



Faculté de médecine

Année 2024/2025

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Fabien BEAUMONT

TITRE

Exploration du point de vue des médecins généralistes sur le suivi d'un patient sous immunothérapie anti-cancéreuse.

Présentée et soutenue publiquement le 12 décembre 2025 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Claude LINASSIER, Cancérologie, radiothérapie, Faculté de Médecine-Tours

Membres du Jury :

Docteur Mathilde CANCEL, Cancérologie, radiothérapie, MCU-PH, Faculté de Médecine-Tours

Docteur Lisa HOMERIN, Médecine Générale, Donnery

Directeur de thèse : Docteur Jean-Yves LEMONNIER, Gériatrie, HAD, Orléans

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSEESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Alexandra AUDEMARD-VERGER, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gilles PAINAUD
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

D.ALISON – P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – M. AUPART – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – G. CALAIS – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BISSON Arnaud	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHAUMIER François	Médecine palliative
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE LUCA Arnaud.....	Nutrition
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie et biologie du vieillissement
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
JOUAN Youenn.....	Médecine intensive-réanimation
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre
PAUTRAT Maxime

PROFESSEURS ASSOCIES

BARBEAU Ludivine Médecine Générale || LIMA MALDONADO Igor..... | Anatomie |
MALLET Donatien.....	Soins palliatifs
SAMKO Boris.....	Médecine générale
RUIZ Christophe	Médecine générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
EYMIEUX Sébastien	Biologie cellulaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LE TILLY Olivier	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEROY Victoire	Médecine interne
MORICE Anne	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PASTUSZKA Adeline	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VALLET Nicolas	Hématologie, transfusion
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
AUBRY Jean-Denis	Sciences infirmières
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BALAND Thierry	Médecine Générale
CHALEIX Lysiane	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
DUMAS Adrien	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BLOCH Solal.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINO Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directeur de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
LEONARD Thomas.....	Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....	Praticien Hospitalier
-------------------	-----------------------

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....	Orthophoniste
CABANNE-Hardy Marie-Charlotte.....	Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....	Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....	Orthophoniste
GLAIE Axelle.....	Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....	Orthophoniste
IMBERT Mélanie.....	Orthophoniste
MORIN Eléonore.....	Orthophoniste
NAL Emmanuel.....	Praticien Hospitalier
PILLER Anne-Gaëlle.....	Orthophoniste
PUJOLE Dorine.....	Orthophoniste
ROUVRE Olivier.....	Orthophoniste
SIZARET Eva.....	Orthophoniste
TAMIATTO Zinaïda.....	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour la santé au travail

MONMOUSSEAU Fanny.....	Praticien Hospitalier
NGUYEN Duc Qui.....	Dirigeant d'entreprise

Pour la Médecine Générale

LOISON Clotilde.....	Médecin Généraliste
----------------------	---------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

TABLE DES MATIÈRES

RESUME	9
ABSTRACT	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
LISTE DES TABLEAUX	13
LISTE DES FIGURES	13
REMERCIEMENTS	14
INTRODUCTION.....	18
I. ÉPIDEMIOLOGIE.....	19
1. Épidémiologie des cancers.....	19
II. PRISE EN CHARGE DES CANCERS	19
III. IMMUNOTHERAPIE ANTI-CANCEREUSE	21
1. Historique	21
2. Physiopathologie et mécanisme d'action.....	22
3. Indications en cancérologie.....	24
3.1 Anticorps anti-PD1	25
3.2 Anticorps anti-PDL1	26
3.3 Anticorps anti-CTLA-4.....	27
4. Effets secondaires et prise en charge.....	28
5. Place du médecin généraliste dans le suivi.....	35
MATERIEL ET METHODE	39
I. TYPE D'ETUDE ET OBJECTIF	39
II. CHOIX DE LA POPULATION	39
III. ENTRETIENS	40
1. Caractéristiques de la population	40
2. Grille d'entretien.....	40
3. Modalités du recueil de données	40
IV. ANALYSE DES DONNEES.....	40
1. Retranscription.....	40
2. Méthode d'analyse	40
RESULTATS	42
DISCUSSION	56
V. MODELE EXPLICATIF	63
VI. FORCES ET LIMITES	64
CONCLUSION	65
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	66
ANNEXES	70

RESUME

Titre : Exploration du point de vue des médecins généralistes sur le suivi d'un patient sous immunothérapie anti-cancéreuse.

Contexte : La place de l'immunothérapie anti-cancéreuse parmi les traitements médicaux spécifiques du cancer ne cesse d'augmenter. De par son rôle pivot dans la prise en charge globale d'un patient, le médecin généraliste occupe une place prépondérante dans le suivi et dans la surveillance de ces patients sous immunothérapie anti-cancéreuse.

Objectif : Explorer le point de vue des médecins généralistes dans le cadre du suivi d'un patient traité par une immunothérapie anti-cancéreuse en ambulatoire.

Méthode : Une étude qualitative a été réalisée par le biais d'entretiens semi-dirigés auprès de médecins généralistes du Loiret (45). Le recrutement a été fait par effet boule de neige. L'analyse ouverte, axiale et sélective a été réalisée selon les principes de la théorisation ancrée avec triangulation des données.

Résultats : Neuf entretiens ont été réalisés d'avril à août 2025. Les médecins généralistes évoquaient avant tout un manque de connaissances sur l'immunothérapie anti-cancéreuse les obligeant à systématiquement prendre contact avec le référent pour la prise de décisions importantes. L'étude de la collaboration ville-hôpital met en évidence certains dysfonctionnements, dont la difficulté d'accès au référent hospitalier et la mise en place d'une hospitalisation directe du patient.

Discussion : Le manque de connaissances des médecins généralistes sur l'immunothérapie anti-cancéreuse est évoqué dans plusieurs travaux de thèses. De nombreuses ressources sur l'immunothérapie anti-cancéreuse ont été développées et sont accessibles directement sur internet. La relation ville-hôpital est au cœur des préoccupations actuelles. Plusieurs régions ont déjà développé des réseaux en ligne pour favoriser les échanges. De nouveaux métiers font leur apparition pour la prise en charge des patients sous immunothérapie anti-cancéreuse comme les Infirmiers de Pratique Avancée.

Conclusion : Il est important que le médecin généraliste développe ses connaissances sur l'immunothérapie anti-cancéreuse par le biais de formation adaptée. L'accès direct aux médecins référents hospitaliers doit encore être amélioré notamment dans le Loiret pour optimiser la prise en charge du patient.

Mots clés : immunothérapie, médecin généraliste, communication hôpital-ville

ABSTRACT

Title : Exploring general practitioner's perspectives on patient follow up undergoing cancer immunotherapy

Context : The role of cancer immunotherapy among specific medical treatments for cancer continues to increase. Due to its pivotal role in the overall care of a patient, the general practitioner play a key role in the follow-up and monitoring of patients undergoing cancer immunotherapy.

Objective : Explore the perspective of general practitioners in the context of monitoring a patient treated with outpatient cancer immunotherapy.

Method : A qualitative study was conducted through semi-structured interviews with general practitioners in the Loiret region. Recruitment was carried out using a snowball sampling technique. Open, axial and selective analysis was carried out according to the principles of grounded theory with data triangulation.

Results : Nine interviews were conducted between April and August 2025. General practitioners primarily cited a lack of knowledge about cancer immunotherapy, forcing them to systematically contact the referral specialist for important decisions. The study of city-hospital collaboration highlights certain dysfunctions, including difficulty accessing the hospital referral specialist and arranging for the patient to be admitted directly to hospital.

Discussion : The lack of knowledge among general practitioners about cancer immunotherapy is mentioned in several theses. Several resources on cancer immunotherapy have been developed and are directly accessible on the internet. The relationship between cities and hospitals is a key concern at present. Several regions have already developed online networks to promote exchanges. New professions are emerging to care for patients undergoing cancer immunotherapy, such as advanced practice nurses.

Conclusion : It is important for general practitioners to develop their knowledge of cancer immunotherapy through appropriate training. Direct access to specialists stills needs to be improved, particularly in the Loiret region, in order to optimize patient care.

Keywords : immunotherapy, general practitioner, city-hospital communication

Liste des abréviations

Ag : Antigène

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AHAI : Anémie Hémolytique Auto-Immune

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens

ALD : Affection de Longue Durée

Anti-TNF : Anti-Tumor Necrosis Factor

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASCO : American Society of Clinical Oncology

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CBPC : Cancer Bronchique à Petites Cellules

CPNPC : Carcinomes Pulmonaires Non à Petites Cellules

CPS : Carte de Professionnel de Santé

CPTS : Communauté Professionnelles Territoriales de Santé

CR : Compte rendu

CRH : Compte Rendu Hospitalier

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA-4 : Cytotoxic T Lymphocyte Associated protein-4

DAC : Dispositifs d'Appui à la Coordination

DCC : Dossier Communicant en Cancérologie

dMMR : Déficient MisMatch Repair

EI : Effets indésirables

ESI : Effets secondaires immunologiques

HAS : Haute Autorité de Santé

HAD : Hospitalisation A Domicile

HNSCC : Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

ICI : Inhibiteurs des checkpoints immunitaires

INCA : Institut National du Cancer

IPA : Infirmière en Pratique Avancée

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MPM : Mésothéliome pleural malin

MSI : Instabilité micro satellitaire

MSU : Maitre de Stage Universitaire

NK : Natural Killer

PD-1 : Programmed cell Death-1

PDL-1 : Programmed cell Death-1 ligand

PPAC : Programme Personnalisé de l'Après Cancer

PPR : Pseudo-Polyarthrite Rhizomélisque

PPS : Programme personnalisé de Soins

PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

TAA : Tumor Associated Antigen

Liste des tableaux

Tableau 1 : Anti PD-1 ayant une autorisation de mise sur le marché en France (28).....	25
Tableau 2 : Anti PD-L1 ayant une autorisation sur mise sur le marché en France (28)	27
Tableau 3 : Anti-CTLA-4 ayant une autorisation de mise sur le marché en France (28)	28
Tableau 4 : Classification des grades de toxicité selon la CTCAE 5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (22).....	29
Tableau 5 : Classification en grade des ESI et conduite à tenir (22)	30

Liste des figures

Figure 1 : Classification des médicaments anti-cancéreux et périmètre de la médecine de précision (INCa) (5).	20
Figure 2 : Principes d'action des anticorps monoclonaux anti PD-1/PD-L1 (22).	24
Figure 3 : Spectre des organes atteints par les effets indésirables de l'immunothérapie anti-cancéreuse (35).....	35
Figure 4 : Modèle explicatif	63

Remerciements

A Monsieur le Professeur Claude LINASSIER,

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Vous êtes à l'origine de ce travail de recherche et je vous en remercie. Merci de m'avoir accompagné tout au long de mon cursus de médecin en formation, de m'avoir donné goût au domaine de la cancérologie. Vous représentez un véritable exemple, et je vous exprime une profonde admiration. D'une manière plus personnelle, je tiens à vous remercier pour votre gentillesse, votre disponibilité, votre soutien et accompagnement dans les périodes difficiles que notre famille a pu traverser ces dernières années. Je vous suis extrêmement reconnaissant, et je vous dois beaucoup.

A Monsieur le Docteur Jean Yves LEMONNIER,

Je tiens à te remercier d'avoir endossé le rôle de directeur de thèse pour ce travail de recherche. Ton accompagnement, ton aide et ta disponibilité tout au long de ce travail m'ont été d'une grande aide. Merci pour la personne que tu es, pour ta gentillesse, ta simplicité, et pour la transmission de ton précieux savoir. Par ces quelques mots, je t'exprime une grande admiration.

A Madame le Docteur Mathilde CANCEL,

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci d'avoir accepté de juger mon travail ainsi que de m'avoir accordé du temps. Je tiens à vous exprimer ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Lisa HOMERIN,

Je te remercie d'avoir accepté d'intégrer mon jury de thèse. Merci de m'avoir accordé du temps au sein de votre structure pour mes débuts en tant que remplaçant en médecine générale. Votre aide au quotidien est précieuse.

A l'ensemble des médecins participants à cette étude,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à cette étude, et de m'avoir accordé du temps.

A Madame Julie BRUGNEAUX,

Je tiens à vous remercier pour votre aide dans la recherche de nombreuses références bibliographiques sur l'immunothérapie anti-cancéreuse.

A mes parents,

Je tiens à vous remercier pour votre soutien indéfectible pendant toutes ces années d'étude. Merci de m'avoir donné la chance de réaliser les études de mon choix, et d'accomplir ce double cursus universitaire. Je vous remercie de m'avoir toujours fait confiance, de m'avoir accompagné, et d'avoir toujours cru en moi. Je vous dois cette réussite. Je vous aime.

Maman, merci pour tout, ton amour, ta gentillesse, ton soutien, ton accompagnement, et ta générosité. Merci d'être toujours présente pour nous, d'autant plus en ces dernières années. Je te promets de continuer à t'aider et de t'accompagner autant que tu en auras besoin.

Papa, merci pour ton amour, ta bienveillance, ta générosité, ta gentillesse, ta simplicité, et ton soutien. Ton départ a laissé un vide incommensurable. Merci de m'avoir donné le courage de poursuivre mes études. Mes pensées envers toi sont permanentes, et le seront d'autant plus à chaque événement majeur de ma vie, comme le jour de soutenance de cette thèse.

A ma sœur Céline, mon beau-frère Chris, ma nièce et mon neveu Lyana et Mathéo,

Je tiens à te remercier Céline pour ces moments privilégiés passés ensemble pendant toutes ces années. Merci pour ta gentillesse, ton affection et ta présence dans les moments importants de la vie. Merci pour tous ces moments de bonheur passés ensemble, même si parfois tu refusais de me laisser jouer avec tes copains. Merci à mon beau-frère Chris, ton mari, d'être entré dans nos vies, et d'avoir fondé une si belle famille, avec Lyana et Mathéo. Je vous aime.

A Coraline,

Je tiens à te remercier d'être entré dans ma vie et d'avoir bouleversé mon quotidien. Merci pour ton amour, ta gentillesse et ton aide dans les moments les plus difficiles. Ce n'est que le début de notre histoire, et j'espère construire une famille à notre image. Je garde en tête les paroles de mon père un jour en parlant de toi : « cette fille-là, c'est une pépite, il faut que tu la gardes, c'est la bonne ». Merci infiniment pour ton aide dans la réalisation de ce travail de thèse. Cette réussite, je te la dois à toi aussi.

A l'ensemble de ma famille, oncles et tantes, cousins et cousines,

Je remercie tous les membres de ma famille, grands-parents, oncles et tantes, cousins et cousines, pour votre soutien et votre présence au quotidien. Que nos traditionnelles réunions familiales durent encore et toujours. Merci à chacun d'entre vous.

A ma belle-famille, Babeth et Thierry,

Je tiens à vous remercier pour votre accueil et de m'avoir intégré au sein de votre famille. Merci pour tous ces moments de bonheur, de rigolade et de fous rires passés à vos côtés. Que ces moments de bonheur puissent se poursuivre autour d'un apéro, toujours avec modération.

A la famille SOLIVEAUX, Patrick, Corinne, Florian et Joffrey,

Je tiens à vous remercier pour tous ces moments de bonheur passés à vos côtés, ces nombreux séjours à Super Besse, les vacances d'été à Rosas, ces innombrables soirées, ces dimanches passés à Mignères. Merci à vous deux les jumeaux pour ces merveilleux moments passés ensemble et votre présence au quotidien. Vous représentez bien plus que de simples amis dans ma vie. Vous comptez énormément pour moi.

A mes amis d'enfance, Thomas, Aurélien, Matthias, Philippe,

Thomas, je tiens à te remercier pour ta présence au quotidien, pour tous ces moments passés ensemble. De notre plus tendre enfance, dans notre mythique club à l'AS Trainou, en passant par ces innombrables soirées avec ta moitié Léa, à nos réunions professionnelles au Beenooz. N'hésite pas à continuer de développer ta technique aux fléchettes.

Aurélien, merci pour tous ces moments passés à tes côtés, que ce soit à Trainou ou encore à Châteauneuf. Continuons à se trouver des instants pour profiter ensemble.

Matthias, merci également pour l'ensemble des moments que l'on a partagé ensemble, notamment nos débuts dans la musique. Bon, à première vue, il faut l'avouer, tu étais meilleur que moi dans la matière.

Philippe, merci pour ces échanges et des instants passés ensemble. Il aura fallu attendre quelques années pour que l'on se retrouve et que l'on partage d'excellents moments ensemble.

A Clément et Alexandre,

Merci à vous deux pour tous ces moments passés à vos côtés, que ce soit sur Orléans ou encore en région Parisienne. Merci à Clément d'avoir eu la fabuleuse idée de créer de fameux groupe « OKLM club », il y a une dizaine d'années. Continuons à vivre tous ces fabuleux moments ensemble ces prochaines années.

A Valentin,

Je tiens à te remercier pour tous ces fabuleux moments passés à tes côtés notamment sur Tours pendant nos études. Merci pour ta simplicité et ta gentillesse.

Introduction

Selon l'OMS, le cancer constitue par définition une maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et qui prolifèrent de manière excessive, induisant à terme le décès du patient. Elle est la première cause de mortalité prématurée en France, avec 162 400 décès en France sur l'année 2021.

La prise en charge des patients atteints de cancer ne cesse d'évoluer ces dernières années avec le développement de nouveaux protocoles thérapeutiques, incluant notamment l'immunothérapie anti-cancéreuse. En effet, malgré le large arsenal thérapeutique existant dans la lutte contre le cancer, de nombreux patients ne répondent pas ou insuffisamment aux différentes thérapies conventionnelles.

L'arrivée de l'immunothérapie anti-cancéreuse dans les années 2000, constitue une avancée considérable dans le champ de la cancérologie, en contribuant à l'amélioration de la survie globale de nombreux patients, ainsi qu'à une meilleure tolérance du traitement, et par conséquent un meilleur état général du patient.

L'immunothérapie anti-cancéreuse, aussi connue sous le nom d'inhibiteurs du point de contrôle immunitaire, vise à rétablir le bon fonctionnement du système immunitaire du patient afin d'optimiser la destruction des cellules cancéreuses.

Le suivi de ces patients par le médecin généraliste, pivot dans la prise en charge du patient, demande une implication majeure ainsi que le développement de nouvelles ressources, en particulier sur le repérage et sur la prise en charge des effets indésirables liés à ces thérapeutiques. Les médecins généralistes se verront de plus en plus confrontés à des patients pris en charge par immunothérapie anti-cancéreuse, et par conséquent, aux effets secondaires immuno- dédiés.

I. Épidémiologie

1. Épidémiologie des cancers

Selon l'Institut National du Cancer (INCA), on estime à 433 136 le nombre de nouveaux cancers pour l'année 2023 en France métropolitaine. Depuis plusieurs années, le nombre de nouveaux cancers global en France augmente annuellement, environ 400 000 par an (1).

En terme d'incidence, le cancer de la prostate reste le cancer le plus fréquent devant le cancer du poumon et le cancer colorectal chez l'homme. Tandis que chez la femme, le cancer le plus fréquent est le cancer du sein, devant le cancer colorectal et le cancer du poumon. Les deux cancers dont le taux d'incidence a le plus augmenté ces dernières années sont le mélanome cutané chez l'homme et le cancer du poumon chez la femme. (1)

Selon le dernier rapport des cancers en France publié par l'INCA, l'âge médian au diagnostic en 2023 est de 70 ans chez l'homme versus 68 ans chez la femme (2).

Le nombre de décès par cancer en 2021 est estimé à 162 400 patients avec 56% d'hommes et 44% de femmes.

II. Prise en charge des cancers

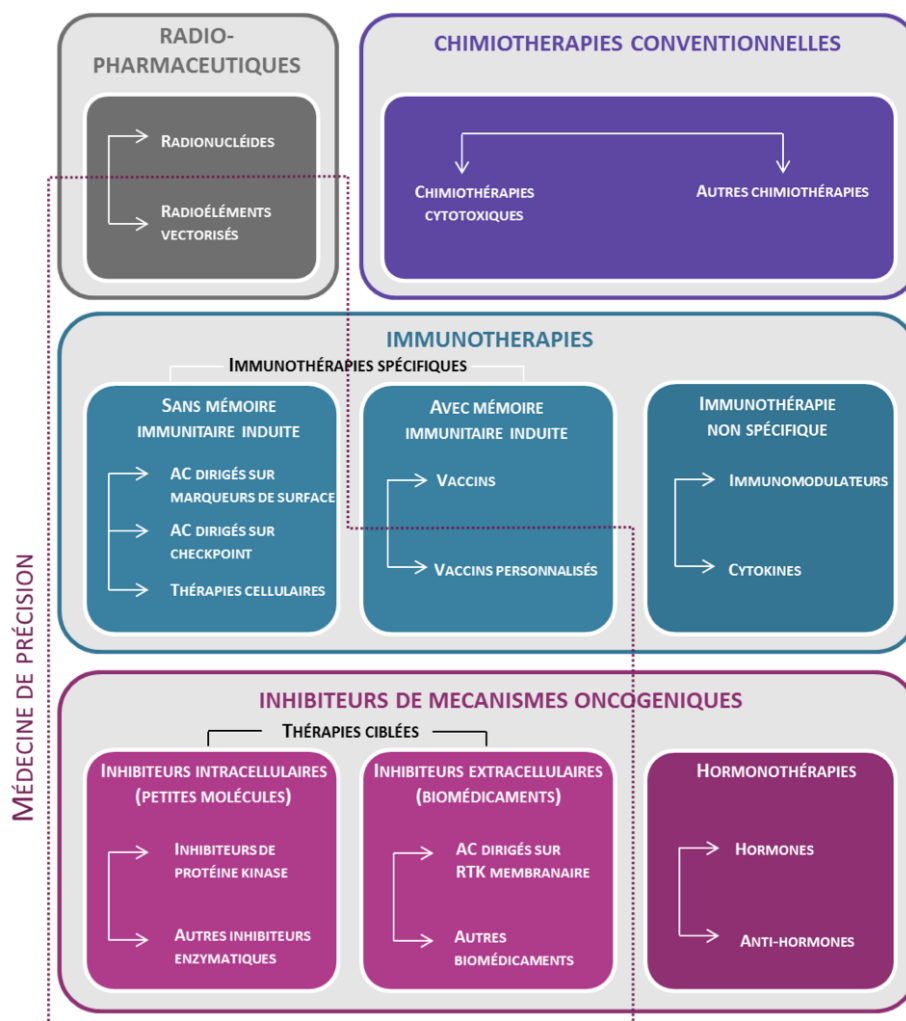
La prise en charge des cancers repose historiquement sur la chimiothérapie dite conventionnelle, considérée comme un pilier des traitements des cancers. Elle est née au décours de la seconde guerre mondiale, suite à la découverte de composés capables de réduire la croissance et la prolifération des cellules, aboutissant à la mort cellulaire (3) (4).

Ces chimiothérapies dites « cytotoxiques » possèdent un index thérapeutique étroit, à l'origine d'effets indésirables, qui sont la conséquence directe de leurs effets sur les cellules non tumorales. En effet, les altérations cellulaires induites par la chimiothérapie ne sont pas spécifiques aux cellules cancéreuses. Les tissus préférentiellement touchés sont ceux avec un index de prolifération élevé, comme la moelle osseuse, ou encore la muqueuse digestive (4).

La meilleure compréhension des mécanismes moléculaires, cellulaires et immunologiques des pathologies tumorales a conduit au développement de nouvelles thérapies ayant une cible plus spécifique.

L'institut national du cancer propose de distinguer en fonction de leur action pharmacologique d'une part la catégorie des immunothérapies et d'autre part la catégorie des inhibiteurs de mécanismes oncogénétiques (Figure 1).

Figure 1 : Classification des médicaments anti-cancéreux et périmètre de la médecine de précision (INCa) (5).



Abréviations : AC : anticorps ; RTK : récepteur tyrosine kinase

L'immunothérapie anti-cancéreuse ciblant les points de contrôle immunitaire (checkpoint) prend en considération les mécanismes innés et acquis de défense de l'organisme par le système immunitaire contre le cancer. Son objectif est de faciliter la réponse immune anti-cancéreuse. (6). La suite de ce travail de recherche s'intéressera uniquement à ce type d'immunothérapie spécifique anti-cancéreuse.

III. Immunothérapie anti-cancéreuse

1. Historique

Après des décennies de controverse, l'existence d'une immunité naturelle antitumorale est établie. Les données fondamentales ont permis d'élucider de nombreux mécanismes de perte de contrôle immunitaire sur la tumeur. L'histoire de l'immunothérapie est liée à l'évolution des connaissances du processus tumoral et de l'implication de son micro-environnement, des différents acteurs de la réponse immunitaire, et de son contrôle (7).

La découverte d'un lien entre le système immunitaire et le développement tumoral débute en 1890 lorsque William Coley, chirurgien du Memorial Hospital de New York, observe que la réaction inflammatoire secondaire à une surinfection locale streptococcique était associée à une régression tumorale d'ostéosarcomes. Des cocktails de préparation de toxine bactérienne appelée « toxine de Coley » sont alors injectées chez des patients porteurs d'ostéosarcomes, permettant la régression tumorale chez certains patients (8).

Au vingtième siècle, on retrouve ce procédé de stimulation immunitaire par des bactéries au sein de la BCG-thérapie intra-vésicale. Cette thérapie est encore utilisée actuellement pour les tumeurs superficielles de la vessie (9).

Paul Ehrlich obtient le prix Nobel de physiologie ou médecine quelques années plus tard pour ses travaux sur l'immunité. Il émet le postulat que le système immunitaire est impliqué dans le contrôle du processus tumoral en éliminant les cellules anormales. Cette hypothèse se basait sur des observations cliniques, corrélées à celles de William B. Cooley (10) (11).

Dès les années 1960, Ion Gresser de l'institut de recherche contre le cancer de Villejuif observe un effet antitumoral d'une cytokine, l'interféron alpha, produite de façon naturelle par les cellules infectées par le virus. Cette découverte mettait en évidence une réponse naturelle antivirale dont le médiateur immunitaire présentait une propriété de stimulation immunitaire antitumorale, y compris ceux non induits par le virus (12).

Le concept d'immuno-surveillance a été postulé par Sir MacFarlane et Lewis Thomas en 1970. L'immuno-surveillance était définie comme la capacité du système immunitaire à reconnaître et à procéder à la destruction des cellules anormales, permettant d'empêcher l'émergence d'un cancer (13).

Les expériences murines de Robert D. Schreiber au début des années 2000 contribuent à faire avancer le concept d'immunité antitumorale. Le concept d'immuno-surveillance est intégré dans une théorie plus large : « l'immuno-editing », tenant compte des interactions entre les cellules du système immunitaire et les cellules tumorales, chacune venant influencer et modifier les comportements de l'autre. Il développe ainsi la théorie des 3E, comportant 3 étapes chronologiquement distinctes : l'étape de l'Élimination, suivie d'une étape d'Équilibre et enfin l'étape d'Échappement (14) (15).

En découlent deux notions fondamentales ouvrant la voie à de nouvelles approches thérapeutiques immunologiques : l'existence d'antigènes de tumeurs reconnus par le système immunitaire et l'existence de mécanismes d'échappement immunitaire, pouvant être la cible de thérapeutiques.

La découverte de ces voies de signalisation associées à des points de contrôle immunitaire a révolutionné le domaine de l'immuno-oncologie, permettant à deux chercheurs d'obtenir le prix Nobel de médecine et de physiologie en 2018 : Tasuku Honjo pour ses travaux sur l'axe PD-1/PD-L1 et James Allison pour ses découvertes sur CTLA-4 (16).

L'ensemble de ces travaux donnent naissance à un nouvel axe thérapeutique antitumoral constituant la base de ce travail de recherche : les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

2. Physiopathologie et mécanisme d'action

Le système immunitaire possède un rôle essentiel dans la lutte anti tumorale définissant le concept d'immuno-surveillance antitumorale. Ce système immunitaire fonctionne grâce à de nombreux mécanismes de régulation, impliquant d'une part des acteurs appartenant à l'immunité innée, et d'autre part des acteurs issus de l'immunité adaptative (17) (18).

L'immunité innée est représentée notamment par les macrophages ainsi que les polynucléaires neutrophiles. Ces acteurs possèdent un pouvoir de phagocytose sur les cellules tumorales suite à un système de reconnaissance des antigènes présents à la surface de ces dernières. Les cellules Natural Killer participent également à cette immuno-surveillance en détruisant directement les cellules tumorales après activation (17).

L'immunité adaptative intervient également dans la surveillance antitumorale, par le biais des cellules dendritiques, qui endossent un rôle de cellules sentinelles.

De par leur instabilité génétique, les cellules tumorales vont exprimer à leurs surface des protéines mutées, appelées antigènes tumoraux (TAA : Tumor Associated Antigen).

Les cellules dendritiques appartiennent à la famille des cellules présentatrices d'antigènes, et sont capables d'endocyter des débris cellulaires tumoraux exprimant ces TAA, pour ensuite migrer au sein du système lymphatique afin de jouer le rôle de cellule présentatrice d'antigène auprès des lymphocytes (17).

Parmi la population de lymphocytes jouant un rôle dans l'activité antitumorale, on retrouve les lymphocytes T de type CD4, qui vont reconnaître les TAA présentés par les cellules présentatrices d'antigènes. Cette reconnaissance contribue à la libération de cytokines, à l'inhibition de l'angiogenèse ainsi qu'à la stimulation des fonctions cytotoxiques de l'immunité innée et adaptative (17).

Les lymphocytes T de type CD8 exercent un rôle cytotoxique en induisant directement la lyse cellulaire après reconnaissance des cellules tumorales. Enfin, les lymphocytes B sont à l'origine de la production d'anticorps se fixant aux TAA permettant la destruction des cellules tumorales notamment par l'activation de la voie classique du complément et par l'intervention des acteurs de l'immunité innée (17) (19) (20) (18).

Un système de point de contrôle immunitaire existe afin d'éviter une activation anormale du système immunitaire. Il joue un rôle essentiel dans la communication entre les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigènes en contrôlant l'intensité et la durée de la réponse immunitaire à l'encontre des cellules saines. Ce mécanisme de régulation est essentiel dans la prévention de l'apparition d'une auto-immunité. L'activation du lymphocyte T suite à la reconnaissance de son antigène spécifique par le biais du récepteur antigénique, dépendra des signaux envoyés par le système de check points immunitaires (21).

Il existe de nombreuses voies de régulations parmi lesquelles on distingue deux grandes voies principales : la voie PD-1/PD-L1 (Programmed cell Death-[Ligand] 1) ainsi que CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Associated protein 4).

L'échappement des tumeurs au contrôle du système immunitaire passe notamment par l'exploitation de ces voies de contrôles, permettant l'inhibition par les cellules tumorales de l'activation des lymphocytes.

L'utilisation d'anticorps dirigés contre les corécepteurs inhibiteurs (anti-CTLA4, anti-PD1) ou contre le ligand PD-L1 (anti-PD-L1) permet le blocage du fonctionnement de ces récepteurs et ainsi les empêche d'inhiber la réponse immunitaire.

Figure 2 : *Principes d'action des anticorps monoclonaux anti PD-1/PD-L1 (22).*

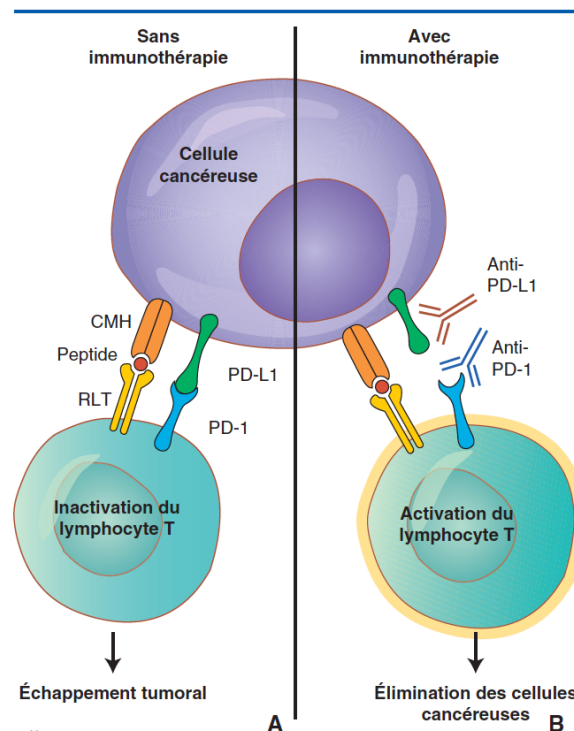


Figure 1. Mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle anti-PD-(L)1 (d'après [1]). CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; PD-(L)1 : *programmed death-[ligand] 1* ; RLT : récepteur de lymphocyte T.
A. Inactivation du lymphocyte T par la cellule cancéreuse via l'interaction entre PD-1 (récepteur) et PD-L1 (ligand).
B. Restauration immunitaire secondaire aux anticorps monoclonaux anti-PD-(L)1 qui empêchent l'interaction PD-1/PD-L1 conduisant à la réactivation des lymphocytes T.

En levant les freins du système immunitaire (Figure 1), on permet la réactivation d'une réponse immunitaire antitumorale qui était jusque-là inhibée (18) (21) (23) (24).

3. Indications en cancérologie

Les indications, initialement très limitées à certains cancers comme les cancers du rein ou encore le mélanome, sont désormais beaucoup plus larges, et d'évolution perpétuelle.

3.1 Anticorps anti-PD1

Nivolumab (OPDIVO®)

Le Nivolumab est le premier anticorps anti-PD1 à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en 2015. Sa production est réalisée sur des cellules ovariennes de hamster chinois, par une technologie d'ADN recombinant (25).

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Le Pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG4 isotype kappa) anti-PD-1, produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Il obtient une autorisation de mise sur le marché européenne en 2015 (26).

Cémiplimab (LIBTAYO®)

Le Cémiplimab est un anticorps monoclonal humanisé, produit par technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Il obtient une autorisation de mise sur le marché européenne en 2019 (27).

Tableau 1 : Anti PD-1 ayant une autorisation de mise sur le marché en France (28)

DCI	Nom de spécialité	Localisations de cancers pour lesquels les ICI ont une AMM en France
Nivolumab	OPDIVO	- Mélanome - Cancer bronchique non à petites cellules - Mésothéliome pleural malin - Carcinome à cellules rénales - Lymphome de Hodgkin classique - Cancer épidermoïde de la tête et du cou - Carcinome urothélial - Cancer colorectal avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)

		- Cancer gastrique, de la jonction œsogastrique, ou de l'œsophage.
Pembrolizumab	KEYTRUDA	- Mélanome - Cancer bronchique non à petites cellules - Lymphome de Hodgkin classique - Carcinome urothélial - Carcinome épidermoïde de la tête et du cou - Carcinome à cellules rénales - Cancer colorectal avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) - Cancer de l'œsophage - Cancer du sein triple négatif - Cancer de l'endomètre - Cancer du col de l'utérus - Adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne - Carcinome des voies biliaires
Cémiplimab	LIBTAYO	- Carcinome épidermoïde cutané - Carcinome basocellulaire - Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules - Cancer du col de l'utérus

3.2 Anticorps anti-PDL1

Atézolizumab (TECENTRIQ®)

L'Atézolizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-PDL1 de type IgG1, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant (29).

Avélumab (BAVENCIO®)

L'Avélumab est un anticorps monoclonal IgG1 humain dirigé contre la protéine de surface immunomodulatrice PD-L1. Il est produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant (30).

Durvalumab (IMFINZI®)

Le Durvalumab est un anticorps monoclonal également produit sur des cellules de mammifère, par l'utilisation de l'ADN recombinant (31).

Tableau 2 : Anti PD-L1 ayant une autorisation sur mise sur le marché en France (28)

DCI	Nom de spécialité	Localisations de cancers pour lesquels les ICI ont une AMM en France
Atézolizumab	TECENTRIQ	- Carcinome urothélial - Cancer bronchique non à petites cellules - Cancer bronchique à petites cellules - Cancer du sein triple négatif - Carcinome hépatocellulaire
Avélumab	BAVENCIO	- Carcinome à cellules de Merkel - Carcinome urothélial - Carcinome à cellules rénales
Durvalumab	IMFINZI	- Cancer bronchique non à petites cellules - Cancer bronchique à petites cellules - Cancer des voies biliaires - Carcinome hépatocellulaire - Cancer de l'endomètre

3.3 Anticorps anti-CTLA-4

Ipilimumab (YERVOY®)

L'Ipilimumab est un anticorps monoclonal entièrement humain anti-CTLA-4 (IgG1 κ) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Il obtient une première autorisation de mise sur le marché en 2013 (32).

Trémélimumab (IMJUDO®)

Le trémélimumab est un anticorps monoclonal humain anti-antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4) de type immunoglobuline G2 (IgG2a) produit dans des cellules de myélome murin par la technique de l'ADN recombinant (33). Il obtient une AMM en février 2023.

Tableau 3 : Anti-CTLA-4 ayant une autorisation de mise sur le marché en France (28)

DCI	Nom de spécialité	Localisations de cancers pour lesquels les ICI ont une AMM en France
Ipilimumab	YERVOY	- Mélanome - Carcinome à cellules rénales - Cancer bronchique non à petites cellules - Mésothéliome pleural malin - Cancer colorectal avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) - Carcinome épidermoïde de l'oesophage
Trémélimumab	IMJUDO	- Carcinome hépatocellulaire - Cancer bronchique non à petites cellules

4. Effets secondaires et prise en charge

En ciblant les acteurs clés de la tolérance immunitaire au « soi », l'immunothérapie expose à un certain nombre d'effets indésirables dysimmunitaires, appelés toxicités « immuno-médiées ». Ces effets indésirables immunologiques diffèrent de la toxicité observée avec les traitements par chimiothérapie conventionnelle ou encore par l'utilisation d'autres thérapies spécifiques du cancer, comme les inhibiteurs de protéines kinases.

Le spectre de toxicité des inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICI) est très large, pouvant toucher de nombreux organes, voire plusieurs simultanément. La fréquence des effets secondaires immunologiques (ESI) dépend de plusieurs facteurs (22).

Des études ont montré l'existence de facteurs intrinsèques au patient traité, comme les facteurs génétiques, ou encore le microbiote, à l'origine d'une susceptibilité accrue à l'auto-immunité. A ces facteurs, s'ajoutent des mécanismes qui dérèglent l'équilibre immunitaire, conduisant notamment à l'activation des lymphocytes T et à une diminution des lymphocytes T régulateurs. D'autres mécanismes en lien avec la tumeur traitée ont été identifiés, comme l'expression d'antigènes du soi par les cellules tumorales, responsable d'une activation de lymphocytes auto-réactifs, pouvant générer une toxicité immuno-dédiée. Le micro-environnement tumoral pourrait également représenter un facteur important dans leur survenue (18).

Le délai d'apparition des effets secondaires est très variable selon l'atteinte, le cancer en cours de traitement ainsi que la molécule utilisée. Ils apparaissent parfois très tôt après le début du traitement, mais surviennent le plus souvent dans les trois premiers mois. Malgré tout, certains effets peuvent survenir plus tardivement, après plusieurs mois de traitement, ainsi qu'après l'arrêt de l'immunothérapie anti-cancéreuse. Cela impose un suivi sur le long terme, y compris après l'arrêt du traitement. (22)

La majorité des effets secondaires provoqués par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont mineurs (grade 1 et 2), et facilement gérables, par l'arrêt du traitement dès le grade 2, ainsi qu'en prenant en charge les symptômes (troubles cutanées, troubles digestifs, troubles généraux...). Malheureusement, l'immunothérapie peut être responsable de l'apparition d'effets secondaires ayant impact sévère sur la qualité de vie du patient, ou encore mettant en jeu le pronostic vital du patient (grade 3 à 5).

Tableau 4 : Classification des grades de toxicité selon la CTCAE 5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (22).

Grades	Manifestations
1	Asymptomatique ou symptômes sans impact sur la vie quotidienne
2	Symptomatique et gêne fonctionnelle
3	Symptômes sévères, limitant les activités quotidiennes de manière importante
4	Pronostic vital engagé, intervention urgente requise
5	Décès

Les ESI sont rapportés chez 70 à 80% des patients traités par anti-CTLA-4 et chez 60 à 80% des patients traités par anti-PD-(L)1. Les ESI sévères sont plus fréquents avec les anti-CTLA-4 (20%) qu’avec les anti-PD-(L)1 (8 à 10%). L’association de deux inhibiteurs de checkpoints immunitaires augmente de façon significative la fréquence des ESI (>90%) ainsi que leurs sévérité (50 à 60% d’effets de grades 3-4). La mortalité due aux effets secondaires des patients sous ICI est évaluée à 0,3 – 1,3% (22).

L’American Society of Clinical Oncology (ASCO) a publié en 2021 une mise à jour des recommandations pour la prise en charge des toxicités liées au inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (34). L’institut national du cancer a également publié un référentiel de bonnes pratiques pour la prévention et la gestion des effets indésirables imputables à l’immunothérapie en 2024 (28) (34).

Une classification en grade d’effets secondaires liés à l’immunothérapie avec une conduite à tenir peut être proposée d’après ces deux référentiels d’aide à la prise en charge. Elle est présentée dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 5 : Classification en grade des ESI et conduite à tenir (22)

Grades	Conduite à tenir
1	Surveillance rapprochée, poursuite du traitement possible (sauf dans certains cas de toxicités hématologiques, neurologiques ou encore cardiaques)
2	Envisager un arrêt de traitement jusqu’à résolution ou un retour au grade 1. Une corticothérapie (0,5 à 1 mg/kg) peut être administrée.
3	Interruption du traitement et initiation d’une corticothérapie à haute dose. Reprise possible selon l’évolution.
4	Arrêt définitif du traitement et corticothérapie à haute dose (sauf dans certains cas d’endocrinopathies)

Les principaux effets indésirables spécifiques de l’immunothérapie seront abordés ci-dessous, associés à une description de leur présentation clinique ainsi que les grands principes de prise en charge (18) (28) (22).

Atteintes dermatologiques

Les manifestations dermatologiques sont les manifestations les plus fréquentes (30 à 50% des patients). Elles apparaissent en moyenne, 3 à 4 semaines après le début du traitement par ICI. C'est l'une des immunotoxicités les plus rapides à apparaître, notamment avec les anti-CTLA-4. Elles sont classées en 3 grandes catégories : les réactions inflammatoires, les réactions bulleuses et les réactions sévères. Les réactions inflammatoires sont les plus fréquentes, se manifestant par : un prurit, un rash cutané maculopapuleux non spécifique, parfois de l'eczéma, du lichen, du psoriasis, un érythème palmo-plantaire ou encore des réactions granulomateuses (18).

D'autres formes cliniques comme le vitiligo sont décrites, en particulier associées à l'utilisation des anticorps anti PD-1 dans le mélanome. Dans la majorité des cas (>70%), les ESI cutanées sont de grade 1 ou 2. Les réactions les plus sévères, comme le syndrome de Stevens-Johnson, les pustuloses exanthémateuses aiguës généralisées ou encore nécrolyse épidermique toxique sont rares. Les grades sont définis par la surface corporelle atteinte et guident la prise en charge thérapeutique (22) (28). Ainsi dès le grade 2, l'immunothérapie est suspendue. Un traitement symptomatique adapté (antihistaminiques, émollients, dermocorticoïdes) est mis en place.

L'administration d'une corticothérapie orale est rarement nécessaire. La reprise de l'immunothérapie est possible quand l'atteinte représente moins de 10% de la surface corporelle (22).

Atteintes digestives

Les manifestations gastro-intestinales sont fréquentes. Elles touchent essentiellement la voie digestive basse, à l'origine de colites auto-immunes. Des cas d'hépatite, de gastrite, d'entérocolite ou encore de pancréatites ont été rapportés. Le délai d'apparition est très variable, s'étendant de 1 à 108 semaines, avec 50% des ESI digestifs qui apparaissent dans les 6 premières semaines de traitement. Devant des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales ou encore des diarrhées, il est important d'évoquer un diagnostic d'ESI digestifs. Le risque de colite est majoré par la prise d'AINS ou l'existence d'une chimiothérapie concomitante. En cas d'EI supérieur ou égal à un grade 2, l'ICI doit être arrêtée, et une corticothérapie doit être débutée. En cas de corticorésistance ou corti-codépendance, un traitement immunosuppresseur par anti-TNF peut être employé (22) (28).

Atteintes pulmonaires

Les effets indésirables pulmonaires sont représentés par un groupe hétérogène de maladies pouvant inclure la pneumopathie interstitielle, qui est l'atteinte la plus fréquente, ainsi que des atteintes plus rares, comme l'inflammation granulomateuse type sarcoïdose. Il sont majoritairement décrits au cours des traitements par anti-PD-1 et anti-PD-L1, seuls ou combinés à un autre traitement. La toxicité pulmonaire apparaît plus tardivement que les autres ESI. Elle est plus fréquente chez les patients présentant des cancers pulmonaires, ainsi que chez les patients tabagiques. Cliniquement, elle est suspectée devant une apparition ou aggravation d'une toux, une dyspnée, une douleur thoracique ou encore une oxygénorésistance (22).

Atteintes endocrinologiques

Les effets indésirables endocriniens liés au traitement par ICI sont relativement fréquents, décrits dans 10 à 20% des cas, et d'autant plus lorsque plusieurs ICI sont associés. Ils comprennent l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, l'hypophysite, plus rarement le diabète de type I et l'insuffisance surrénale primaire (primitive périphérique). Ces effets indésirables permettent la plupart du temps une poursuite du traitement par ICI. L'intérêt d'une corticothérapie ou d'un traitement immunosuppresseur n'est pas démontré. Une substitution hormonale, souvent à vie, couplée à une surveillance biologique des paramètres hormonaux permet la poursuite du traitement par ICI dans la majorité des cas (18) (22) (28).

Atteintes musculosquelettiques

Les manifestations rhumatologiques sont fréquentes. Certaines affections comme les arthralgies ou encore les myalgies sont rapportées chez près de 40% des patients sous ICI. Ces affections sont non spécifiques et possiblement multifactorielles. Les effets indésirables musculosquelettiques sont très variés, incluant notamment un certain nombre de maladies rhumatismales systémiques parmi lesquelles on retrouve les arthrites inflammatoires et la pseudo-polyarthrite rhizomélisque (PPR), ou encore des cas plus rares de myosites. L'immunothérapie peut provoquer une poussée d'une maladie préexistante, potentiellement méconnue. Leur prise en charge repose sur l'utilisation d'une corticothérapie voire d'une biothérapie.

Ces effets indésirables peuvent devenir chroniques, et nécessiter la mise en place d'un traitement au long cours (22).

Atteintes neurologiques

Les effets indésirables neurologiques associés aux ICI sont de forme et de sévérité très variables. Ils peuvent toucher le système nerveux central et le système nerveux périphérique. Elles concernent 4 à 6% des patients traités par ICI, et sont fréquemment de bas grade, se manifestant par des céphalées légères, ou encore des sensations vertigineuses. L'atteinte du système nerveux périphérique est plus fréquente que celle du système nerveux central (22).

Par ailleurs, de nombreuses formes cliniques de sévérité variable ont été rapportées, comme la méningite aseptique, l'encéphalite, des myélopathies ou affections démyélinisantes, et des neuropathies périphériques. Le diagnostic repose la plupart du temps sur la réalisation d'une IRM, une ponction lombaire, ou encore un électroneuromyogramme.

En cas d'atteinte légère, l'immunothérapie peut être poursuivie avec surveillance rapprochée. En revanche en cas d'atteinte modérée ou sévère, une corticothérapie est instaurée couplée à l'arrêt de l'ICI (28).

Atteintes cardiaques

Les manifestations cardio-vasculaires sont rares, mais appartiennent aux atteintes les plus graves avec un taux de mortalité élevé. Les principaux effets indésirables cardiovasculaires sont la myocardite aiguë et la péricardite aiguë, survenant le plus souvent dans les 3 premiers mois de traitement par ICI. Les dysfonctions cardiovasculaires observées chez les patients traités par ICI peuvent aussi être la conséquence d'autres toxicités liées aux ICI, aux comorbidités ou encore en lien avec des symptômes liés à la tumeur pris en charge. D'autres atteintes cliniques sont décrites, comme l'insuffisance cardiaque, des syndromes coronariens aigus ou encore des cas de cardiopathie non inflammatoire. Devant la suspicion d'une atteinte cardiaque, l'immunothérapie sera interrompue dans l'attente d'examens adaptés. Une corticothérapie à haute dose associée à des mesures de réanimation peut être nécessaire (28).

Atteintes rénales

L'atteinte rénale est rare, seulement décrite dans 1 à 2% des cas en monothérapie et peut être majorée en cas de bithérapie.

La forme clinique la plus représentée est la néphropathie interstitielle aiguë, dans plus de 90% des cas. Elle est le plus souvent asymptomatique.

Des cas de nécroses tubulaires aiguës ainsi que des cas de microangiopathies thrombotiques ont également été rapportés. La sévérité de l'atteinte rénale sera évaluée sur l'augmentation de la créatininémie. Majoritairement de grade 1 et 2, seules 1% des atteintes sont considérées comme sévères, justifiant l'instauration d'une corticothérapie (22) (28).

Atteintes hématologiques et dysimmunitaires

Les toxicités hématologiques associées aux ICI sont décrites dans 0,5% des cas, probablement en lien avec une sous-identification. Leur diagnostic est d'autant plus complexe que les ICI sont fréquemment associés avec une chimiothérapie conventionnelle. Parmi les toxicités hématologiques et dysimmunitaires, les atteintes les plus fréquentes sont les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI), les purpuras thrombopéniques immunologiques (PTI), ainsi que les lymphopénies immunologiques. L'évolution clinique de ces atteintes est favorable la plupart du temps, après arrêt de l'ICI et instauration d'une corticothérapie (22).

Atteintes oculaires

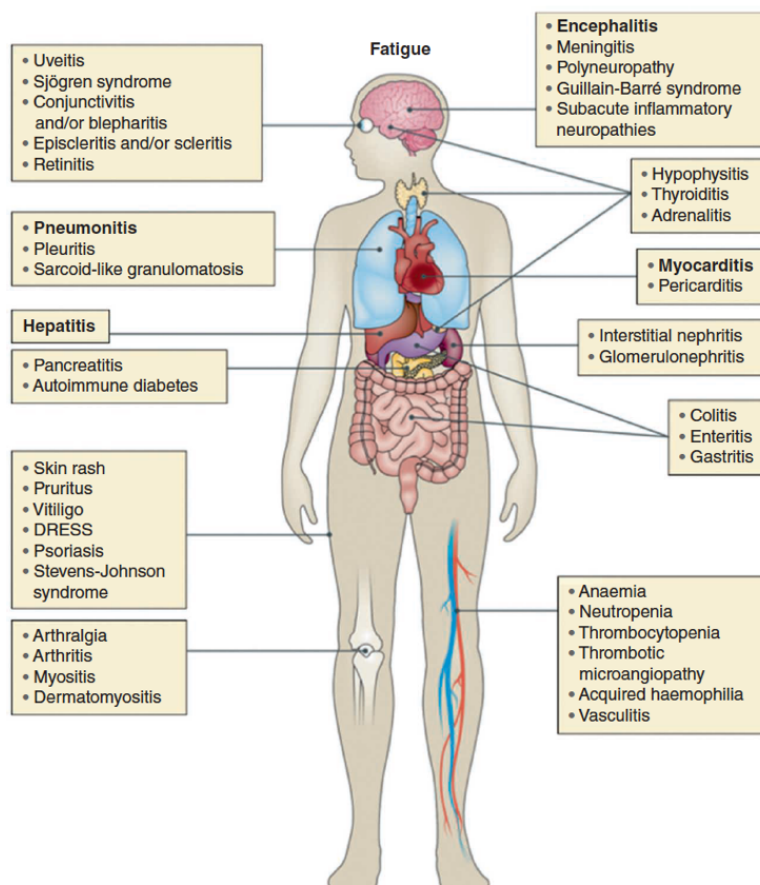
Les effets indésirables oculaires sont peu fréquents, documentés chez 3% des patients traités par ICI. Parmi les formes cliniques, on retrouve des cas de syndrome sec, des uvéites ainsi que des épisclérites. La prise en charge repose principalement sur l'utilisation d'une corticothérapie topique (22).

Atteintes systémiques

Des cas de réaction d'hypersensibilité ont été rapportés chez les patients pris en charge par ICI, le plus souvent de courte durée et sans gravité.

L'asthénie, multifactorielle, est un effet indésirable largement rapporté. Elle est fréquemment un symptôme d'autres formes de toxicité associées aux ICI (22) (28).

Figure 3 : Spectre des organes atteints par les effets indésirables de l'immunothérapie anti-cancéreuse (35).



La connaissance par les médecins généralistes du large spectre des effets secondaires immunologiques, ainsi que leur fréquence est essentielle. L'apparition de nouveaux symptômes au cours d'un traitement par immunothérapie anti-cancéreuse doit systématiquement faire évoquer un ESI. Un suivi rapproché est primordial pendant toute la prise en charge du patient sous immunothérapie, ainsi que plusieurs mois après la fin du traitement.

5. Place du médecin généraliste dans le suivi

La lutte contre le cancer en France s'est structurée dès 2003 autour de plans nationaux, portés par les Présidents de la République. Elle vise à mobiliser les acteurs de santé publique autour de la prévention, du dépistage, de la recherche, de l'accompagnement du patient et de ses proches, ainsi que l'organisation des soins. Trois plans cancer se sont succédés jusqu'en 2019 (36–38).

Le premier plan cancer a été lancé par Jacques Chirac le 24 mars 2003, impulsant une dynamique essentielle dans la lutte contre le cancer en France. Afin de coordonner les actions de lutte contre le cancer, l'institut national du cancer (INCa) est créé le 09 août 2004. Le plan vise à améliorer la coordination des soins en ville et à l'hôpital autour du patient. Des centres de coordination en cancérologie (3C) sont identifiés dans chaque établissement prenant en charge des patients présentant une pathologie tumorale. Il a également pour ambition de faire bénéficier chaque région française d'un réseau régional du cancer permettant la coordination de l'ensemble des acteurs de soins. Sept cancéropôles voient le jour. La prévention, le dépistage, la formation et la recherche représentent des indicateurs clés de ce premier plan (36).

Le second plan cancer 2009 – 2013 a ouvert de nouvelles voies, tout en consolidant les acquis du plan précédent. Il est structuré autour de cinq grands axes : recherche, observation, prévention-dépistage, soins, et vivre pendant et après le cancer. La notion de personnalisation des prises en charge a été introduite, devenue essentielle dans le domaine de la cancérologie. Chaque patient était informé de son parcours de soins avec la remise d'un programme personnalisé de soins et de l'après cancer (PPS et PPAC). Ce plan a œuvré au renforcement de la qualité de vie des patients pendant et après la maladie, garantissant un accès aux soins de support. Il proposait de renforcer le rôle du médecin traitant à chaque instant de la prise en charge, mais cet objectif n'a pas été atteint, manquant de mesures applicables précises et concrètes. À l'inverse, la recherche et l'accès à l'innovation ont permis l'accès à des traitements ciblés, acquis majeur de ce second plan (38).

Le troisième plan cancer 2014-2019, comportait quatre axes principaux : guérir plus de personnes malades, préserver la continuité et la qualité de vie, investir dans la prévention et la recherche, et enfin optimiser le pilotage et les organisations. Ce plan a poursuivi les efforts de recherche en cancérologie, avec notamment l'émergence de nouvelles approches thérapeutiques guidées par une connaissance approfondie de la biologie des tumeurs. Plusieurs thérapies spécifiques du cancer ont ainsi été introduites, comme l'Imatinib ou encore le Trastuzumab (37).

Actuellement, nous sommes dans la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030. Elle est construite autour de quatre axes : limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie, améliorer la prévention, lutter contre les cancers de mauvais pronostic et s'assurer que les progrès bénéficient à tous.

En matière de prévention, la réduction du tabagisme reste une priorité absolue, associé à la promotion de facteurs protecteurs, tels que l'activité physique ou encore la nutrition. La recherche constitue la composante essentielle de cette nouvelle stratégie, contribuant à l'amélioration des connaissances, passant par la réalisation notamment d'essais cliniques, ou encore le développement de nouveaux tests de dépistage. Une évaluation aura lieu à mi-parcours. Les objectifs et les priorités seront adaptés en fonction des résultats. A cet effet, des feuilles de route seront établies pour la période 2021-2025, puis pour la période 2026-2030. Au sein de la première feuille de route 2021-2025, on retrouve la mise en place d'un suivi personnalisé et gradué, entre la ville et l'hôpital, faisant du médecin généraliste un acteur essentiel dans la prise en charge globale du patient (39).

Le médecin généraliste joue un rôle pivot dans la prise en charge globale du patient. Il intervient à toutes les étapes de la prise en charge, jouant notamment un rôle dans la prévention et dans le dépistage des cancers. Il contribue également au diagnostic des pathologies tumorales, en collaboration avec les médecins spécialistes hospitaliers. Pendant la prise en charge du patient atteint d'une pathologie tumorale, il intervient dans le repérage et dans la gestion des éventuels effets indésirables des thérapeutiques spécifiques, en coopération avec le médecin spécialiste oncologue. Il possède un rôle majeur sur le plan administratif, étant notamment à l'origine des demandes d'établissement d'affections de longue durée (ALD), auprès de la sécurité sociale, permettant la prise en charge des dépenses de santé occasionnées par la maladie. Contribuant à améliorer la qualité de vie du patient, il se positionne comme un véritable pilier dans le suivi psychologique du patient et de ses proches.

L'une des principales actions de la stratégie décennale est de garantir des parcours de soins fluides, en proximité et en recours. Des réseaux d'excellence seront labellisés, en s'appuyant sur des centres experts dans le cadre d'une prise en charge graduée impliquant le médecin généraliste traitant. La coordination entre les acteurs sera optimisée pour fluidifier les parcours et réduire les délais diagnostiques et thérapeutiques pour tous les patients (39).

Concernant la gestion des effets indésirables liés à l'immunothérapie, l'INCa a publié un référentiel de bonne pratique sur la prévention et la gestion des EI des anti-cancéreux. Ce référentiel aborde les EI les plus communément associés lors d'un traitement par ICI.

Il est destiné à l'ensemble des professionnels de santé qui prescrivent et prennent en charge des patients traités par l'immunothérapie, donc accessible pour tout médecin généraliste prenant en charge un patient sous immunothérapie anti-cancéreuse (28).

Ce travail de recherche fait suite au questionnement sur la position du médecin dans ce rôle pivot de la prise en charge du patient, et de son niveau d'implication dans le suivi des patients sous immunothérapie anti-cancéreuse. Il s'intéresse ainsi au point de vue des médecins généraliste sur le suivi d'un patient sous immunothérapie anti-cancéreuse, notamment dans la gestion des effets indésirables rencontrés.

Matériel et méthode

I. Type d'étude et objectif

Il s'agissait d'une étude qualitative basée sur des entretiens réalisés auprès de médecins généralistes installés, exerçant dans le Loiret (45). Une approche par théorisation ancrée a été utilisée.

Les entretiens étaient individuels et réalisés de manière semi – dirigée avec une discussion ouverte. Ils ont été réalisés en présentiel ou par appel téléphonique.

L'objectif de cette recherche consistait à explorer le point de vue des médecins généralistes dans le cadre du suivi d'un patient traité par une immunothérapie anti-cancéreuse en ambulatoire, notamment sur d'éventuelles difficultés rencontrées au cours de la prise en charge, ou encore sur la connaissance et la gestion des effets indésirables liés au traitement.

II. Choix de la population

Les médecins interrogés sont des médecins généralistes installés, ayant acceptés la proposition d'entretien, avec explication des grands principes de l'étude et de son objectif. Le recrutement des médecins a été réalisé par effet boule de neige, sur recommandation des médecins interrogés au fur et à mesure.

Les médecins étaient contactés par téléphone, par mail, sur Facebook et via la CPTS d'Orléans et du Giennois. Les grands principes de l'étude, ainsi que les modalités de réalisation étaient présentés en début d'entretien. Ils étaient systématiquement informés de l'existence d'un enregistrement de l'entretien sur smartphone et dictaphone, ainsi que de la retranscription complète, avec possibilité de citation de certains propos. (Annexe 1)

L'obtention du consentement de chaque médecin au préalable était systématique. (Annexe 2)

Le recueil des données a été réalisé jusqu'à saturation de celles-ci.

Les médecins généralistes remplaçants ainsi que les médecins ayant une spécialité autre que celle de médecine générale étaient exclus de l'étude.

III. Entretiens

1. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de chaque médecin généraliste étaient renseignées sur une fiche détaillée, pour chaque entretien. Chaque fiche était complétée en tout début d'entretien. (Annexe 3)

Elles comportaient des informations concernant : le sexe, l'âge, l'année d'installation, le mode ainsi que le lieu d'exercice, d'éventuelles participations à des formations en oncologie, le statut de maître de stage universitaire.

2. Grille d'entretien

Une grille d'entretien avait été rédigée au préalable, en vue de la réalisation des entretiens semi-dirigés. Un premier entretien a été réalisé, permettant d'ajuster la formulation des questions, et les différents points de relance. Une question initiale d'ordre général permettait de débiter l'entretien. L'intervieweur s'efforçait de suivre avec une attitude neutre et attentive les propos de l'interviewé, avec utilisation de brèves interrogations ouvertes et de la reformulation pour s'assurer d'une bonne compréhension.

3. Modalités du recueil de données

Les entretiens étaient réalisés soit directement dans le cabinet médical dans lequel le médecin exerce son activité soit par appel téléphonique lors d'un éloignement géographique pour des raisons pratiques. L'enregistrement vocal était réalisé par le biais d'un dictaphone, doublé d'un second dictaphone sur appareil mobile. Les entretiens ont été conduits jusqu'à saturation théorique des données.

IV. Analyse des données

1. Retranscription

Chaque entretien a été retranscrit sur Word fidèlement sans utilisation de logiciel de retranscription. L'anonymat des verbatims a été respecté en attribuant un numéro à chaque entretien.

2. Méthode d'analyse

La méthode d'analyse par théorisation ancrée a été utilisée. Cette méthode d'analyse a pour objectif de développer une théorie à propos de processus sociaux d'une population de médecin

généraliste, autour d'un phénomène. On entend par « phénomène » l'objet de la recherche, c'est à dire le processus précis que l'on questionne.

Une analyse ouverte permet l'émergence de catégories caractérisées par leurs propriétés. L'analyse axiale permet d'articuler entre elles les catégories issues des différents entretiens avec les propriétés, autour d'axes les plus significatifs. Enfin, l'analyse sélective, étape finale, permet de faire émerger un modèle explicatif intégrant les différents axes.

En d'autre terme, cette méthode d'analyse par théorisation ancrée permet de rendre explicite et compréhensible les grands thèmes issus de l'analyse des entretiens réalisés, aboutissant à une mise en relation sous la forme d'un schéma explicatif. Ce modèle explicatif, ou théorie, d'où le terme de « théorisation », se fonde sur l'analyse des processus sociaux dans une population de médecins généralistes, capable d'apporter une information pertinente à la question de recherche.

Le codage a été réalisé sur Excel par l'investigateur, le coordinateur de recherche et un troisième chercheur permettant une triangulation des données par confrontation des résultats.

Résultats

Neuf entretiens individuels ont été réalisés entre avril 2025 et aout 2025.

Il y avait 44% de femmes et 56 % d'hommes. L'âge moyen était de 47 ans. La majorité des médecins exerçaient en groupe et en milieu semi-rural. Une seule médecin avait une expérience en oncologie puisqu'elle avait travaillé dans un service d'oncologie pendant plusieurs années.

La durée moyenne d'entretien était de 28 minutes et 10 secondes.

La saturation des données a été obtenue au bout de 7 entretiens et a été confirmée par 2 entretiens supplémentaires.

Les caractéristiques de l'échantillon sont représentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques des participants

	Genre	Age	Année d'installation	Lieu d'installation	Mode d'exercice	Formation en oncologie	MSU	Mode d'entretien	Durée entretien
E01	F	47	2011	Semi-rural	Groupe	Non	Oui	Présentiel	19min09
E02	F	38	2019	Semi-rural	Groupe	Non	Oui	Présentiel	31min30
E03	F	46	2009	Semi-rural	Groupe	Non	Oui	Présentiel	27min40
E04	M	60	1995	Urbain	MSP	Non	Oui	Présentiel	23min19
E05	M	32	2020	Urbain	Centre de santé	Non	Oui	Présentiel	19min40
E06	M	64	1991	Semi-rural	Groupe	Non	Oui	Présentiel	46min12
E07	M	59	2001	Urbain	MSP	Non	Oui	Présentiel	38min10
E08	F	46	2021	Semi-rural	Seul	Oui	Non	Appel téléphonique	27min20
E09	H	34	2019	Semi-rural	MSP	Oui	Non	Appel téléphonique	20min31

I. Connaissances sur l'immunothérapie

Les médecins interrogés décrivent pour la majorité (8 participants sur 9) un manque de connaissances sur l'immunothérapie. Certains évoquent l'aspect très spécialisé de ce type de thérapeutique, comme frein à leur connaissance.

E01 : « Mais c'est là où je te dis que j'ai certainement de la méconnaissance sur l'immunothérapie (...) c'est pour ça qu'on en revient au niveau des connaissances, c'est que j'ai pas assez de connaissances ».

E06 : « je crois que c'est des trucs qu'on connaît rien; on nous écrit mais je connais rien (...) après tu vois, c'est toi qui m'as annoncé, je savais pas ciblé non ciblé (...) mais c'est sûr à notre niveau à nous, on sait pas la différence. La prise en charge est identique ».

Certains relient l'existence d'une barrière générationnelle comme frein à la connaissance.

E01 : « Mais moi en terme de théorie, je suis complètement à la masse parce que ça n'existait pas du tout le temps de mes études, ou à peine, c'était balbutiant ».

E06 : « Donc le soucis que moi j'ai là, c'est un problème de génération ; moi je suis de la vieille génération en médecine (...) je crois que c'est des trucs qu'on connaît rien ».

Au sein des traitements médicaux spécifiques du cancer, l'immunothérapie à visée anti-cancéreuse est moins bien connue des médecins généralistes interrogés.

E01 : « Ça me renvoie d'abord à la rhumatologie ».

E09 : « Ouais après là j'en ai une qui est sous HERCEPTIN, donc je sais pas si vous considérez que c'est une immuno ».

1) Confusion avec les autres thérapeutiques

L'immunothérapie anti-cancéreuse est régulièrement confondue avec d'autres types de thérapeutiques antitumorales. Une confusion est régulièrement observée entre la famille de l'immunothérapie anti-cancéreuse et la famille des inhibiteurs de protéines kinases.

E03 : "Ah oui donc thérapie ciblée c'est pas pareil" [...] "Après voilà faut se méfier car j'ai tendance à faire un peu l'amalgame, entre les différents traitements, les thérapies ciblées et les immunos".

E08 : « On confond parfois les thérapies ciblées avec l'immunothérapie [...] Ah oui -mab c'est immunothérapie (...) en fait je confonds toujours, mais effectivement j'ai écrit thérapies ciblées, mais il y a toujours cette confusion entre immunothérapie et thérapies ciblées ».

2) Place de l'immunothérapie dans la stratégie anti-cancéreuse

Les médecins interrogés avaient connaissance de l'indication de l'immunothérapie dans certains types de cancers, dont les plus fréquemment cités étaient le cancer du poumon, le cancer du rein et le mélanome.

E02 : « Mais c'est vrai que j'en ai eu d'autres qui ont eu sur un cancer du poumon [...] Comme ça diffuse tellement le mélanome, ils utilisent beaucoup l'immunothérapie ».

E04 : « Euh actuellement j'ai un cholangiocarcinome, après j'ai un mélanome, un autre cancer du rein, et un cancer des ovaires et un poumon ».

Ils considèrent l'immunothérapie anti-cancéreuse comme un traitement de dernière ligne sur des évolutions avancées métastatiques.

E07 : « dans son bilan d'extension initial, dès le départ il y avait des métas osseuses (...) l'immunothérapie ça a dû être en deuxième si mes souvenirs sont exactes, j'en suis pas certain ».

E08 : « Ah oui à part ceux qu'on a dit, pour cancer du poumon à PD-L1 ou mélanome, tout le reste c'est en seconde intention ».

E09 : « J'ai plutôt l'impression que ce sont des lignes expérimentales, enfin pas expérimentales mais bon, que les gens vont partir plutôt sur de la chimio conventionnelle en première intention, enfin chimio/radio/chir et puis après l'immunothérapie ».

Cependant, la place dans la stratégie thérapeutique de ce type de traitement est encore méconnue à l'heure actuelle, et minimisée par les différents participants.

E07 : « J'ai l'impression que c'est des indications quand même très limitée [...] C'est pas non plus très fréquent dans les autres pathologies ».

E09 : « et donc si on prend le panel de tous nos patients qui sont sous traitement ou en cours de traitement/prise en charge d'un cancer, l'immunothérapie c'est vrai que c'est quelque chose qu'on voit pas souvent ».

II. Missions du médecin traitant

Le médecin généraliste joue un rôle majeur dans la prise en charge globale du patient. Il intervient tout au long de la prise en charge du patient à différents niveaux.

1) Coordination du parcours de soins

Placé au cœur de la coordination des soins, le médecin généraliste tient un rôle pivot dans l'organisation et dans la mise en œuvre du parcours de soins pour chaque patient.

En premier lieu, il participe au repérage et au dépistage des signes cliniques évocateurs d'une pathologie tumorale.

E06 : « Alors un mélanome qu'on a trouvé d'une façon un peu curieuse d'ailleurs, je fais des dermoscopies et pour rentabiliser la location de l'appareil, là je dis hop il va falloir en faire une, donc je draine très très large ; mine de rien en drainant très large, 4 mélanomes de découverts ».

Les médecins interrogés évoquent le rôle essentiel dans le suivi, l'adressage et l'orientation du patient au spécialiste d'organe au cours de son parcours de soins.

E01 : « Un rôle de coordination, j'ai envie de dire, le suivi classique du médecin traitant ».

E07 : « Le patient est tout de suite pris par le spécialiste, puis au départ le spécialiste il le voit quand même relativement souvent ».

2) Annonce et accompagnement

Les médecins évoquent un rôle de ré-explication du diagnostic des cancers, ainsi que des différents traitements utilisés dans le parcours du patient, suite à la consultation avec le médecin référent.

E03 : « C'est la place de pouvoir faire le relai et de réexpliquer, euh, les informations de l'hôpital [...] souvent les oncologues ils avaient pas le temps et c'est nous derrière qui réexpliquons tout, le protocole de la chimio, du truc du machin ».

E05 : « Ce que j'apprécie aussi dans le fait de revoir les patients cancéreux, c'est que j'ai vraiment l'impression que le temps médical attribué est très court et qu'il est extrêmement axé sur les médicaments et en fait, euh c'est toujours très intéressant de questionner est ce qu'ils ont compris ? ».

Dans le cadre de l'accompagnement du patient, la fonction administrative du médecin généraliste est évoquée, notamment en ce qui concerne les demandes de prise en charge à 100%.

E06 : « Euh après sur le plan administratif, c'est nous qui faisons les demandes d'ALD »

E09 : « En fait les gens quand malheureusement on leur diagnostique un néo, quel qu'il soit, euh en fait on les perd, on les voit pour la mise sous ALD ».

Dans l'évolution de certains cancers, le médecin généraliste peut-être confronté aux soins palliatifs avec de nombreuses situations de fin de vie. Afin de garantir le respect de la volonté du patient alors même qu'il n'est plus en état d'exprimer sa volonté, il est indispensable d'anticiper ces situations, et de discuter de la rédaction de directives anticipées. L'un des participants évoque son questionnement systématique sur les directives anticipées.

E05 : « C'est moi qui avait parlé au patient des directives anticipées et de l'HAD [...] Est ce qu'ils ont fait des directives anticipées ».

3) Suivi bio/psycho/social

De par leur approche multidisciplinaire, le médecin généraliste tente d'utiliser une approche bio-psycho-sociale. Le médecin prend en compte le patient dans son environnement global. Plongé dans l'intimité des familles, la relation duale médecin-patient est souvent remplacée par une relation tripartite, en incluant la famille du patient pouvant interférer dans la prise en charge ainsi que dans la prise de décision.

E03 : « Par exemple la dame dont je t'ai parlée, que j'aime beaucoup, il y a un moment elle s'est laissée glisser, parce que son fils à des troubles psychiatriques et il était en étude, je sais plus trop quoi dans l'école Walt Disney je crois mais en Bretagne; elle se faisait énormément de soucis et en fait elle avait laissé tomber. Elle me disait : je sais pas si je vais continuer, là ils me disent qu'on peut faire une pause, j'en ai marre, j'ai envie de tout laisser tomber et puis elle va pas bien. Donc le rôle c'est aussi d'essayer de soutenir et de faire le lien par rapport à tout l'environnement ».

Le médecin généraliste assure la surveillance et possède un rôle primordial dans la détection des syndromes anxiodépressifs dans la population générale, et de façon encore plus importante chez les patients atteints de pathologies cancéreuses. Basée sur la relation médecin-patient, il assure un soutien psychologique.

E05 : « La dimension psychologique, je pense qu'en médecine générale, elle est extrêmement importante, quelle que soit la pathologie sous-jacente, l'âge ou quoi que ce soit [...] Bon voilà, le côté hors médical, c'est à dire que le côté aidant psychologique, j'ai l'impression qu'ils sont pas vraiment bien accompagnés ».

E07 : « Ah bah moi le moral, quand ils en ont je leur dis quand un jour vous avez plus le moral du tout, contactez moi rapidement [...] Le moral pour moi, c'est hyper important dans ce genre de pathologie. Il faut qu'ils aient envie de se battre ».

Ils participent à la surveillance biologique du patient en cours de traitement, en collaboration avec le médecin référent.

E01 : « Si moi je le vois plus souvent que l'oncologue, c'est pouvoir lui dire "là je suis inquiète, le patient est dans tel état, perd du poids, à des problèmes biologiques, est ce que c'est en rapport avec l'immunothérapie ? " ».

E06 : « Alors la biologie, les plaintes comme l'anxiété, la prise en charge un petit peu, anxieuse, psychothérapie; après tout dépend des équipes ».

4) Premier recours

L'une des principales fonctions du médecin généraliste est d'assurer une mission de premier recours en contribuant à l'offre de soins ambulatoires. Il participe à la surveillance et à la détection précoce des effets indésirables.

E02 : « Moi je dirais, bah, plus l'acteur, le premier acteur pour répondre au patient, si ils ont tel symptômes, si c'est plutôt l'effet indésirable, ou plutôt aigu ».

E05 : « Je pense avoir, donc la place surtout du repérage des effets secondaires, en plus de l'oncologue qui de toute façon le voit [...] Et là dès qu'il y a une évolutivité des symptômes ou quoi que ce soit, c'est surtout là me dire mince, est ce qu'il y a pas un effet secondaire ».

Cependant, les médecins interrogés expliquent qu'ils prennent rarement part à la décision d'arrêt de l'immunothérapie. Ils emploient une approche symptomatique afin de soulager le patient, dans l'attente d'une expertise par le médecin référent hospitalier.

E01 : « J'ai jamais été à l'origine d'un arrêt de traitement (...) en général les patients sont suffisamment bien suivi en oncologie, pour que j'ai pas à le faire »

E09 : « Oui on traite symptomatiquement et puis on dit en général, vu que les gens sont assez régulièrement vus à l'hosto, euh bah nous on met du traitement symptomatique le temps qu'il soit revu par l'oncologue ».

De par ses lectures, l'un des participants avait connaissance de l'utilisation d'une corticothérapie comme élément de réponse à la gestion des effets indésirables liés à l'immunothérapie anti-cancéreuse.

E05: « Alors oui, je sais que c'est une corticothérapie à forte dose pour reverser le côté auto-immun, mais comme j'ai jamais vu d'effets, je... je crois que c'est vraiment, on stoppe l'immunothérapie, et on met des corticoïdes et voilà, mais j'en ai jamais vu ».

Pour le reste des participants, l'arrêt de l'immunothérapie était le seul moyen envisagé face à la survenue d'un effet indésirable majeur.

E03 : « Mais de mémoire, que ce soit l'immuno ou thérapie ciblée, à chaque fois que ça c'est mal passé, souvent on arrête ».

E09 : « Je vous dirai d'arrêter l'immuno, mais sinon, ouais non j'en ai pas ».

Son rôle de rôle de premier recours s'illustre également dans la prise en charge des pathologies aiguës qui ne sont pas nécessairement reliées à la pathologie néoplasique.

E07 : « Bah le, le, toute la petite bobologie, les petites choses, quand ils ont des petites choses annexes ».

5) Suivi des pathologies chroniques

Les médecins généralistes participent au suivi des pathologies chroniques telles que le diabète ou encore l'hypertension artérielle, en assurant le renouvellement des différentes thérapeutiques et le suivi biologique.

E03 : « Donc c'est une dame que je vois tous les 3 mois pour un suivi d'hypertension et de diabète (...) je la vois tous les 3 mois en systématique [...] On parle de sa prise de sang pour le diabète, qui va toujours bien ».

E08 : « Je les vois aussi tous les 3 à 6 mois pour renouvellement de leurs traitements, parce que généralement ce sont des patients chroniques, ils ont d'autres problèmes ».

Plusieurs participants constatent que certains médecins référents hospitaliers renouvellent la globalité des traitements. Par conséquent, le médecin généraliste se retrouve en second plan dans suivi des autres comorbidités.

E04 : « Alors ce qui se passe aussi, une fois qu'ils sont pris en charge par les spécialistes, ils ont tendance à renouveler la globalité de l'ordonnance, et si bien que nous on les perd un peu ; ce qui n'est pas toujours une très bonne chose, parce que à côté des cancers il peut y avoir autre chose »

E07 : « Parce que des fois même le spécialiste dit "Oh bah on va renouveler, on renouvèle le traitement comme vous êtes là, pour la tension, pour le machin, pour le bidule, parce que c'est pas compliqué à faire" ».

Ils expriment le sentiment d'être en second plan derrière le référent hospitalier dans le suivi de la pathologie tumorale.

E03 : « Je collabore, enfin je suis muette; et souvent nous généralistes, on est en second recours ».

E08 : « Moi je suis en deuxième position par rapport à l'oncologue ».

III. Communiquer

La communication entre le référent hospitalier et le médecin généraliste concernant le suivi du patient passe majoritairement par l'envoi de comptes rendus hospitaliers (CRH). On observe une variabilité dans les délais d'obtention des CRH selon les différents participants de l'étude.

Certains participants considéraient que les délais d'obtention des CRH étaient satisfaisants, avec un bon niveau d'information.

E03 : « On a des courriers détaillés, un peu plus que ce qu'on avait avant ».

E04 : « Après il y a les courriers, les courriers sont de plus en plus rapide et ça c'est important ».

E05 : « L'oncologue il fait régulièrement des courriers [...] Bah j'ai pas l'impression qu'il y ait un problème de communication, ça m'est pas arrivé de me dire "ah bah mince, j'ai pas été mis au courant" ».

E08 : « Après eux ils m'envoient toujours les fiches de RCP, ou les CR d'hospitalisation (...) donc j'ai toujours la traçabilité, on sait ce qu'il s'est passé, les patients sont bien suivis ».

Pour certains médecins interrogés (3 participants sur 9), l'échange d'informations n'était pas satisfaisant, avec notamment l'existence de délai de réception de CRH trop long.

E07 : « Ça c'est traditionnel, mais bon, c'est le problème (rigole), pas assez de secrétaires ou je sais pas quoi, le problème il est là, c'est que souvent on a même pas l'information tout de suite; on le sait longtemps après qu'il y a eu quelque chose de particulier" ».

E09: « Non ou alors après c'est des patients qui vont venir nous voir, ils vont nous parler de nausées de tout ça, pour les gens et comme nous, on a les courriers quelques semaines après, on sait pas trop s'ils sont sous immuno ou sous chimio ».

1) Multiplicité des intervenants

L'absence de médecin référent hospitalier connu par le médecin généraliste ainsi que la multiplicité des intervenants dans le parcours de soins du patient, contribue à altérer la communication et l'efficacité entre les différentes parties. Souvent le médecin généraliste ne sait pas à quel correspondant se référer.

E02 : « Après c'est vrai qu'un patient qui a un cancer, il a pas que l'oncologue en fait, il a tellement de spécialistes, il a parfois son radiothérapeute, son oncologue ou son hémato, ou son gastro, et tu vois dans ce panel de spécialistes, parfois t'as une problématique et tu te dis : ok, à qui je dois m'adresser ? ».

E05: « Oui sinon ça fait doublon, je déteste le côté doublon. En fait, quand j'ai l'impression des fois qu'il y a trop de médecins qui sont sur le coup, des fois, enfin j'ai l'impression que c'est une consommation de temps médical, c'est contre-productif ».

2) Difficulté à la mise en relation avec le spécialiste référent

Parmi les difficultés communicationnelles, les participants évoquaient l'absence de ligne téléphonique directe ainsi que l'indisponibilité des référents hospitaliers.

E02 : « Le médecin n'est pas dispo, je laisse un message et parfois ce message il va pas jusqu'au médecin et on n'a pas leur téléphone direct ».

E03 : « Parce qu'après, il y a, enfin comme tous les médecins à l'hôpital, il y en a certains qui sont faciles d'accès et qui répondent et puis d'autres un peu moins ».

Le passage par le standard téléphonique de l'hôpital était considéré comme une perte de temps, et comme frein à la communication.

E04 : « Et on peut avoir des lignes dédiées (...) ou alors l'interne si on n'a pas le responsable, voilà, sans passer par le 1,2 et 3 ».

3) Mode de communication

Les modes de communication entre le médecin généraliste et le référent hospitalier évoluent au fil du temps. Malgré tout, le mode de communication majoritairement utilisé par les différents participants reste l'abord téléphonique. Sa facilité d'utilisation et l'obtention d'une réponse rapide figurent parmi les raisons de son utilisation préférentielle.

E03 : « Pour l'instant je reste un dinosaure, et c'est le téléphone, surtout quand c'est des gens qui sont suivis ici ».

E07: « Je trouve quand même quand on est par téléphone, on peut avoir une réponse pas trop mal (...) c'est difficile mais on finit par les avoir ».

E09 : « Ah moi je suis très téléphone, les mails j'aime pas trop ça et puis ça vaut pas le coup de fil je trouve ».

Les échanges par messagerie sécurisée et par mail restent moins fréquents chez les différents participants, car jugés trop chronophages.

E02 : « Après les mails parfois c'est un peu long pour nous d'écrire un mail en expliquant la situation avec les bonnes formules ».

E03 : « Non puis tu vois le mail, je trouve que c'est pas assez réactif ».

Enfin, une minorité exprime également communiquer avec le biais d'une télémedecine.

E02 : « Après c'est vrai que les spécialistes qui répondent derrière, ils répondent vite sur OMNIDOC ».

E04 : « Il y a des services qui utilisent OMNIDOC, ça c'est pas mal ».

4) Manque de temps

Un manque de disponibilité était rapporté pour les deux entités. En effet, la pénurie de médecins dans certaines zones géographiques françaises, et particulièrement dans le Loiret se répercute directement sur le manque de disponibilité médicale.

E02 : « Mais je pense que Orléans, ils sont saturés, saturés, saturés [...] Mais bon c'est comme ça, il faut que chacun se protège de la surcharge ».

E07: « Parce que c'est vrai qu'à Orléans, c'est toujours le même problème, on aurait plus de médecins on serait heureux, mais malheureusement c'est pas réalisable ».

E08: « Après le CHRO, moi honnêtement, je travaille pas trop avec, parce qu'il y a un manque de médecins ».

Cette pénurie a parfois un impact direct sur la qualité des échanges, ce qui rend encore plus difficile cette communication.

E06 : « Après c'est un problème de temps de part et d'autre ».

IV. Place des nouveaux acteurs de santé

Dans ce contexte de tension hospitalière et face à la pénurie de médecins, de nouveaux acteurs ont été introduits dans le système de santé, au sein des équipes pluriprofessionnelles.

1) Infirmière de Pratique Avancée

Un travail de collaboration entre médecins hospitaliers et infirmiers de pratique avancée a été mis en place, permettant d'optimiser le parcours de soins du patient.

Plusieurs médecins interrogés évoquent l'impact positif sur la participation des infirmiers de pratique avancée dans la parcours du patient atteint d'un cancer en cours de traitement. En effet, ils évoquent une meilleure facilité d'accès téléphonique, notamment pour le patient, en cas d'interrogation sur le suivi ou en cas de nécessité de conduite à tenir face à l'apparition d'un éventuel effet indésirable.

E02 : « Et ça peut ne pas être forcément l'oncologue direct, mais maintenant, il y a beaucoup d'infirmières de pratique avancée, ou d'infirmières spécialisées dans ces traitements-là, hein ».

E03 : "Les IPA, elles donnent beaucoup d'informations, notamment sur les immunothérapies [...] On a des courriers détaillés, un peu plus que ce qu'on avait avant [...] Je sens que les patients sont rassurés, elles font des consultations aussi au téléphone, ils peuvent appeler ».

D'autres participants n'ont pas connaissance de l'existence d'infirmière de pratique avancée en cancérologie. Ils évoquent cependant l'existence de ces nouveaux acteurs en santé dans d'autres domaines de la médecine, comme celui de la cardiologie.

E07 : « Dans les cas, IPA c'est surtout de temps en temps en cardio, de temps en temps en endoc, mais pas directement avec les trucs d'immunothérapie ».

2) Assistant médical

Un travail de collaboration peut également être mis en place avec l'aide d'un assistant médical en cabinet de médecine générale. L'assistant médical correspond à une fonction soignante et administrative. Après validation d'une formation spécifique, l'assistant médical assure des missions de pré consultation, de mise à jour du dossier pour la coordination du parcours de soins, ainsi qu'une part administrative propre à la structure de santé. L'un des participants évoque le gain de temps par cette délégation de tâches, afin optimiser le temps médical.

E07 : « J'ai demandé à ce que l'assistante essaye de récupérer au moins les deux examens ».

3) Gain de temps

L'arrivée de ces différents acteurs en santé contribue à libérer du temps médical pour les médecins tout en sécurisant le parcours de soins du patient.

E03 : « Je me sens un peu moins sollicitée depuis qu'il y a les IPA [...] Et si jamais il y a un soucis, bah l'IPA elle a un contact aussi rapproché avec le cancérologue ».

E06 : « Alors, souvent ces services ont maintenant des infirmières de pratique avancée (...) et donc les malades tombent dans un premier temps sur l'infirmière de pratique avancée qui fait le tri etc ».

V. Patient acteur de sa santé

La gestion d'une pathologie chronique comme un cancer requiert l'investissement du patient qui doit apprendre à comprendre et à vivre avec sa maladie. Il est accompagné au sein de son parcours de soins lui permettant d'être un véritable acteur de sa santé.

1) Accès au référent hospitalier

Plusieurs médecins interrogés évoquent une facilité d'accès par le patient pour contacter le service du médecin référent hospitalier et parfois même plus rapidement qu'eux-mêmes.

E01 : « Des fois ils ont des appels de l'infirmière pour savoir, ils ont l'appel facile au service, pour savoir si tel effet secondaire est relié au traitement [...] Souvent le patient est bien briefé ».

E02 : « Mais maintenant les oncologues donnent beaucoup leurs mails au patient; et dès qu'ils ont un problème, souvent les patients se dirigent directement vers l'oncologue ».

E03 : « La patiente m'a dit "oh non je vais le faire, je préfère le faire moi-même, ne vous inquiétez pas" ».

2) Relai d'informations

Les participants expliquent recevoir régulièrement des informations sur le suivi de la pathologie tumorale, par le patient lui-même, considéré comme véritable acteur de sa santé.

E02 : « Je pense qu'elle est à fond dans son traitement, mais c'est vrai qu'après, et encore, elle est venue me l'annoncer ».

E03 : « Et puis c'est la patiente qui m'a rendu le retour de l'IPA; sinon c'est moi qui l'aurait contactée ».

VI. Besoins et attentes du médecin généraliste

La réalisation de cette étude met en lumière les besoins et différentes attentes des médecins généralistes afin d'optimiser le parcours de prise en charge des patients sous immunothérapie anti-cancéreuse.

1) Formation

Les participants ont conscience de leur manque de connaissances sur l'immunothérapie. Afin de pallier ce manque de connaissances, ils proposent la mise en place de formations adaptées sur l'immunothérapie de façon transversale, partant du mécanisme d'action en allant jusqu'aux modalités de prise en charge et de suivi du patient.

E01 : « Donc un jour oui, besoin de formation oui très clairement, mais je sais où chercher l'information à l'instant t [...] Et presque j'aimerais avoir un truc un peu science fondamentale pour revenir sur des choses comme ça, les mécanismes, c'est quoi une immunothérapie? c'est quoi une thérapie ciblée ».

E06 : « Alors à la fois qu'on ait un minimum de connaissance, qu'on n'a pas ».

L'organisation d'une rencontre physique avec l'un des référents hospitaliers pourrait être un bon moyen d'échanger, pour l'un des participants.

E06: « Je pense dans un premier temps, qu'un des membres de l'équipe vienne faire une formation continue, alors peut-être un peu technique, mais on n'en a pas tant besoin que ça, nous expliquer vaguement, rapidement [...] Avoir un contact physique une première fois »

2) Annuaire téléphonique

Les médecins interrogés évoquent en majorité le souhait d'obtenir un annuaire téléphonique permettant un accès direct aux référents spécialistes hospitaliers, afin de pouvoir favoriser les échanges.

E04 : « C'est un annuaire (rigole) en fait, de pouvoir joindre les gens quand on a besoin, sans passer par la secrétaire ou le répondeur, c'est ça en fait qui nous prend un temps fou ».

E06: « S'il y avait un numéro d'appel et tomber sur lui ce serait bien ».

E09 : « Mais on aura un vrai annuaire à jour (...) vous rentrez les codes d'accès en tant que médecin, vous pouvez avoir directement le DECT du référent, ce serait top, mais bon malheureusement c'est difficilement envisageable ».

Cependant, l'un des participants évoque la difficulté d'établir ce type de support, devant le risque de surcharge de travail pour le référent hospitalier en charge de ces avis.

E02 : « Après je me dis, si ils nous donnaient leurs numéros direct, ils vont être bombardés d'appels ».

3) Messagerie instantanée

Une solution numérique assurant une communication plus fluide et rapide, par le biais d'une messagerie dynamique est proposée par l'un des médecin interrogés.

Elle permettrait aux différents acteurs qui prennent en charge le patient de s'identifier et d'échanger rapidement sur une situation donnée.

E09 : « Ce qui pourrait être bien, mais ça est ce qu'un jour ce sera le cas, avec mon espace santé, voilà, éventuellement avoir un tchat privé entre professionnels (...) et on pourrait justement entre professionnels qui prennent en charge le patient, si on pouvait échanger dessus ».

4) Notice d'information

Les participants sont demandeurs d'une notice d'informations afin de faciliter la surveillance et la prise en charge des patients en cours de traitement. Certains participants évoquent avoir reçu ce type de document notamment lors d'un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase.

E02 : « Après je pense, euh, ce qui serait bien pour nous, c'est de savoir : ok si le patient vient pour telle chose, par exemple le patient il a cette immunothérapie, nous donner une sorte de fiche : attention tel symptôme, voilà. Les petites choses d'alerte" "Attention faire gaffe à cette prise de sang", ou pour nous qu'on sache, d'avoir une démarche à suivre et ça ça serait bien ».

E07 : « Ouais, une fiche d'information, moi ça je crois que ce serait très bien; à chaque fois qu'il y ait une fiche d'information, et ils ont pas besoin de donner tous les détails, mais de dire à chaque fois : attention faut vérifier ça de temps en temps ».

Discussion

L'immunothérapie occupe désormais une place majeure dans l'arsenal thérapeutique. Elle représente une stratégie en perpétuel développement, avec des indications de plus en plus larges.

Considéré comme un acteur pivot dans la prise en charge globale d'un patient, le médecin généraliste se retrouve de plus en plus confronté à des patients sous immunothérapie. L'objectif de cette recherche était d'explorer le point de vue des médecins généralistes dans le cadre du suivi d'un patient traité par une immunothérapie anti-cancéreuse en ambulatoire.

Malgré ce rôle pivot dans la prise en charge du patient, les médecins généralistes estimaient être au second plan du suivi des patients sous immunothérapie. En effet le médecin référent oncologue ou spécialiste d'organe assure le suivi de façon régulière et cyclique. Le patient est considéré comme un véritable acteur de sa santé et n'hésite pas à prendre contact directement avec le médecin référent plutôt que son médecin traitant en cas de questionnement ou d'événement aigu.

De par son arrivée récente dans les traitements médicaux spécifiques du cancer, le médecin généraliste rapporte un manque de connaissances globale sur l'immunothérapie anti-cancéreuse et sur son utilisation actuelle.

Sur le plan communicationnel, les médecins généralistes expriment leur difficulté de mise en relation avec le médecin référent hospitalier du patient. La voie téléphonique semble être le moyen de communication préférentiellement utilisé à l'heure actuelle pour échanger avec le médecin référent hospitalier.

Une comparaison ainsi qu'une projection des résultats issus de différents travaux de thèse en médecine ont été réalisées avec les résultats obtenus dans cette étude.

Rôle et connaissance du médecin généraliste

Le médecin généraliste occupe une place essentielle dans le suivi des patients traités pour une pathologie cancéreuse. Il est responsable de la coordination du parcours de soins du patient. Plusieurs travaux de thèse révèlent l'importance du médecin généraliste dans le suivi du patient pris en charge pour un cancer.

Il participe à la prévention ainsi qu'au diagnostic des cancers, par la détection de signes cliniques, la prescription ainsi que la réception d'examen complémentaires à la recherche d'une pathologie néoplasique (40). Il participe à la préparation de l'annonce de la pathologie par le médecin spécialiste référent, puis la réexplique auprès du patient. Un travail de thèse réalisé en 2021/2022 portant sur la place du médecin généraliste dans les annonces de cancer illustre son rôle important dans la phase d'après annonce, après réalisation d'entretiens auprès de médecins référents hospitaliers (41).

Le médecin généraliste possède un rôle de suivi global, de surveillance et de gestion en cas d'apparition d'éventuels effets indésirables. Malgré tout, une fois la mise en route du suivi et du traitement par une immothérapie, ils rapportent une perte de vue des patients, et s'estiment être en second plan vis à vis du médecin référent hospitalier. Une étude quantitative observationnelle réalisée en 2018/2019 en région Provence Alpes Côte d'Azur s'intéressant au rôle du médecin généraliste dans la prise en charge et l'accompagnement des patients sous chimiothérapie, confirme cette vision (40). Cette perte de vue peut avoir un impact significatif sur le suivi des autres pathologies chroniques du patient, par défaut de surveillance adaptée.

Son implication dans le suivi du patient traité par une immunothérapie reste actuellement limitée par un manque de connaissances. Un faible niveau de connaissances est fréquemment rapporté, associant un manque d'informations ainsi qu'une confusion avec d'autres thérapeutiques, notamment avec les inhibiteurs de tyrosines kinases. Plusieurs travaux de thèse s'intéressant aux connaissances des médecins généralistes et à leurs besoins ont été réalisées. Parmi ces travaux, une étude quantitative réalisée en Alsace en 2020, retrouve un défaut de connaissances sur l'immunothérapie et leurs effets secondaires (19). Une confusion est également constatée entre les anticorps monoclonaux utilisés dans les maladies auto-immunes et celles employées spécifiquement dans le cadre de l'immunothérapie anti-cancéreuse.

En cas d'apparition d'effets secondaires, les médecins généralistes expriment un manque de formation et d'information pour une prise en charge adaptée. Une majorité des médecins généralistes interrogés n'ont pas connaissance des éventuels effets indésirables, ou du moins expliquent n'en avoir jamais rencontré. Une majeure partie des effets indésirables immunodédiés sont considérés comme réversibles à condition d'intervenir rapidement et de façon adaptée. Un meilleur niveau de connaissances des effets indésirables ainsi que des différentes modalités de gestion de ces effets sont primordiaux, afin d'assurer une surveillance optimale et une prise en charge adaptée, dans des délais optimaux.

Ce manque de formation sur l'immunothérapie est souvent attribué à un manque de temps. Les médecins généralistes font le plus souvent appel au médecin référent hospitalier pour gérer les effets indésirables ou pour la prise de décision concernant la suite du traitement (19).

Cette étude évoque l'aspect novateur de l'immunothérapie anti-cancéreuse supposant l'existence d'un écart générationnel, pouvant avoir un impact sur le niveau de connaissances du médecin généraliste en lien avec ses années de formation universitaire. Malgré tout, ce manque de connaissances s'observe aussi bien chez les médecins formés avant l'arrivée de l'immunothérapie anti-cancéreuse, que ceux formés à postériori. Ce constat de manque de connaissances est confirmé dans une seconde étude quantitative réalisée en Lorraine pendant les années 2018 et 2019, indépendamment de l'âge du médecin généraliste (42).

Les principales indications de l'immunothérapie anti-cancéreuse semblent néanmoins connues par les médecins généralistes en particulier son utilisation dans les cancers bronchiques non à petites cellules, les cancers du rein ainsi que les mélanomes.

Les médecins généralistes attribuent notamment ce manque d'information et de connaissance sur l'immunothérapie à un manque de communication avec le secteur hospitalier.

Communication avec le médecin référent hospitalier

Le médecin généraliste se retrouve fréquemment en difficulté dans le processus de mise en relation avec le médecin référent hospitalier. Parmi les différents freins à cette communication, ils évoquent en premier lieu le passage systématique par le standard de l'hôpital ou par les différents secrétariats, retardant l'accès à l'information. Cette difficulté d'accès au spécialiste est évoquée dans de nombreux travaux de thèse, portant sur la relation ville-hôpital (43) (44) (45).

Un défaut d'accessibilité du médecin référent est également évoqué, mais souvent dépendant du service concerné. De plus, la multiplicité d'intervenants dans le parcours de soins contribue à altérer l'efficacité de cette communication.

Le mode de communication préférentiellement utilisé par les différents participants de l'étude reste la voie téléphonique. Malgré la difficulté de mise en relation avec le médecin référent hospitalier, l'appel téléphonique permet selon eux une réponse rapide et le meilleur moyen d'obtenir une réponse adaptée.

Différents centres hospitaliers notamment à Lille ainsi qu'à Nancy ont créé une plateforme téléphonique dédiée exclusivement aux médecins généralistes, permettant d'entrer en contact directement avec les médecins du centre hospitalier (45). La création de ce type de dispositif dans le réseau Orléanais pourrait permettre de favoriser les échanges ville-hôpital.

Actuellement le centre hospitalier universitaire d'Orléans nécessite le plus souvent un passage par un standard téléphonique, puis l'accès à une ligne réservée aux professionnels de santé. Toutefois, il existe un annuaire téléphonique comportant les numéros d'accès direct, à la disposition des intervenants libéraux. Malgré tout, la réorientation de l'appel auprès du médecin et/ou service demandé n'aboutit pas systématiquement, par défaut de réception de l'appel ou par mauvaise orientation initiale.

D'autres villes dans d'autres régions ont développé des plateformes en ligne. Pour faire face notamment à la complexité de gestion des effets indésirables liés à l'immunothérapie, les hospices civils de Lyon ont développé un dispositif de gestion des toxicités liés à l'immunothérapie, nommé ImmuCare. Il est composé d'un réseau pluridisciplinaire d'experts, accessibles par le biais d'une plateforme de demande d'avis médicaux ou encore via des numéros de téléphones dédiés aux professionnels de santé. Il propose un système de télésurveillance des patients au domicile par le biais de questionnaire permettant l'établissement d'un score, donnant lieu à une réponse directe au patient, et un éventuel rendez-vous médical si nécessaire. Un référentiel de prise en charge des toxicités immunodédiées a également été proposé par ce réseau (46).

En région Centre Val de Loire, le réseau OncoCentre est un groupement de coopération sanitaire. Ses membres sont les établissements de soins de la région Centre-Val de Loire autorisés en cancérologie, incluant les centres hospitaliers universitaires d'Orléans et de Tours,

les centres de radiothérapie, les dispositifs d'appui à la coordination (DAC), les comités départementaux de Ligue contre le cancer ainsi que les associations de patients. Ce réseau a obtenu la labélisation de l'INCa pour devenir un dispositif spécifique régional du cancer le 16 mars 2022. Il a pour rôle de veiller à la qualité de prise en charge des patients atteints d'un cancer, en assurant une amélioration et harmonisation des pratiques professionnelles quel que soit leur lieu de résidence.

Ce réseau propose un dossier communicant en cancérologie permettant le partage et l'échange de données médicales entre les professionnels de santé, hospitaliers et libéraux, optimisant la qualité des soins et favorisant la continuité dans le suivi de la prise en charge du patient (47). Cependant ce dossier communicant n'a été évoqué par aucun des médecins généralistes interrogés. Il est accessible avec la carte CPS.

La communication ville-hôpital est au cœur des priorités depuis plusieurs années (48). L'obtention des informations sur la prise en charge du patient, notamment l'introduction d'une immunothérapie anti-cancéreuse passe par la transmission de comptes rendus d'hospitalisation, obligatoire depuis 2017, afin d'optimiser la prise en charge des patients en sortie d'hospitalisation. Le délai d'obtention de ces comptes rendus d'hospitalisation est très variable, et représente pour une majorité des participants de l'étude un frein à l'obtention rapide de l'information.

Dans la région Grand Est, la création d'un service régional e-Parcours nommé Parceo, offre aux acteurs de santé et du médico-social un ensemble de services numériques de coordination, facilitant la prise en charge du patient dans son parcours de soins (49).

Ressources et bibliographie disponible

Les médecins généralistes interrogés ont conscience d'un manque de connaissances sur le champ de l'immunothérapie anti-cancéreuse. Afin de favoriser le développement des connaissances il existe des sites en ligne avec des documents de référence sur les immunothérapies et d'éventuels EI mais ceux-ci semblent inconnus des médecins généralistes. Ces référentiels ont été développés par la région Rhône Alpes sur le site Onco Aura. Depuis 2016, une plateforme régionale nommée « Ressources » sur le site Onco Aura met à disposition des contenus et informations pour optimiser la prise en charge des patients en région Auvergne-Rhône-Alpes.

On y trouve notamment des outils comme des référentiels de bonnes pratiques régionaux et nationaux, des protocoles de recommandations de gestion des effets indésirables liés à l'immunothérapie (50).

Pour aider les professionnels de santé concernant la gestion des effets indésirables liés à l'immunothérapie, l'INCa a publié un référentiel de bonne pratique sur la prévention et la gestion des EI des anti-cancéreux. Ce référentiel aborde les EI les plus communément associés lors d'un traitement par ICI.

Il est destiné à l'ensemble des professionnels de santé qui prescrivent et prennent en charge des patients traités par l'immunothérapie, donc accessible pour tout médecin généraliste prenant en charge un patient sous immunothérapie anti-cancéreuse (28).

Les fiches d'information sur chaque traitement devraient être remises à chaque patient ainsi qu'à son médecin généraliste traitant.

La société française d'immunothérapie du cancer a rédigé une lettre type destinée aux médecins traitants concernant les effets indésirables potentiels sous immunothérapie (51).

Place des nouveaux acteurs en santé

De nouveaux métiers ont vu le jour et notamment celui d'Infirmière en Pratique Avancée. Ce sont des infirmières qui reçoivent un diplôme d'état d'IPA de grade Master après une formation de deux ans. Le conseil international des infirmiers définit l'infirmier en pratique avancée (IPA) comme « *Un infirmier diplômé qui a acquis des connaissances théoriques, le savoir-faire nécessaire aux prises de décisions complexes, de même que les compétences cliniques indispensables à la pratique avancée de sa profession* ».

Deux décrets d'application de la loi N°2016-41 sont instaurés en juillet 2018 dans le cadre du plan « Ma santé 2022 », formalisant ainsi le Diplôme d'État de l'Infirmier en Pratique Avancée ainsi que l'exercice de la pratique avancée infirmier dans trois mentions : pathologies chroniques stables, oncologie et oncohématologie ainsi que les maladies rénales chroniques, la dialyse et la transplantation rénale (52). Ils peuvent exercer en milieu hospitalier ou en cabinet de ville.

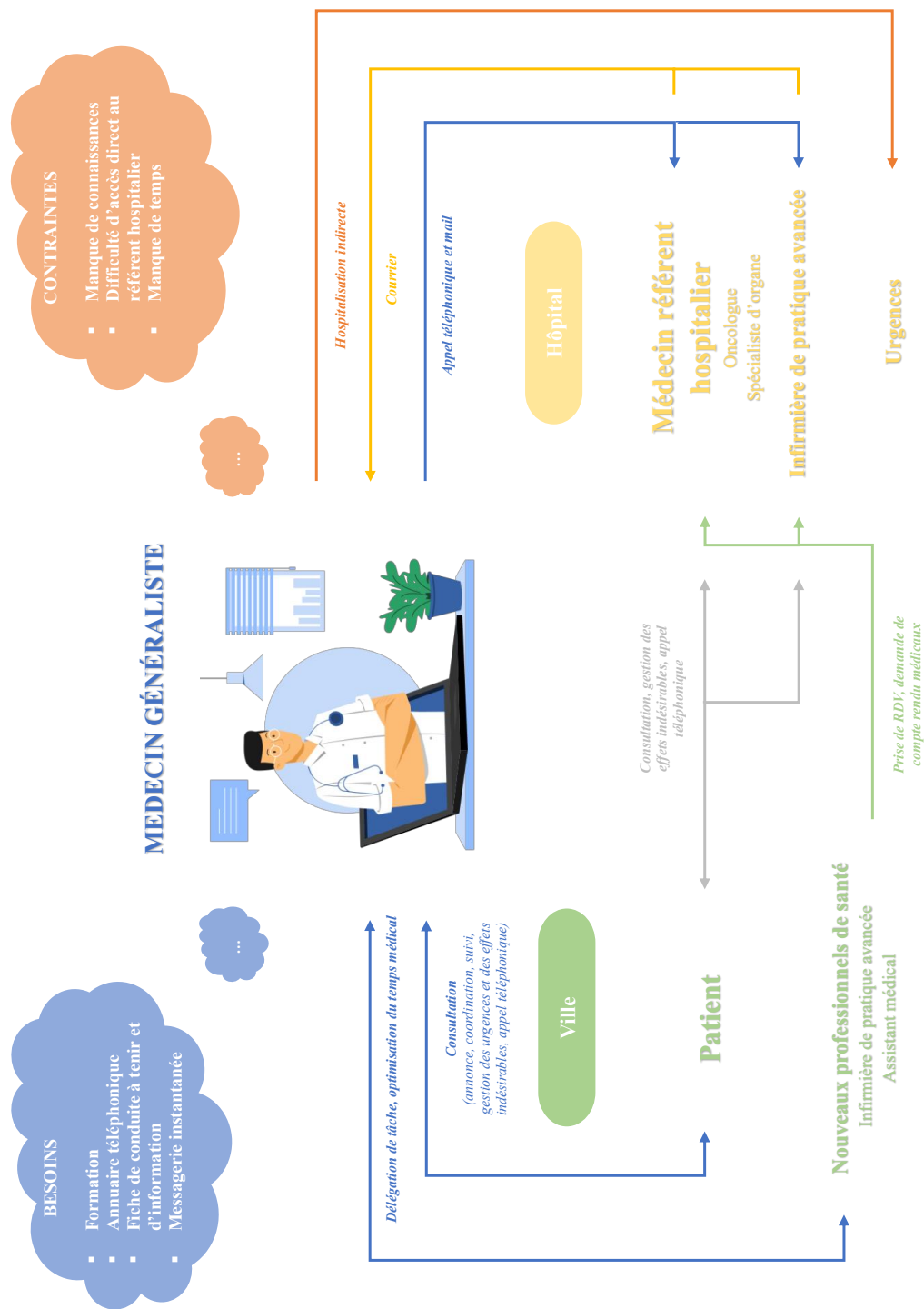
Dans notre étude, les médecins interrogés étaient plutôt satisfaits du lien que les patients pouvaient avoir avec les IPA notamment et de leur facilité d'accès également.

Un travail de collaboration avec les assistants médicaux est également proposé, permettant d'optimiser le temps de présence médicale, et la délégation de tâches comme la prise de rendez-vous par exemple.

Ces nouveaux métiers permettent de gagner du temps pour les médecins généralistes comme pour les médecins référents hospitaliers. L'accès téléphonique semble plus facile notamment par les patients qui sont des réels acteurs de leur santé à ce jour.

V. Modèle explicatif

Figure 4 : Modèle explicatif



VI. Forces et limites

Dans les limites de l'étude on retrouve la localisation du recrutement des participants qui n'a été réalisé que dans le Loiret. Malgré des modes de recrutement multiples, les médecins étaient peu enclins à participer à un entretien qui peut prendre du temps dans un planning déjà chargé. L'investigateur était novice dans les études qualitatives.

Dans les forces de cette étude on retrouve un mode de recrutement multiple par effet boule de neige mais aussi via la CPTS, par téléphone, sur le réseau social Facebook. Ayant fait un stage en hospitalisation à domicile (HAD) et travaillant en remplacement à l'HAD il était plus facile de trouver des médecins ayant des patients sous immunothérapie. Même si l'étude n'a été réalisée que dans le Loiret, les médecins interrogés venaient de plusieurs villes du Loiret et pouvaient collaborer avec différents hôpitaux parfois dans d'autres départements ou régions.

Aucune étude qualitative n'avait encore été réalisée sur le point de vue des médecins généralistes à propos de l'immunothérapie anti-cancéreuse lors du choix de réalisation de cette étude.

Conclusion

Les médecins généralistes assurent le suivi des pathologies chroniques d'un patient sous immunothérapie anti-cancéreuse de la même manière que pour un patient ne recevant pas de traitement par immunothérapie anti-cancéreuse. Ils pensent avoir surtout un rôle dans le premier recours même si les patients contactent directement les services hospitaliers dans la majorité des cas. Ils évoquent notamment le développement de nouveaux acteurs de santé comme les infirmiers de pratique avancée, facilitant l'accès au référent et leur permettant de gagner du temps au quotidien.

A l'instar d'autres régions, il serait intéressant dans le Loiret de développer une plateforme d'accès en ligne, pour favoriser les échanges instantanés entre les oncologues/spécialistes d'organes et les médecins généralistes et contribuer à optimiser la prise en charge du patient. L'accès à l'hospitalisation d'un patient présentant une complications aiguë demeure fastidieux et impose malheureusement régulièrement un passage par les urgences de la structure hospitalière.

Les médecins généralistes, souhaiteraient se former sur les bases de l'immunothérapie anti-cancéreuse en rencontrant notamment les médecins référents des hôpitaux aux alentours ainsi qu'en assistant à des formations dédiées.

Il semble important de développer et de diffuser les outils d'information en ligne très peu connus par les médecins généralistes mais qui semblent indispensables au quotidien pour apporter les ressources manquantes.

Il serait intéressant d'étendre l'étude à toute la France pour voir s'il y a des différences en fonction des régions et des centres de référence.

Il pourrait également être intéressant de recueillir le point de vue des patients sous immunothérapie anti-cancéreuse concernant le rôle de leur médecin traitant dans leur prise en charge.

Enfin, il pourrait être intéressant de croiser le point de vue des médecins généralistes sur le suivi des patients sous immunothérapie anti-cancéreuse à celui des référents hospitaliers, afin de recueillir des propositions d'amélioration concernant le fonctionnement ville-hôpital.

Références bibliographiques

1. INCA. [En ligne]. 2024. Données globales d'épidémiologie des cancers Disponible: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
2. Institut National du Cancer. Panorama des cancers en France. 2021;1–19.
3. Henin C, Moser M. L'immunothérapie au service de la chimiothérapie, de nouvelles avancées. 2016;
4. Vignot S, Tossen G, Koné M. Chimiothérapie cytotoxique. EMC - Trait médecine AKOS. 2016;19:1–6. DOI: 10.1016/S1634-6939(15)54106-9
5. INCa. Les thérapies ciblées dans le traitement des cancers : Etat des lieux et enjeux. Extr du cours du Pr Véronique Trillet Lenoir. 2016;
6. El Chami C, Meunier-Beillard N, Binquet C, Lepage C, Lejeune C. Targeted therapies and immunotherapy: Positioning in the field of innovation and challenges for the therapeutic decision-making process. Bull Cancer. 2024;955–66. DOI: 10.1016/j.bulcan.2024.06.001
7. Kirilovsky A. Histoire de l'immunothérapie. 2021;28:927–32.
8. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. Iowa Orthop J. United States; 2006;26:154–8.
9. OLD LJ, CLARKE DA, BENACERRAF B. Effect of Bacillus Calmette-Guerin infection on transplanted tumours in the mouse. Nature. England; 1959;184(Suppl:291–2. DOI: 10.1038/184291a0
10. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. Immunology. 2007;121(1):1–14. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x
11. David Fumet J, Ghiringhelli F. L'immunoediting enfin prouvé chez l'homme. Médecine/Sciences. 2019;35(8–9):629–31. DOI: 10.1051/medsci/2019125
12. Gresser I, Bourali C, Lévy JP, Fontaine-Brouty-Boyé D, Thomas MT. Increased survival in mice inoculated with tumor cells and treated with interferon preparations. Proc Natl Acad Sci U S A. 1969;63(1):51–7. DOI: 10.1073/pnas.63.1.51
13. Burnet FM. The concept of immunological surveillance. Prog Exp Tumor Res. Switzerland; 1970;13:1–27. DOI: 10.1159/000386035
14. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol. United States; 2002;3(11):991–8. DOI: 10.1038/ni1102-991
15. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. United States; 2011;331(6024):1565–70. DOI: 10.1126/science.1203486

16. Huang P-W, Chang JW-C. Immune checkpoint inhibitors win the 2018 Nobel Prize. *Biomed J. United States*; 2019;42(5):299–306. DOI: 10.1016/j.bj.2019.09.002
17. Lescaille G, Rochefort J, Macedo R, Le Moignic A, Baillou C, Mateo V, et al. Immunity and head and neck cancers. First part: Immune responses and tumor escape. *Med Buccale Chir Buccale*. 2014;20(3):155–60. DOI: 10.1051/mbcb/2014014
18. Rouvet G, Lambotte O. Toxicité des immunothérapies anti-cancéreuses. 2023;39.
19. KMOCH Aline. Médecins généralistes et immunothérapie anti-tumorale - état des lieux des connaissances et besoins de formation : une étude prospective. Vol. 11 2019.
20. Berthod G. L'immunothérapie en oncologie: -. 2018;71:1051–6.
21. Immuno- LES. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers ; Rapport. 2018;
22. Wolff L, Lambotte O. Effets indésirables des immunothérapies des cancers. 2025;26(23):1–9. DOI: 10.1016/S1634-6939(23)46504-0
23. Vignot S, Rubio M, Bay J. Immunothérapie des cancers. *Trait Médecine Akos*. Elsevier; 2019;22(2):1–6. DOI: 10.1016/S1634-6939(18)86393-1
24. Vuagnat P, Roussy G. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. 2018;5–10.
25. Agence européenne du médicament. RCP OPDIVO. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_fr.pdf
26. Agence européenne du médicament. RCP KEYTRUDA.
27. Agence européenne du médicament. RCP LIBTAYO. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_fr.pdf
28. INCA. Référentiel de bonnes pratiques - Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux - Immunothérapies : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. 2024;
29. Agence européenne du médicament. RCP TECENTRIQ. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_fr.pdf
30. Agence européenne du médicament. RCP BAVENCIO. DOI: 10.2307/j.ctv5j019t.21
31. Agence européenne du médicament. RCP IMFINZI. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_fr.pdf
32. Agence européenne du médicament. RCP YERVOY. DOI: 10.2307/j.ctv5j019t.21
33. Agence européenne du médicament. RCP IMJUDO. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product->

34. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073–126. DOI: 10.1200/JCO.21.01440
35. Baroudjian B, Gounant V, Zalcman G, Lebbé C. Prise en charge des effets indésirables des immunothérapies en oncologie. *Rev des Mal Respir Actual*. Elsevier Masson SAS; 2022;14(2):2S299–305. DOI: 10.1016/S1877-1203(22)00131-8
36. Plan cancer 2003-2007.
37. Plan cancer 2014-2019. Disponible: papers://85259ad2-35a5-40eb-aed8-58d9d85dc63d/Paper/p76
38. Plan cancer 2009-2013. 2013;
39. Institut National du Cancer (INCa). Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 : Des progrès pour tous, de l'espoir pour demain. 2021;
40. Fontaine C. Rôle du Médecin Généraliste dans la prise en charge et l'accompagnement des patients sous chimiothérapie. 2019;
41. Claire S. La place du médecin généraliste dans les annonces de cancer. 2022;
42. Barboni M. Prise en charge en Médecine Générale des patients sous immunothérapies anticancéreuses. 2020;
43. FABRE Laure. Communication ville-hôpital : qu'attendent les médecins généralistes de Midi-Pyrénées. 2014.
44. Sailliol M. Étude des relations entre les médecins généralistes de la région de Pau et le centre hospitalier de rattachement de Pau pour améliorer la prise en charge mutualisée des patients To cite this version : HAL Id : dumas-01080525 Directeur de thèse Docteur Isa. 2014;
45. Lemaire N. Évaluation Qualitative De La Relation Ville-Hôpital Du Point De Vue Des Généralistes : Données Explicatives Et Ressenti Face Aux Difficultés De Communication. 2016;
46. Hospices Civils de Lyon. [En ligne]. ImmuCare : gestion des toxicités liées aux immunothérapies Disponible: <https://www.chu-lyon.fr/immucare-gestion-des-toxicites-liees-aux-immunotherapies>
47. OncoCentre. [En ligne]. Dossier Communicant en Cancérologie
48. Geneletti L, Chanoine S, Lugosi M, Bouillet L, Bedouch P, Deroux A. Impact de la communication hôpital-ville basée sur l'élaboration pluriprofessionnelle et collaborative de la lettre de liaison sur la continuité de la prise en charge médicamenteuse des patients. *La Rev Médecine Interne*. 2018;39:A204–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.10.196>

49. Pulsy.fr. [En ligne]. Parceo
50. ONCO AURA. [En ligne]. Cancer et immunothérapie
51. IGR. Immunothérapie : lettre type médecin traitant.
52. Légifrance. [En ligne]. Arrêté du 18 juillet 2018 fixant les listes permettant l'exercice infirmier en pratique avancée en application de l'article R. 4301-3 du code de santé publique

Annexes

Annexe 1

Document d'information et de consentement

Intitulé de la structure

Département universitaire de médecine générale de Tours

NOTE D'INFORMATION

Coordinateur de la recherche

Dr LEMONNIER Jean-Yves

Investigateur

Madame, Monsieur,

Vous êtes invité (e) à participer à une étude menée par Fabien Beaumont. Si vous décidez d'y participer, vous serez invité(e) à signer au préalable un formulaire de consentement. Votre signature attestera que vous avez accepté de participer.

Vous conserverez une copie de ce formulaire.

1. Procédure de l'étude

Vous vous entretiendrez avec Mr BEAUMONT Fabien pour un entretien individuel. Celui-ci vise à étudier le suivi des patients sous immunothérapie anti-cancéreuse par le médecin généraliste.

2. Risque potentiel de l'étude

L'étude ne présente aucun risque. Vous pouvez mettre fin à l'entretien à tout moment.

3. Participation à l'étude

Votre participation est entièrement volontaire.

4. Rémunération et indemnisation

La participation à cette étude ne prévoit pas de rémunération ni d'indemnisation.

5. Informations complémentaires

Vous pourrez obtenir toutes les informations que vous jugerez utiles auprès de Mr BEAUMONT Fabien par mail

A l'issue de cette étude, si vous le souhaitez, les résultats obtenus vous seront communiqués.

6. Confidentialité et utilisation des données ou personnelles

Vos données personnelles feront l'objet d'un traitement, afin de pouvoir les inclure dans l'analyse des résultats de la recherche. Ces données seront anonymes et leur identification codées.

Annexe 2

Fiche de consentement

Je soussigné :

accepte de participer en tant que volontaire et anonyme à une étude sur le suivi des patients sous immunothérapie anti-cancéreuse par le médecin généraliste.

Je peux décider de me retirer de l'étude à tout moment. Si tel est le cas j'en informerai immédiatement l'investigateur.

J'accepte que l'entretien soit enregistré de manière auditive pour analyse des données à posteriori.

J'ai été informé (e) que les données collectées restent confidentielles et seront seulement accessibles à l'équipe de recherche.

Le caractère confidentiel et anonyme de ces données sera assuré par la codification des données et les enregistrements audio seront conservés en lieu sûr et sous clé durant une période de 12 mois avant destruction.

Cette étude n'a aucun intérêt financier et n'est sponsorisée par aucun laboratoire pharmaceutique.

Fait à

Le

Signature participant :

Signature investigateur :

Annexe 3

Entretien semi-dirigé :

1) Pourriez-vous me raconter votre dernière consultation avec un patient traité par immunothérapie anticancéreuse ?

- Indications de l'immunothérapie (diverses et variées)
- Place dans la prise en charge des cancers aujourd'hui

2) Quelle place pensez-vous avoir dans le suivi des patients sous immunothérapie anticancéreuse ?

- Gestion des EI
- Suivi psychologique
- Rôle administratif (ALD, arrêt de travail)

3) Avez-vous déjà été confronté à des effets indésirables pendant un traitement par immunothérapie ? Si oui, comment avez-vous géré la situation ?

- Quel type d'EI
- Distinction entre EI lié à l'immunothérapie et autre cause possible
- Difficulté dans la prise en charge ? méconnaissance ?

4) A l'heure actuellement comment collaborez-vous avec l'oncologue référent dans le suivi des patients sous ICI ?

- Communication ; échange sur le patient
- Rôle dans la prise en charge

5) Quelles pourraient-être les pistes d'amélioration dans la prise en charge d'un patient sous ICI ?

- Plateforme de formation continu
- Référentiel de prise en charge

6) Comment souhaiteriez-vous favoriser les échanges avec le référent hospitalier ?

- Plateforme d'avis en ligne et numéro d'astreinte joignable

Annexe 4

Fiche de renseignement participant

Nom	
Prénom	
Sexe	
Age	
Année d'installation	
Lieu d'installation (milieu rural, urbain ou semi rural)	
Mode d'exercice (seul, groupe, maison de santé pluridisciplinaire)	
Formation en oncologie (oui/non)	
Maitre de stage universitaire (oui/non)	

Vu, le Directeur de Thèse

Dr Jean-Yves LEMONNIER

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'JY Lemonnier', written over a large, loopy blue oval that serves as a background for the signature.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

BEAUMONT Fabien

76 pages – 5 tableaux – 4 figures – 4 annexes

Résumé :

La place de l'immunothérapie anti-cancéreuse parmi les traitements médicaux spécifiques du cancer ne cesse d'augmenter. De par son rôle pivot dans la prise en charge globale d'un patient, le médecin généraliste occupe une place prépondérante dans le suivi et dans la surveillance de ces patients sous immunothérapie anti-cancéreuse. L'objectif était d'explorer le point de vue des médecins généralistes dans le cadre du suivi d'un patient traité par une immunothérapie anti-cancéreuse en ambulatoire. Une étude qualitative a été réalisée par le biais d'entretiens semi-dirigés auprès de médecins généralistes du Loiret. Le recrutement a été fait par effet boule de neige. L'analyse ouverte, axiale et sélective a été réalisée selon les principes de la théorisation ancrée avec triangulation des données. Neuf entretiens ont été réalisés d'avril à août 2025. Les médecins généralistes évoquaient avant tout un manque de connaissances sur l'immunothérapie anti-cancéreuse les obligeant à systématiquement prendre contact avec le référent pour la prise de décisions importantes. L'étude de la collaboration ville-hôpital met en évidence certains dysfonctionnements, dont la difficulté d'accès au référent hospitalier et la mise en place d'une hospitalisation directe du patient. Le manque de connaissances des médecins généralistes sur l'immunothérapie anti-cancéreuse est évoqué dans plusieurs travaux de thèses. De nombreuses ressources sur l'immunothérapie anti-cancéreuse ont été développées et sont accessibles directement sur internet. La relation ville-hôpital est au cœur des préoccupations actuelles. Plusieurs régions ont déjà développé des réseaux en ligne pour favoriser les échanges. De nouveaux métiers font leur apparition pour la prise en charge des patients sous immunothérapie anti-cancéreuse comme les infirmiers de pratique avancée. Il est important que le médecin généraliste développe ses connaissances sur l'immunothérapie anti-cancéreuse par le biais de formation adaptée. L'accès direct aux médecins référents hospitaliers doit encore être amélioré notamment dans le Loiret pour optimiser la prise en charge du patient.

Mots clés : immunothérapie anticancéreuse, médecin généraliste, communication hôpital-ville

Jury :

Président du Jury :	Professeur Claude LINASSIER
Directeur de thèse :	<u>Docteur Jean-Yves LEMONNIER</u>
Membres du Jury :	Docteur Mathilde CANCEL
	Docteur Lisa HOMERIN

Date de soutenance : 12 décembre 2025