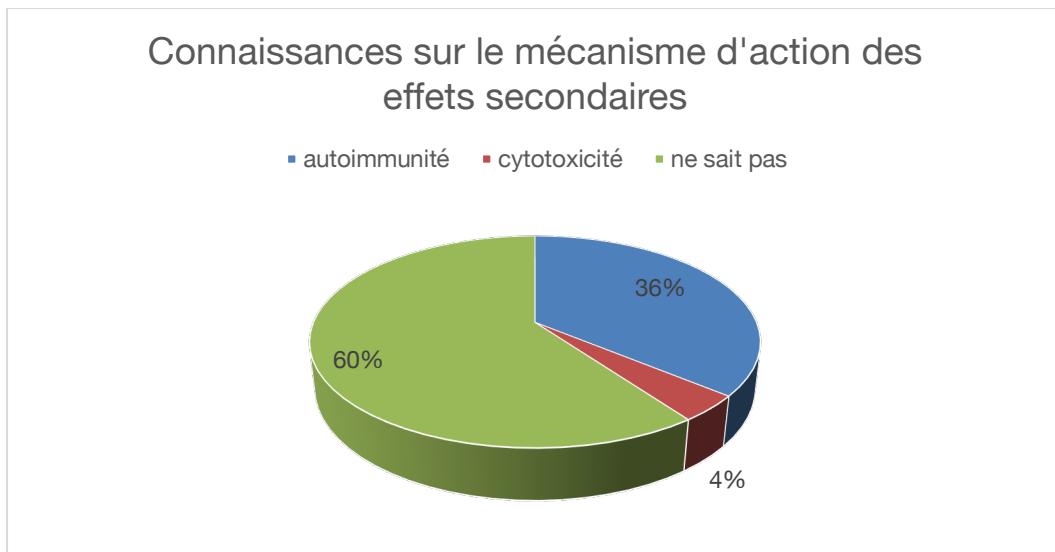
Schéma 8 : Format des informations reçues par les médecins généralistes sur les immunothérapies anticancéreuses



b) Estimation des connaissances objectivées par le questionnaire (Tableau 3)

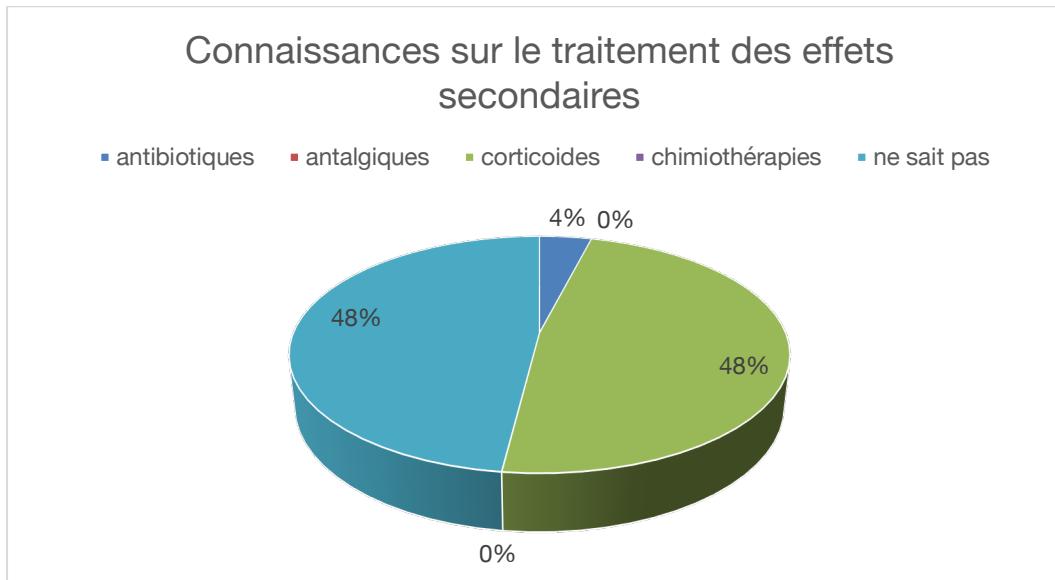
Caractéristique	Effectif
Connaissances sur le mécanisme d'action des effets secondaires	
Auto immunité	9
Cytotoxicité	1
Ne sait pas	15
Connaissances sur les 3 effets secondaires les plus fréquents	
Colite	6
Alopécie	2
Cytopénies	10
Nausées, vomissements	9
Rash cutané	12
Endocrinopathies	6
Ne sait pas	9
Connaissances sur le traitement des effets secondaires	
Antibiotiques	1
Antalgiques	0
Corticoïdes	12
Chimiothérapies	0
Ne sait pas	12

Schéma 9 : Connaissances objectivées par le questionnaire des médecins généralistes sur le mécanisme d'action des effets secondaires



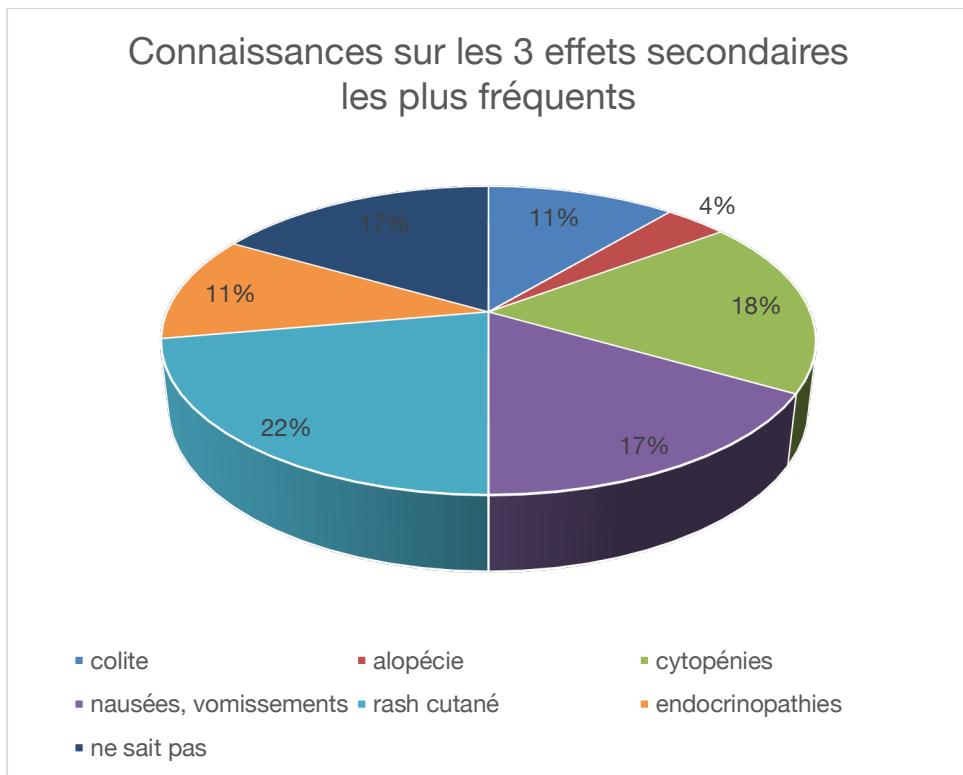
40% des sondés ne connaissent pas le mécanisme d'action des effets secondaires

Schéma 10 : Connaissances objectivées par le questionnaire des médecins généralistes sur le traitement des effets secondaires



52% des sondés ne connaissent pas le traitement des effets secondaires.

Schéma 11 : Connaissances objectivées par le questionnaire des médecins généralistes des 3 effets secondaires les plus fréquents



1 seule réponse sur les 25 comprend les 3 items corrects en même temps.

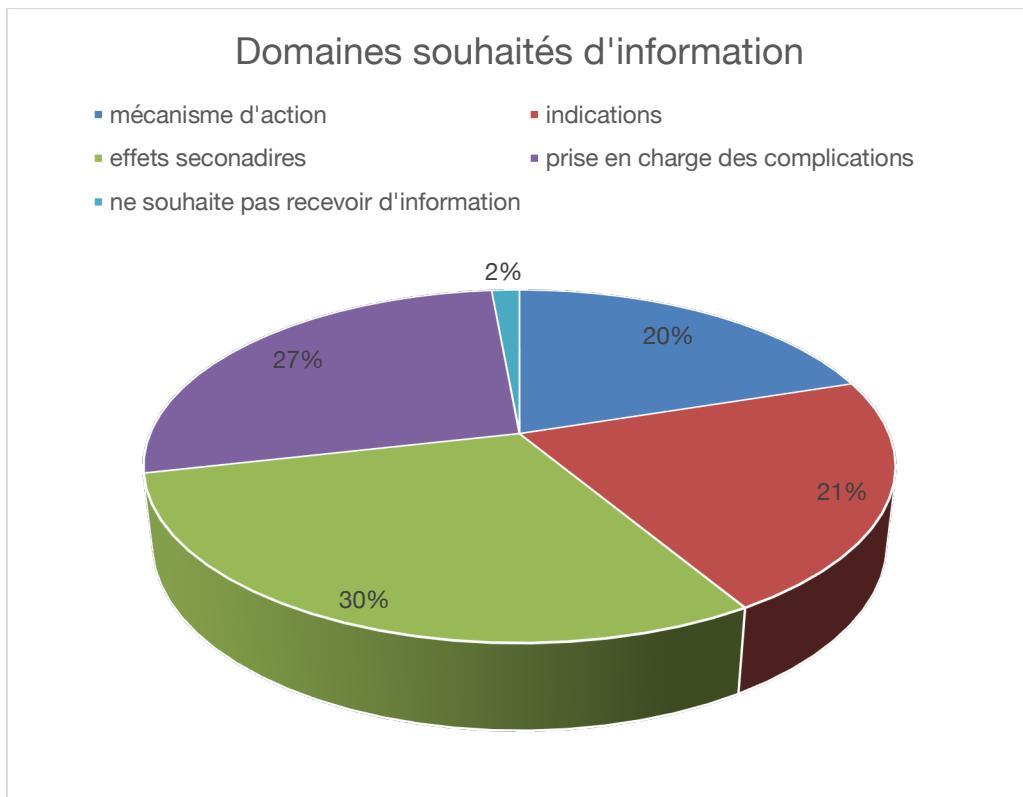
3) Besoins des médecins généralistes (Tableau 4)

Domaines souhaités d'informations	Effectif
Mécanisme d'action	14
Indications	15
Effets secondaires	21
Prise en charge des complications	19
Ne souhaite pas recevoir d'information	1

96% des sondés souhaitent recevoir des informations sur les traitements par immunothérapies anticancéreuses.

Le seul médecin ne souhaitant pas recevoir d'information a justifié son choix par son départ à la retraite.

Schéma 12 : Besoins des médecins généralistes estimés par les domaines souhaités d'information



B) Évaluation du support

49 réponses d'évaluation du support pour 202 envois de support avec lien d'évaluation ce qui fait un taux de réponse à 20, 2%.

Tableau 5 et schéma 13 : Évaluation de la réponse aux attentes par le support

Réponses	Effectifs
Ce support a-t-il répondu à vos attentes ?	
Oui	48
Non	1

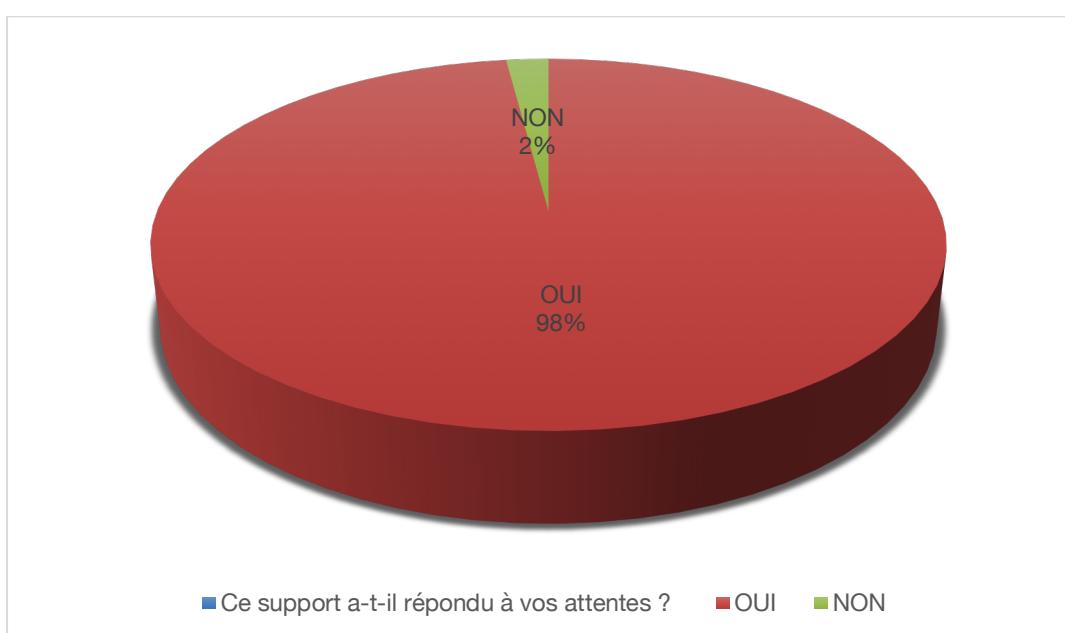
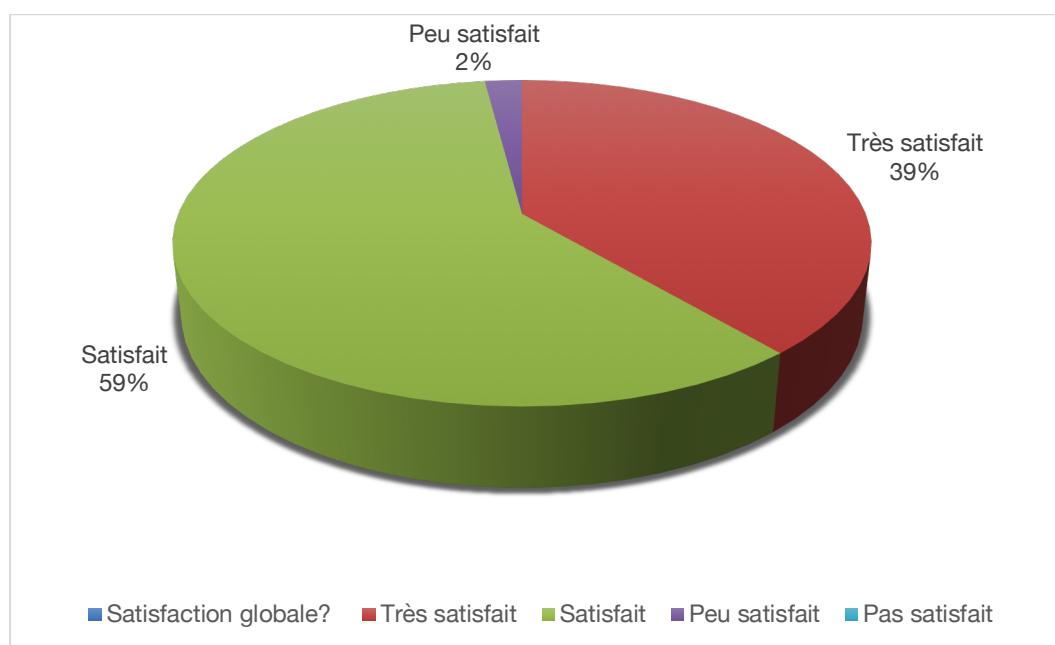


Tableau 6 et Schéma 14 : Évaluation de la satisfaction globale sur le support

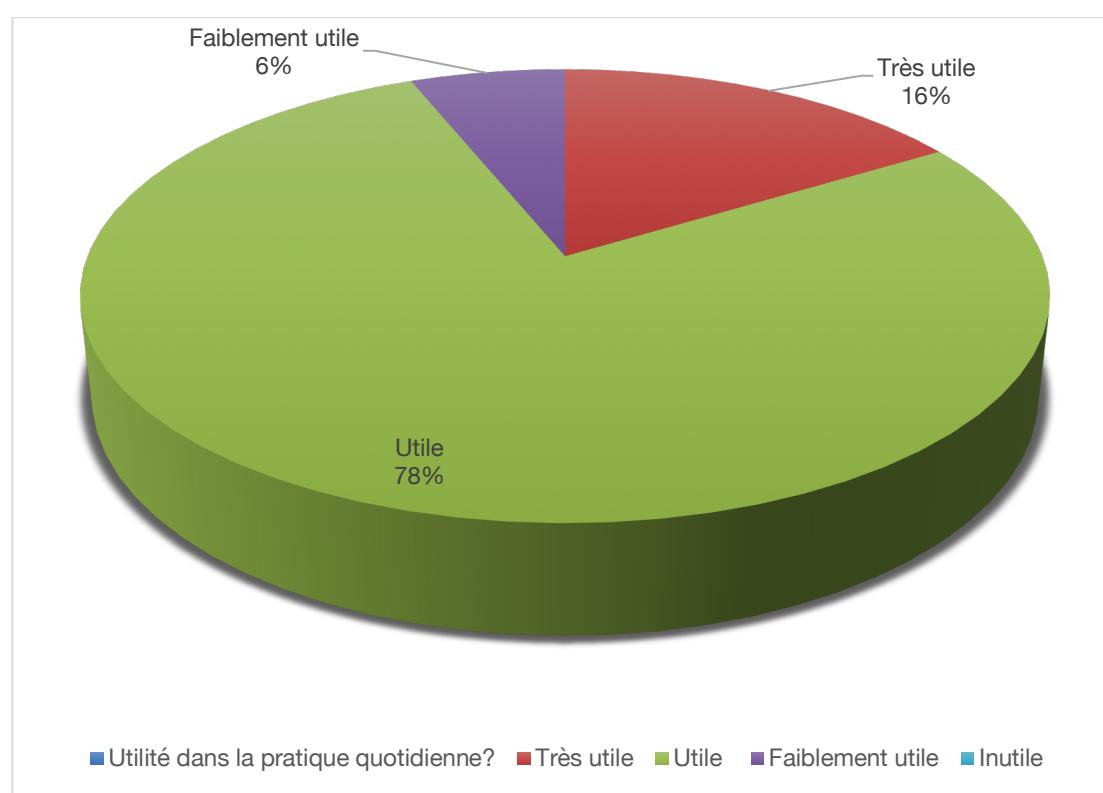
Satisfaction globale ?	
Très satisfait	19
Satisfait	29
Peu satisfait	1
Pas satisfait	0



98% des médecins sondés estiment que le support a répondu à leurs attentes et se trouvent de manière globale satisfait voir très satisfait.

Tableau 7 et schéma 15 : Évaluation de l'utilité dans la pratique quotidienne des médecins généralistes

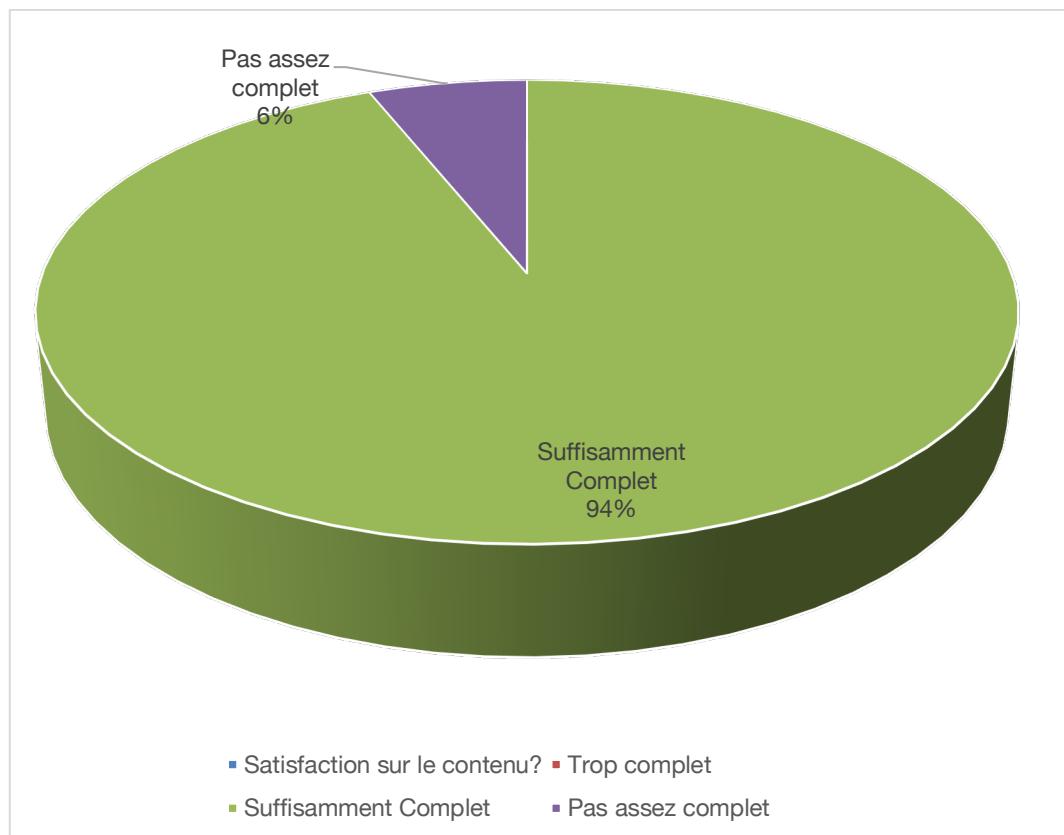
Utilité dans la pratique quotidienne ?	
Très utile	8
Utile	38
Faiblement utile	3
Inutile	0



94% des médecins sondés estiment utile voir très utile ce support dans leur pratique quotidienne.

Tableau 8 et schéma 16 : Évaluation de la satisfaction sur le contenu du support par les médecins généralistes

Satisfaction sur le contenu ?	
Trop complet	0
Suffisamment Complet	46
Pas assez complet	3



Commentaires libres des médecins généralistes sur l'évaluation de la qualité du support : (voir ANNEXE 2)

Plusieurs remarques sont ressorties sur la nécessité de détailler les explications sur le mécanisme d'action, sur la théorie de biologie moléculaire en restant claire avec des tableaux et des images plus lisibles :

- «Plus de base théorique sur la biologie moléculaire afin de mieux appréhender ces molécules»
- «Notion de biologie moléculaire simplifiée à donner en préambule»
- «Manque un peu d'explications au début, sur le fonctionnement, un peu simpliste pour la suite»
- «Dans le mécanisme d'action : faire une phrase simple avant le schéma. Le schéma et le texte en dessous du schéma rentrent beaucoup dans les détails. Il serait mieux d'avoir une phrase "lève l'inhibition des lymphocytes T" par exemple»
- «Image plus lisible, tableau plus explicite»
- «Améliorer la netteté du schéma (texte un peu flou). Donner un exemple de correspondance de molécule en ...umab avec un des anticorps cités (anti- PD 1, anti-PDL 1 etc..)»
- «Schéma mécanisme d'action à expliciter»

On voit que les médecins généralistes se posent la question de leur place dans la prise en charge des effets secondaires, Repérage ? Diagnostic ? Prise en charge ? Cela souligne un manque de clarté du support sur le rôle du médecin traitant dans le diagnostic des effets secondaires mais sur la nécessité de réorienter rapidement vers le centre anticancéreux de référence :

- «Détailler quelles atteintes clés doivent mener le médecin traitant à arrêter le traitement rapidement, sans attendre l'avis de l'oncologue ou du médecin spécialiste d'organe (exemple de la myosite avec signes de gravité)»
- «Du coup, est ce que c'est le médecin traitant qui peut initier une corticothérapie ?»
- «Le médecin traitant peut-il traiter les effets secondaires ?»

Des remarques demandent de mieux faire ressortir la fréquence des effets secondaires :

- «Mieux faire apparaître les effets secondaires les plus fréquents»
- «Et est-ce que ces effets secondaires restent rarissimes ?»
- «La fièvre ? associé souvent ou pas ? Pourcentage des effets secondaires ?»

Une question sur les modalités d'administration et la durée des traitements a été posée :

- «Quelle est la durée des traitements par immunothérapie et les modalités en général (per os ?)»

Une Demande de faire apparaître un bilan standard de diagnostic des effets secondaires

- «Bilan diagnostic d'effet secondaire facile à retrouver en consultation»

Un médecin utilise les commentaires libres pour souligner le manque de communication oncologue-médecin généraliste :

- «Support utile pour les explications au patient. Ne met pas en avant la nécessaire communication oncologues>Médecin généraliste très souvent déficiente»

IV) Discussion

A) Évaluation des besoins des médecins généralistes

Un des principaux biais de cette étude est le biais de non-réponse avec un taux de réponse pour le questionnaire sur les connaissances et les besoins de 20,5%.

Si on compare à des travaux de thèse similaires comme par exemple cette thèse²⁶ qui proposait un travail sur la prise en charge des patients sous radio chimiothérapie en médecine générale avec élaboration d'un guide pratique suite aux difficultés rencontrées par les médecins généralistes ciblées dans un questionnaire, notre taux de réponse est bas. Leur questionnaire avait été envoyé à 40 médecins généralistes pour un total de 24 réponses, le nombre de réponse en valeur absolue est sensiblement identique mais le taux de réponse est bien plus élevé (60 %) pour le travail Niçois. Les médecins généralistes avaient il été présélectionnés sur un intérêt et une implication dans la prise en charge des patients cancéreux ? Dans leur méthodologie le tirage des différents médecins généralistes se serait fait au hasard.

Le même mode de diffusion du questionnaire a été utilisé. On pourrait se poser la question de maintenir un envoi par courrier pour augmenter le taux de réponse même à l'heure du tout dématérialisé.

L'intérêt d'avoir un taux de réponse élevé sur ce questionnaire permettrait d'évaluer de manière la plus représentative possible les connaissances et les besoins des médecins généralistes dans la prise en charge des patients sous immunothérapies anticancéreuses.

Nous avons dans ce travail eu pour objectif principal d'évaluer les besoins des médecins généralistes via un premier questionnaire et pour objectifs secondaires de proposer un outil à la pratique quotidienne en évaluant sa qualité. Pour l'évaluation des besoins, nous avons relancé à plusieurs reprises les médecins généralistes par mail, peut être nous aurions dû élargir la population d'envois pour recenser un maximum de réponses et être plus représentatif de leur besoin mais la nécessité de réaliser les objectifs secondaires avec la contrainte temporelle a peut être participé à avoir obtenu une évaluation des besoins plus limitée.

Il existe également un biais de confusion dans la caractérisation de la population de l'étude. En effet dans la question visant à estimer le nombre de patients sous immunothérapies dans la patientèle des médecins généralistes, le premier item prévoyait entre 0 et 5, ce qui ne permet pas de différencier les médecins généralistes qui n'ont aucun patient sous immunothérapie de ceux qui en ont au moins un. Ce qui pourrait influencer leurs connaissances sur ces traitements.

²⁶ MUGGEO Anthony, thèse de doctorat en médecine générale, Gestion des effets secondaires de la chimiothérapie par le médecin généraliste : difficultés rencontrées et élaboration d'un guide pratique, Nice 2017

76% des généralistes estiment leurs connaissances sur les immunothérapies anticancéreuses insuffisantes, quel que soit l'âge du médecin. En effet on pourrait penser que les plus jeunes générations de médecins ont une meilleure connaissance de ces traitements innovants. Ce n'est en réalité pas le cas. Une réponse « nulle » sur l'estimation des connaissances sur 6 réponses chez les 25-35 ans, sur 3 pour les 35-45 ans, 1 nulle sur 5 pour les 45-55 ans et 2 nulles sur 11 pour les 55-65 ans, les autres réponses étant « Insuffisantes ».

On pourrait également penser que les médecins qui ont le plus de patients sous immunothérapies estiment meilleures leurs connaissances quant à ces traitements mais les 4 médecins ayant entre 6 et 10 patients sous immunothérapies estiment leurs connaissances insuffisantes.

Il existe une bonne correspondance entre besoins objectivés et besoins formulés.

96% des sondés souhaitent recevoir des informations sur les traitements par immunothérapies anticancéreuses.

La plus forte demande étant sur les effets secondaires, 57% veulent des informations sur les effets secondaires et leur prise en charge.

Et on voit que 40% ne connaissent pas le mécanisme d'action des effets secondaires, 52% ne connaissent pas le traitement de ces effets et 1 personne sur 25 a répondu aux 3 items corrects demandés sur les 3 principaux effets secondaires.

Plus généralement, si on fait référence à l'enquête sur la place du médecin généraliste dans le traitement du cancer parue en 2012 parue dans le bulletin du cancer²⁷, 64% des médecins généralistes jugent leur formation post universitaire inadaptée. Il s'agissait d'une enquête d'opinion tentant d'évaluer les besoins et la satisfaction de 1231 médecins généralistes en 2011.

On voit que le manque de formation des médecins généralistes est plus global sur la prise en charge du patient atteint de cancer, quel que soit les traitements. L'innovation thérapeutique est telle dans le domaine du cancer que cela accroît encore plus ce sentiment de dépassement des connaissances même pour les oncologues généraux.

96% reçoivent rarement voire jamais d'informations sur les immunothérapies anticancéreuses.

Dans 50% des cas, la source d'informations est la revue de la littérature, dans le cadre d'un travail de recherche et d'actualisation des connaissances. Dans 14% des cas seulement les informations reçues viennent du centre anticancéreux de référence.

Ce qui constitue un axe d'amélioration dans le cadre de la communication ville hôpital. Par exemple, diffusion d'un support d'informations avec les comptes rendus d'hospitalisation ou d'informations plus détaillées dans les comptes rendus sur ces traitements, les effets

²⁷ Tardieu E, Thiry-Bour C, Devaux C et al. Place du médecin généraliste dans le traitement du cancer en Champagne-Ardenne. Bull Cancer 2012 ; vol 99, n°5, pp. 557-562.

secondaires attendus et leur prise en charge. Renforcer la communication via le patient et la compréhension de sa maladie est également primordial.

Se servir de l'outil du plan personnalisé de soins et sensibiliser le patient à y faire référence le plus souvent possible avec les différents professionnels de santé impliqués dans sa prise en charge.

Dans la thèse de Muggeo Anthony²⁸, 100% des médecins généralistes soulevaient comme difficulté principale la communication difficile avec l'oncologue référent. En effet par l'organisation même du service hospitalier, il n'y a pas tout le temps de ligne téléphonique directe en cas de difficulté pour les médecins généralistes, les interlocuteurs peuvent être multiples, le médecin qu'on peut avoir n'est pas forcément l'oncologue référent du patient. Comme cela avait été soulevé, il pourrait être intéressant de développer aussi des outils de communication plus actuels : mail, forum interactif, télémédecine...

Perspectives

L'intérêt de cette étude et même si l'évaluation des besoins et des connaissances devrait être faite à plus grande échelle, est d'avoir avec ce panel une idée des informations à diffuser aux médecins généralistes.

Notamment lors des formations médicales continues. Axe de travail avec le Centre Hospitalier d'Aix et l'oncologue référent pour les Formations médicales continues avec les médecins généralistes du pays d'Aix. En effet les besoins ciblés par notre étude peuvent être repris et expliquer de manière plus détaillée par l'oncologue référent dans les différentes formations médicales continues avec les médecins généralistes afin de mieux répondre à leurs attentes. Axe de travail avec le Centre Hospitalier de Manosque et les médecins généralistes du 04.

B) Support d'information

La qualité du support n'est pas remise en question par les médecins sondés puisque 94% des médecins estiment utile voir très utile ce support dans leur pratique quotidienne. 98% des médecins sondés estiment que le support a répondu à leurs attentes et se sentent de manière globale satisfait voir très satisfait. Pour 94% des sondés ce support est suffisamment complet.

Les principaux axes d'amélioration sont les principales idées retrouvées dans les commentaires libres comme mieux expliciter le schéma sur le mécanisme d'action, renforcer les explications de biologie moléculaire, faire ressortir les fréquences des effets secondaires et mieux les hiérarchiser, renforcer l'idée de faire appel au centre anticancéreux de référence avant toute prise en charge. En effet, les commentaires libres font ressortir le fait qu'on n'a peut-être pas assez insister sur le rôle du médecin généraliste dans le diagnostic précoce et

²⁸ MUGGEO Anthony, thèse de doctorat en médecine générale, Gestion des effets secondaires de la chimiothérapie par le médecin généraliste : difficultés rencontrées et élaboration d'un guide pratique, Nice 2017

sur la nécessité de se rapprocher rapidement du Centre anticancéreux de référence en cas d'effet secondaire.

La majorité des commentaires libres se rapporte à la description du mécanisme d'action qu'ils auraient aimé plus fondamentale et plus détaillée. D'où l'importance du premier questionnaire l'évaluation de leurs besoins en évaluant leurs connaissances sur le mécanisme d'action des immunothérapies. Nous avons surtout testé leurs connaissances sur les effets secondaires et pas sur le mécanisme d'action. Il est évident qu'une compréhension du mécanisme d'action permet par déduction une compréhension des différents effets secondaires et leur prise en charge.

Nous n'avons pas questionné la satisfaction quant au format du support même si cela n'a pas été rapporté dans les commentaires libres. En effet, on pourrait se poser la question d'un autre moyen de diffusion. Dans le travail de thèse de Muggeo Anthony le guide pratique avait été diffusé sous format papier et en ligne.

Nous avons pris le parti d'utiliser le format numérique pour qu'il soit plus facile d'y retourner en consultation à l'heure du tout informatiser dans le cabinet de médecine générale.

Magali Ravoire dans sa thèse²⁹, L'intérêt d'un livret, sur la prise en charge des toxicités des thérapies ciblées, auprès des médecins généralistes avait diffusé un livret pour la prise en charge des toxicités des thérapies ciblées à 224 médecins généralistes via le compte rendu d'hospitalisation avec un questionnaire d'évaluation.

36% ont répondu au questionnaire. 95% des répondants trouvaient de l'intérêt à ce livret et 82% l'avaient utilisé 1 à 5 fois dans le mois.

Pour ce qui est du format du support dans sa thèse, elle avait soulevé que 74% des médecins généralistes étaient intéressés par la mise en place d'une application smartphone pour une mise à jour permanente et une meilleure utilisation lors de la consultation en cabinet.

Il est évident que ce support est à améliorer, à faire valider par les référents dans le domaine de l'immunothérapie et à diffuser à plus grande échelle pour s'intégrer dans le plan cancer 2014-2019 qui prévoit de mettre à disposition des professionnels de 1^{er} recours des outils de bonnes pratiques pour l'organisation du parcours de soins.

L'élaboration du support sur la prise en charge des effets secondaires des immunothérapies anticancéreuses n'a pas été si simple à réaliser car en effet il n'existe pas encore en France de consensus quant à cette prise en charge.

Ces prises en charges se discutent en réseau sur chaque centre anticancéreux avec des RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) ImmunoTox avec chaque référent d'organe.

Il est donc important de comprendre que la prise en charge de ces effets secondaires demande aux médecins généralistes après en avoir fait le diagnostic ou du moins y avoir

²⁹ Magali Ravoire, Thèse d'exercice de Médecine, DES Médecine générale, L'intérêt d'un livret, sur la prise en charge des toxicités des thérapies ciblées, auprès des médecins généralistes, 2012

penser d'alerter le Centre anticancéreux de référence. Centre qui pourra lui, prendre la décision de l'éventuel traitement immunosupresseur, pause dans l'administration de l'immunothérapie voire son arrêt. La prise en charge est complexe et même si le rôle du médecin traitant est central, il ne faut pas hésiter à ré adresser au Centre en charge du patient. Les connaissances ne font pas encore l'objet de consensus. Il est donc tout à fait normal que le médecin généraliste ne soit pas un expert dans le domaine mais par contre, il est important qu'il y soit sensibilisé pour qu'il puisse alerter.

IV) Conclusion

Globalement, ces traitements innovants sont mal connus par les médecins généralistes. 76% des sondés estiment leurs connaissances insuffisantes.

Ils sont demandeurs d'information à ce sujet puisque 96% des sondés souhaitent recevoir des informations sur ces traitements.

Ce travail d'évaluation des besoins et des connaissances permet de savoir sur quels domaines les médecins généralistes souhaitent recevoir les informations.

Ce qui permet d'adapter les communications ultérieures.

L'élaboration d'un support d'information numérique est un bon outil de communication puisque 98% des sondés s'estiment satisfait de manière globale sur ce support.

Ce support est à améliorer, à valider pour la standardisation des prises en charge et à diffuser plus largement.

Pour ce qui est de la place du médecin traitant dans la prise en charge des patients sous immunothérapies anticancéreuses, le médecin traitant joue le rôle de premier recours et de coordinateur de soins. Le patient est plus ambulatoire que dans d'autres prises en charge. Ces patients, avec leurs traitements et leurs complications, vont être prises en charge par les médecins généralistes qui doivent être alertés.

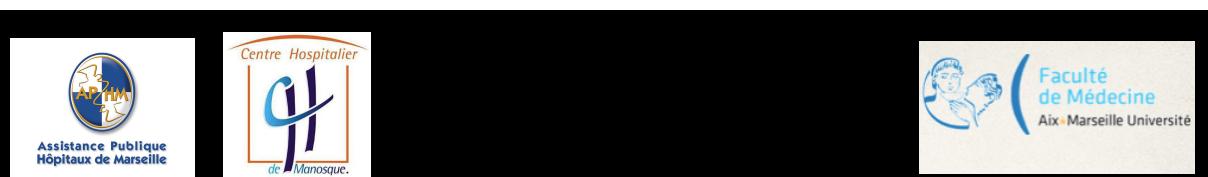
Bibliographie

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p.
2. Cercle de réflexion en Immuno-oncologie, les défis de l'immunothérapie en oncologie: livre blanc, p11-13, 2017.
3. Collège des Enseignants d'Immunologie, Les Référentiels des Collèges, Immunopathologie, Biothérapies et thérapies ciblées, Chap 24, p273, Elsevier Masson, 2015.
4. INCA, Les Immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers/Rapport, p16, Mai 2018.
5. OPDIVO, Résumé des caractéristiques du produit, Indications, Décembre 2019.
6. YERVOY, Résumé des caractéristiques du produit, Indications. Janvier 2020.
7. KEYTRUDA, Résumé des caractéristiques du produit, Indications, Janvier 2020.
8. TECENTRIQ, Résumé des caractéristiques du produit, Indications, Janvier 2020.
9. Société Française de Dermatologie en association avec l'INCA, le traitement du mélanome stade III non résécables ou stade IV, Recommandations Novembre 2017.
10. Référentiel en oncologie Auvergne-Rhône-Alpes, Cancer Bronchique Non à Petites Cellules, 14ème Edition, Aristot, 2018.
11. IMFINZI, Résumé des caractéristiques du produit, Indications, Août 2019.
- 12.(4). INCA, Les Immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers/Rapport, Mai 2018.
13. Hui R., Garon E.B., Goldman J.W., Leighl N.B., Hellmann M.D., Patnaik A. et al., «Pembrolizumab as First-Line Therapy for Patients with PD-L1-Positive Advanced non-Small Cell Lung Cancer: a Phase 1 Trial », *Ann. Oncol.*, 28 (4), 2017, p. 874-881.
14. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J. et al., «Cancer Immunology. Mutational Landscape Determines Sensitivity to PD-1 Blockade in non-Small Cell Lung Cancer », *Science*, 348 (6230), 2015, p. 124-128.
15. Gong J., Wang C., Lee P.P., Chu P., Fakih M. « Response to PD-1 Blockade in Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer Harboring a POLE Mutation », *J. Natl. Compr. Cancer. Netw.*, 15 (2), 2017, p. 142-147.

16. (5). OPDIVO, Résumé des caractéristiques du produit, Posologie et Modalités d'administration, Décembre 2019.
17. Institut Gustave Roussy, REISAMIC, Registre des effets indésirables sévères des anticorps monoclonaux immunomodulateurs en cancérologie.
18. Champlat.S, Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities : a collaborative position paper, Ann Oncol, 2016 April.
19. Larkin.J, Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in treatment melanoma, NEJM, 2015.
20. Plan Cancer 2014-2019, deuxième édition, février 2015.
21. (4).(11). INCA, Les Immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers/Rapport, p69-77, Mai 2018.
22. (17). Champlat.S, Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities : a collaborative position paper, Ann Oncol, 2016 April, v.
23. Haanen JBAG, et al. Management of toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2017;28(Suppl 4):iv119-42.
24. Bertrand. A, Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis, BMC Med. 2015 Sep.
25. Senant.M, Giusti. D, Weiss.L, Dragon-Durey MA. Auto-Immunité et gestion des toxicité des traitements par anti-checkpoint inhibiteurs. Bull cancer.2016; 103(Suppl 1):S175-85.
26. MUGGEO Anthony, thèse de doctorat en médecine générale, Gestion des effets secondaires de la chimiothérapie par le médecin généraliste : difficultés rencontrées et élaboration d'un guide pratique, Nice 2017.
27. Tardieu E, Thiry-Bour C, Devaux C et al. Place du médecin généraliste dans le traitement du cancer en Champagne-Ardenne. Bull Cancer 2012 ; vol 99, n°5, pp. 557-562.
28. (25). MUGGEO Anthony, thèse de doctorat en médecine générale, Gestion des effets secondaires de la chimiothérapie par le médecin généraliste : difficultés rencontrées et élaboration d'un guide pratique, Nice 2017.
29. Magali Ravoire, Thèse d'exercice de Médecine, DES Médecine générale, L'intérêt d'un livret, sur la prise en charge des toxicités des thérapies ciblées, auprès des médecins généralistes , 2012.

Annexes

ANNEXE 1 : support immunothérapies anticancéreuses diffusé aux médecins généralistes



IMMUNOTHÉRAPIES ANTICANCÉREUSES
MÉCANISME D'ACTION, INDICATIONS, EFFETS SECONDAIRES



Barboni Marie, Interne, DES Médecine Générale, DESC Cancérologie

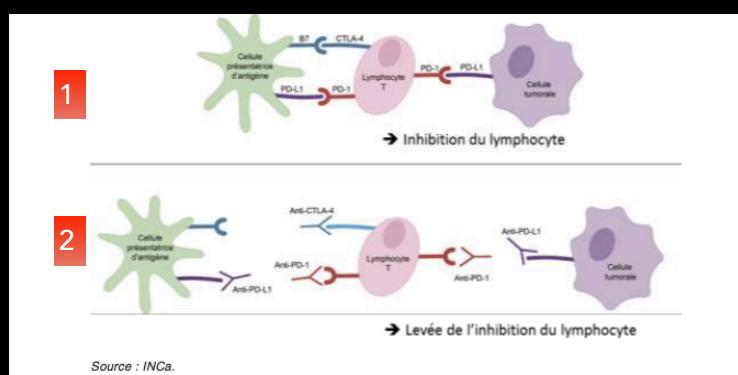
IMMUNOTHERAPIES ANTICANCEREUSES

Vos patients atteints d'une pathologie cancéreuse peuvent être traités par **Immunothérapie**:

**Ipilimumab (anti CTLA4), Nivolumab et
Pembrolizumab (Anti PD1), Atezolizumab, Avelumab
(anti PDL1)**

**Cancer du poumon, mélanome, cancers urothéliaux,
carcinomes à cellules rénales, lymphome de Hodgkin,
cancers ORL...**

MECANISMES D'ACTIONS



Levée d'inhibition des checkpoints immunitaires:

- La cellule cancéreuse directement ou via la cellule présentatrice d'antigène va inhiber le LyT en exprimant le ligand de PD1 (PDL1) ou celui de CTL4 1
PD1 et CTLA4= inhibiteurs du LyT

- Les immunothérapies anti PD1, anti PDL1 ou anti CTLA4 vont bloquer cette inhibition 2

INDICATIONS

TYPE DE CANCER	MOLECULES	LIGNES
MÉLANOME LOCALEMENT AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE	NIVOLUMAB PEMBROLIZUMAB IPILIMUMAB	1ÈRE LIGNE CHEZ LES NON BRAF MUTÉ OU 2ÈME LIGNE
CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES LOCALEMENT AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE	PEMBROLIZUMAB NIVOLUMAB ATEZOLIZUMAB	2ÈME LIGNE SAUF PEMBROLIZUMAB EN 1ÈRE LIGNE SI EXPRESSION PDL1>50%
CARCINOME À CELLULES RÉNALES AVANCÉ	NIVOLUMAB	2ÈME LIGNE
LYMPHOME DE HODGKIN	NIVOLUMAB PEMBROLIZUMAB	APRÈS ÉCHEC GREFFE DE CELLULES SOUCHES ET BRENTUXIMAB/VEDOTIN
CANCER ÉPIDERMOÏDE DE LA TÊTE ET DU COU	NIVOLUMAB	2ÈME LIGNE APRÈS SELS DE PLATINE
CARCINOME UROTHÉLIALE	PEMBROLIZUMAB NIVOLUMAB ATEZOLIZUMAB	2ÈME LIGNE APRÈS SELS DE PLATINE

Carcinome à cellules de Merkel métastatique: Avelumab

EFFETS SECONDAIRES, MÉCANISME D'ACTION = **AUTOIMMUNITÉ**

Stimulation du système immunitaire (Lymphocyte T) par
les anti PD1, les anti PDL1 et les anti CTLA4,
Parfois le système immunitaire s'emballe !!!

EFFETS SECONDAIRES **NOMBREUX**,
EN LIEN AVEC **L'AUTO-IMMUNITÉ**,
QUI PEUVENT TOUCHER **TOUS** LES ORGANES.

ILS PEUVENT APPARAÎTRE **À TOUT MOMENT**, MÊME
APRÈS L'ARRÊT DU TRAITEMENT

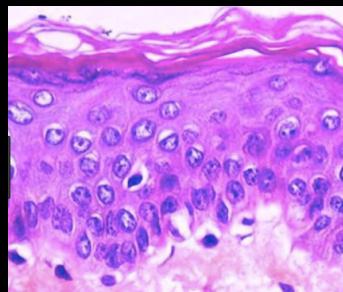
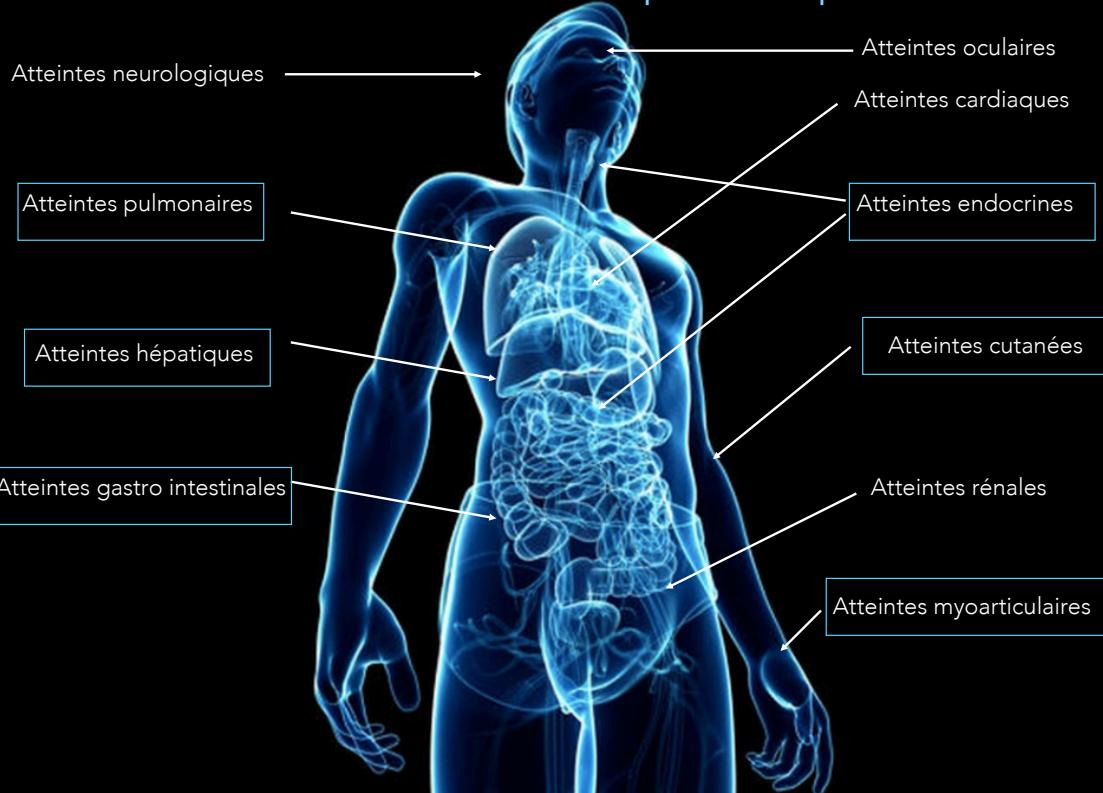
PARFOIS DIFFICILE DE FAIRE LA **DIFFÉRENCE** ENTRE
LES SYMPTÔMES EN LIEN AVEC LA **MALADIE** OU AVEC
LE **TRAITEMENT**.

L'IDENTIFICATION PRÉCOCE DE CES EFFETS INDÉSIRABLES ET UNE PRISE EN CHARGE **RAPIDE** PERMETTENT D'EN **LIMITER LA DURÉE ET LA SÉVÉRITÉ**, AINSI QUE LES LÉSIONS POTENTIELLEMENT **IRRÉVERSIBLES**.

ELLES PERMETTENT AUSSI LA **POURSUITE** DU TRAITEMENT DANS LES MEILLEURES CONDITIONS.

SAVOIR **Y PENSER** ET **ALERTER** LE CENTRE ANTICANCÉREUX RÉFÉRENT.

Effets Secondaires les plus fréquents



ATTEINTES CUTANÉES

RASH, PRURIT

EVALUER LA GRAVITE

DANGER SI >30% DE LA SURFACE CORPOREL

ELIMINER LES URGENCES DERMATOLOGIQUES:
DRESS, LYELL, STEVENS JOHNSON



Atteintes gastro-intestinales

COLITES

DIARRHÉES (>3 SELLES/J) +/- SÉROSANGLANTES,
DOULEURS ABDOMINALES

COPROCULTURE POUR ÉLIMINER LES DIAGNOSTICS
DIFFÉRENTIELS



Atteintes endocrines

THYROIDITES, HYPOPHYSITES, DIABÈTE

SIGNES DE DYSTHYROIDIES
CEPHALÉES ET ASTHÉNIE MARQUÉE
SYNDROME CARDINAL

TSH/T3/T4, CORTISOLEMIE/ACTH À 8H, GLYCÉMIE À
JEUN



Atteintes pulmonaires

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES

MAJORIZATION DYSPNÉE NON FÉBRILE, TOUX SÉCHE,
DÉSATURATION

RX THORAX OU SCANNER THORACIQUE



Atteintes Hépatiques

HÉPATITES

HÉPATALGIES, ICTÈRE

CYTOLYSE OU CHOLESTASE +/- ICTÉRIQUE



Atteintes myoarticulaires

ARTHRITES, MYOSITES

ARTHROMYALGIES DE RYTHME INFLAMMATOIRE
GONFLEMENT ARTICULAIRE



Atteintes Cardiaques

MYOPERICARDITES

DOULEURS THORACIQUES,
DYSPNEE, PALPITATIONS, SYNCOPES

ECG, TROPONINE



Atteintes neurologiques

**ENCEPHALITE, MYELITE, MYASTHENIE, GUILAIN
BARRÉ**

CÉPHALÉES, CONFUSION, SIGNES DE FOCALISATION

IRM, EMG, PL



Atteintes rénales

NÉPHRITES

OEDÈMES, HÉMATURIE, DIMINUTION DIURÈSE
CREATININE, PROTÉINURIE



ATTEINTES OCULAIRES

UVÉITE, EPISCLERITE, BLÉPHARITE, CONJONCTIVITE
INFLAMMATION ORBITE, DOULEURS OCULAIRES, TROUBLES
VISUELS

Multiples effets secondaires, qui peuvent toucher **tous les organes**

Autoimmunité

Savoir **y penser** précocement, Repérer **les urgences**,
Alerter le centre anticancéreux.

Traitements des effets Secondaires

Le traitement repose selon la gravité sur **la corticothérapie (Immunosuppresseurs plus largement)** avec parfois une pause dans l'administration de l'immunothérapie, voir son arrêt.

CONCLUSION

-De plus en plus de molécules,

-Dans de plus en plus d'indications,

-Action: rétablissement de l'activité du LymphocyteT initialement inhibé par la cellule tumorale,

-Effets secondaires: En lien avec l'auto-immunité,
Nombreux et variés,

-Traitement des effets secondaires:
immunosuppresseurs: corticothérapie ++

CE TRAVAIL S'INSCRIT DANS LE CADRE
D'UN MÉMOIRE ET D'UNE THÈSE DE
MÉDECINE GÉNÉRALE.

MERCI DE PRENDRE ENCORE QUELQUES
MINUTES AFIN DE RÉPONDRE AU
QUESTIONNAIRE D'EVALUATION DE CE
DIAPORAMA, EN CLIQUANT SUR LE LIEN CI
DESSOUS (5 QUESTIONS)

Questionnaire en ligne

BIBLIOGRAPHIE

1. Les Immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers/Rapport, INCA, Mai 2018
3. Haanen JBAG, et al. Management of toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2017;28(Suppl 4):iv119-42
4. Bertrand. A, Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis, BMC Med. 2015 Sep
5. Senant.M, Giusti. D, Weiss.L, Dragon-Durey MA. Auto-Immunité et gestion des toxicité des traitements par anti-checkpoint inhibiteurs. Bull cancer.2016; 103(Suppl 1):S175-85.

ANNEXE 2 : Commentaires libres sur le questionnaire d'évaluation de la qualité du support

Schéma sur le mécanisme d'action plus explicite.

Dans le mécanisme d'action : faire une phrase simple avant le schéma. Le schéma et le texte en dessous du schéma rentrent beaucoup dans les détails. Il serait mieux d'avoir une phrase "lève l'inhibition des lymphocytes T" par exemple.

Image plus lisible, tableau plus explicite et notion de biologie moléculaire simplifiée à donner en préambule.

Le médecin traitant peut-il traiter les effets secondaires

J'ai bien aimé ce support Marie : JP.

Renvoyer facilement sur l'oncologue si symptôme atypique.

Plus de base théorique sur les avoird monoclonaux interleukine anti TNF. afin de mieux s'approprier ces molécules.

Manque un peu d'explications au début, sur le fonctionnement, un peu simpliste pour la suite bilan diagnostic d'effet secondaire facile à retrouver en consultation.

Quelle est la durée des traitements par immunothérapie et les modalités en général (per os?). Du coup, est ce que c'est le médecin traitant qui peut initier une corticothérapie ? Et est -ce que ces effets secondaires restent rarissimes ?

Détailler quelles atteintes clés doivent mener le médecin traitant à arrêter le traitement rapidement, sans attendre l'avis de l'oncologue ou du médecin spécialiste d'organe (exemple de la myosite avec signes de gravité).

Mieux faire apparaître les effets secondaires les plus fréquents.

Schéma mécanisme d'action à expliciter.

Support utile, explications patient. Ne met pas en avant la nécessaire communication oncologues->MG déficiente

La fièvre ? associé souvent ou pas ? Pourcentage des effets secondaires- peut-être à mettre RAS

Améliorer la netteté du schéma (texte un peu flou). Petite confusion ?: CTL 4 et CTLA 4: même chose?

Donner un exemple de correspondance de molécule enumab avec un des anticorps cités (anti- PD 1, anti-PDL 1 etc..)