

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2022**

THESE 2022 / TOU3 / 2116

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

LAVIALLE CLARA

**LES EFFETS INDESIRABLES DES INHIBITEURS DE CHECKPOINTS
IMMUNITAIRES EN ONCOLOGIE – PERCEPTION ET ROLE DES
PROFESSIONNELS DE SANTE DE VILLE.**

Date de soutenance : 07 décembre 2022

Directeur de thèse : COLACIOS Céline

JURY

Président : SEGUI Bruno
1er assesseur : MAZIERES Julien
2ème assesseur : RUZE Angélique
3ème assesseur : COLACIOS Céline



PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A.	Pharmacie Galénique
(*)	Pharmacognosie
Mme VANSTEELANDT M.	Mathématiques
Mme WHITE-KONING M. (*)	

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme LARGEAUD L	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
------------------	----------------------

Remerciements

Merci à ma directrice de thèse, Madame Céline Colacios, d'avoir accepté d'encadrer ce travail avec enthousiasme et de m'avoir accompagnée et soutenue tout du long. Je tiens également à témoigner toute ma reconnaissance pour votre disponibilité, et pour le temps que vous avez dédié à ce travail.

Merci au président et aux membres du jury, Professeur Bruno Ségui, Professeur Julien Mazières, Madame Angélique Ruze, d'avoir répondu présents à ma soutenance, et de faire l'honneur d'apporter votre expertise en oncologie et immunotoxicités, que cela soit d'un point de vue de la recherche, de la pratique clinique, et de l'industrie pharmaceutique.

Merci aux professionnels de santé répondants, médecins généralistes et pharmaciens d'officine, d'avoir contribué, par leur temps et leur sincérité à ce travail. En ce sens, je remercie également les conseils départementaux de l'ordre ayant accepté de diffuser le questionnaire.

Merci à Angélique pour ta bienveillance, je porte une attention particulière à Bristol-Myers-Squibb pour m'avoir permis de m'épanouir en immuno-oncologie.

Merci à ma famille, pour leur soutien inconditionnel,

A ma mère, merci d'avoir été et d'être toujours là, présente, compréhensive, encourageante et de me communiquer ta fierté comme une force motrice. Merci, de t'être occupée de lever tout frein à la réussite de mes études, et d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

A mon frère, merci de m'avoir, en bonne connaissance, soutenu, encouragé, écouté, compris, tout en veillant à mon bien-être.

A Gaëtan, merci de ton soutien, de partager mon quotidien et de le rendre épanouissant.

Merci à famille plus largement, mes grands-parents, Emma, et tous celles et ceux qui m'ont soutenue et accompagnée durant ces années.

Merci à mes amis, d'avoir fait de mes études ce qu'elles ont été, et d'être toujours à mes côtés.

Marine, merci pour tous nos moments, nos précieux souvenirs, ton soutien à tout niveau.

Jordan, depuis le lycée aux années pharmacie, merci d'être l'ami que tu es.

Pauline, Oumayna, de la série F à TBS, merci pour le soutien et l'amitié que vous me portez.

Manon, Clément, merci pour votre bienveillance et votre soutien.

Plus largement, je remercie tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réussite de mes études.

Je dédie ce travail,

A mon père

Liste des figures

Figure 1: Cycle de l'immunité du Cancer.....	14
Figure 2: La théorie des trois E de l'immunosurveillance	15
Figure 3: Voies inhibitrices des lymphocytes : CTLA-4/B7 et PD-1/PD-L1.....	17
Figure 4: Recommandation de l'ESMO concernant la prise en charge du CBNPC-NSCC en l'absence de mutations oncogéniques ciblables.	24
Figure 5: Courbe de Kaplan-Meier de la Survie globale comparant l'association nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab, et ipilimumab en monothérapie	25
Figure 6: Estimation de la courbe de Kaplan-Meier de survie globale à 5 ans après un traitement par pembrolizumab en comparaison à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un CBNPCm avec une expression tumorale PD-L1 \geq 50%	26
Figure 7. Libération d'antigènes tumoraux et d'antigènes du soi lors de la réponse anti-tumorale immunitaire	29
Figure 8: Spectre des effets indésirables des inhibiteurs de checkpoint.	29
Figure 9: Incidence des EI endocriniens selon le type d'inhibiteurs de checkpoint immunitaires.	36
Figure 10: Relation entre la sévérité et l'incidence des effets indésirables immunologiques	45
Figure 11: Spectre des principaux effets indésirables en fonction du type d'inhibiteur de checkpoint	46
Figure 12: Cinétique et sévérité des principaux effets indésirables immunologiques lors d'un traitement par ipilimumab (a) nivolumab en monothérapie (b) ou un traitement par combinaison de nivolumab + ipilimumab. (c)	47
Figure 13: Délai médian d'apparition des effets indésirables immunologiques tout grade, et grade 3 ou plus, sous anti-PD-1 selon la localisation des atteintes.	48
Figure 14: Fréquence et cinétique des EI induits par nivolumab	48
Figure 15: Délais d'apparition des toxicités immunologiques lors d'un traitement en combinaison et d'un traitement par monothérapie	49
Figure 16: Fréquence et cinétique des EI induits par une combinaison nivolumab + ipilimumab.....	49
Figure 17: Principe de traitement des effets indésirables immunologiques des inhibiteurs de checkpoint.	52
Figure 18. Approche multidisciplinaire de la gestion des toxicités immunologiques des inhibiteurs de checkpoint.	59
Figure 19: Couverture de la carte d'alerte patient pour Opdivo (nivolumab)	62
Figure 20: Répartition des répondants selon la profession exercée. (n=75)	71
Figure 21: Répartition des professionnels de santé répondants selon la zone d'exercice. (n=75)	72
Figure 22: Répartition des régions d'exercice des professionnels de santé répondants (73 répondants)	72
Figure 23: Répartition de l'ancienneté d'exercice des professionnels de santé répondants (n=75)	73
Figure 24: Répartition des professionnels répondants selon la réalisation ou non d'une formation en oncologie au cours des 5 dernières années. (n=75).....	73

Figure 25: Fréquence d'accès des médecins généralistes répondants au compte rendu de RCP (n=49) DCC (n=50) et PPS (n=49).....	75
Figure 26: Fréquence d'accès des pharmaciens d'officine au dossier pharmaceutique (n=25).	76
Figure 27: Fréquence d'information des professionnels de santé répondants vis à vis des effets indésirables attendus (n=73).....	76
Figure 28: Répartition des professionnels de santé répondants selon le nombre de patients au sein de leur patientèle traités par inhibiteurs de checkpoint.	77
Figure 29: Présentation de la carte d'alerte patient (n=35).....	78
Figure 30: Expérience vis-à-vis de la gestion des effets indésirables immunologiques. (n=35).....	78
Figure 31: Familiarité avec les différentes molécules d'inhibiteurs de checkpoint par les professionnels de santé de ville. (n=75).....	79
Figure 32: Connaissance des effets indésirables immunologiques selon les organes affectés. (n=75 pour les effets indésirables dermatologiques et gastro-entérologiques, n=71 pour les autres catégories)	81
Figure 33: Connaissance du principe de prise en charge (corticoïdes +/- suspension ou arrêt de traitement selon le grade de toxicité). (n=75)	82
Figure 34: Connaissance de l'existence d'une cinétique d'apparition des toxicités variables parfois même après l'arrêt du traitement. (n=75)	82
Figure 35: Echelle de perception du rôle de 1 à 10.....	83
Figure 36: Répartition des scores attribuées pour la perception du rôle des professionnels de santé de ville en termes de vigilance/surveillance. (n=75)	84
Figure 37: Répartition des notes attribuées pour la perception du rôle des professionnels de santé de ville en termes de prise en charge des effets indésirables immunologiques. (n=75).....	84
Figure 38: Perception des difficultés rencontrées pour l'identification d'une potentielle toxicité et dans la conduite à tenir en lien avec les équipes oncologiques (n=75)	88
Figure 39: Souhait d'information des professionnels de santé de ville concernant les effets indésirables attendus (A) et la gestion spécifique des toxicités immunologiques (B) (n=75)	89

Liste des tableaux

Tableau 1: Liste des indications en 2022 des anti-PD-1 nivolumab et pembrolizumab en monothérapie.....	20
Tableau 2: Indications de nivolumab en association à ipilimumab en 2022	21
Tableau 3: Indications des inhibiteurs de checkpoint en association à d'autres molécules en 2022.	23
Tableau 4: Principales données d'efficacité de pembrolizumab (PD-L1 \geq 50%) selon la KEYNOTE 024 (CBNPC métastatique)	27
Tableau 5: Grades des toxicités cutanées, prurit et rash selon le CTCAE v5.0.....	31
Tableau 6: Grades des toxicités gastro-entérologiques de type colites et diarrhées selon le CTCAE v5.....	32
Tableau 7: Grades des toxicités hépatiques (hépatites) selon le CTCAE v5	33
Tableau 8: Grades des toxicités pulmonaires (pneumopathies) selon le CTCAE v5.	35
Tableau 9: Grades des toxicités endocriniennes selon le CTCAE v5	38
Tableau 10: Grades des toxicités rénales selon le CTCAE v5.	40
Tableau 11: Grades des toxicités cardiovasculaires de type myocardites selon le CTCAE v5.....	41
Tableau 12: Prise en charge des effets indésirables immunologiques cutanés selon le grade de toxicités	52
Tableau 13: Prise en charge des effets indésirables immunologiques gastro-entérologiques selon le grade de toxicités	53
Tableau 14: Prise en charge des effets indésirables immunologiques pulmonaires selon le grade de toxicité. .	54
Tableau 15: Prise en charge des effets indésirables immunologiques de type néphrite selon le grade de toxicités.	56
Tableau 16: Prise en charge des effets indésirables immunologiques hépatiques selon le grade de toxicités. ..	57
Tableau 17: Prise en charge des effets indésirables immunologiques de type arthralgie selon le grade de toxicité.....	58
Tableau 18: MARR des inhibiteurs de checkpoint immunitaire.....	61
Tableau 19: Conditions de prescription des différents inhibiteurs de checkpoints.....	63
Tableau 20: Familiarité avec au moins une molécule selon l'accès aux dossier de suivi des patients.	80
Tableau 21: Comparaison de la perception du rôle dans la vigilance et dans la prise en charge des effets indésirables immunologiques (n=75)	84
Tableau 22: Perception du rôle des pharmaciens concernant la vigilance et la prise en charge des effets indésirables immunologiques. (n= 25)	86
Tableau 23: Perception du rôle des médecins généralistes dans la vigilance et dans la prise en charge des EII selon les caractéristiques générales.....	86
Tableau 24: Perception du rôle des médecins généralistes dans la vigilance et la prise en charge des EII selon l'accès au DCC et au PSS. (n=50).....	87

Liste des abréviations

ACPA : Anticorps anti-protéine citrullinée
ACTH: Adreno cortico trophic hormone
ADCC: Antibody-dependent cell cytotoxicity
ADCP: Antibody-dependent cellular phagocytosis
Ag : Antigène
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALAT : Alanine aminotransférase
ALK: Anaplastic lymphoma kinase
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ASAT : Aspartate aminotransférase
ASCO: American Society of Clinical Oncology
ATU: Autorisation temporaire d'utilisation
AVQ : Activités de la vie quotidienne
BPCO: Bronchopneumopathie chronique obstructive
CBNPC: Cancer bronchique non à petite cellules
CCR : Carcinome à cellules rénales
CE: Cancer de l'endomètre
CEO : Carcinome épidermoïde de l'œsophage
CEPS : Comité économique des produits de santé
CETC : Carcinome épidermoïde de la tête et du cou
CHC: Carcinome hépatocellulaire
CK : Créatine kinase
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CMP: Comprehensive metabolic panel
COP : Pneumopathie organisée cryptogénique
CPA: Cellules présentatrices d'antigènes
CPS: Combined Positive Score
CRC : Cancer colorectal
CRP : C-reactive protein
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events

CTL : lymphocytes T cytotoxiques
CTLA-4 : Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
cTn : Troponines cardiaques
DAD : Dommages alvéolaire diffus
DAMPs : Damage-associated molecular patterns
DCs : Cellules dendritiques
DCC : Dossier communicant en cancérologie
dMMR : déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN
ECG : Electrocardiogramme
EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor
EII: Effets indésirables immunologiques
ESMO : European Society for Medical Oncology
FIT : Société Française d'immunothérapie du cancer
fT4: Thyroxine libre
GBS : Syndrome de Guillain Barre
HAS : Haute autorité de Santé
HER-2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
ICI: Inhibiteur de checkpoint immunitaire
INCa : Institut national du cancer
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
IRA : Insuffisance rénale aigue
IV: Intra-veineux
LB : Lymphocytes B
LEEM: Les entreprises du médicament
LHc : Lymphome de hodgkin classique
LNS : Limite normale supérieure
LT : Lymphocytes T
MARR : mesures additionnelles de réduction du risque
mOS: Median overall survival
mPFS : Median progression-free survival
MPM : Mésothéliome pleural malin
MSI-H: Instabilité microsatellitaire élevée

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NET: Nécrolyses épidermiques toxiques

NFS : Numération formule sanguine

NK : Natural killer

OR : Odds ratio

ORR : Objective response rate

OTC : Over-the-counter

PD-1 : Programmed cell death protein 1

PD-L1: Programmed death-ligand 1

PGR : Plan de gestion de risque

PPS : Programme personnalisé de soin

RCP : Résumé caractéristique produit

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

SITC: Society for immunotherapy of Cancer

TCR : T cell receptor

TILs : Tumors infiltrating lymphocytes

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

Treg : Lymphocytes T régulateurs

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VLN: Valeur limite normale

Table des matières

Remerciements	3
Liste des figures	4
Liste des tableaux.....	6
Liste des abréviations.....	8
Introduction	12
I. Les immunothérapies en oncologie	13
A. Immunité et cancer	13
1. L'implication du système immunitaire dans le contrôle tumoral	13
2. L'échappement tumoral à l'immuno-surveillance	16
B. L'ère des immunothérapies spécifiques anti-cancéreuses	18
1. De nombreuses indications pour les ICI	18
2. Une augmentation du nombre de patients traités par immunothérapies	23
3. Efficacité des inhibiteurs de checkpoints dans le traitement des cancers.....	25
II. Effets indésirables immunologiques liés aux inhibiteurs de checkpoint immunitaires	28
A. Auto-immunité induite par les ICI	28
B. Spectre des effets indésirables et symptomatologie	30
1. Effets indésirables immunologiques cutanés.....	30
2. Effets indésirables immunologiques gastro-intestinaux	31
3. Les pneumopathies d'origine immunologiques	34
4. Endocrinopathies d'origine immunologique	36
5. Autres effets indésirables immunologiques.....	39
C. Incidence des effets indésirables immunologiques (EII)	45
1. Incidence générale : tout grade confondu	45
2. Spectre des EII selon le type d'ICI.....	46
3. Sévérité selon le type d'inhibiteur de checkpoint.....	46
D. Cinétique d'apparition des effets indésirables immunologiques.....	47
1. Cinétique d'apparition.....	47
2. Délai médian d'apparition des effets indésirables liés aux anti-PD-1/PD-L1	48
3. Délai médian d'apparition des EII en combinaison	49
E. Prise en charge des EII	50
1. Recommandations à l'initiation du traitement par ICI.....	50
2. Importance d'une identification précoce.....	50
3. Prise en charge thérapeutique	51
III. Acteurs et outils à disposition dans la gestion des effets indésirables immunologiques	59

A.	Une approche multidisciplinaire	59
B.	Mesures mises en place par les industries pharmaceutiques.....	60
1.	La communication « produit » encadrée par la charte de l'information promotionnelle	60
2.	Mesures additionnelles de gestion du risque	61
C.	Les équipes oncologiques dans le parcours de soin des patients	63
1.	Les prescripteurs d'ICI	63
2.	Une place centrale dans la prévention des EII	64
3.	Le dossier communicant en cancérologie (DCC)	65
4.	L'éducation des patients	65
D.	La place des acteurs de santé en ville dans la gestion des EII.....	66
1.	Le lien ville-hôpital dans la prise en charge des patients atteints de cancers	66
2.	Importance des acteurs de santé en ville dans les gestions des toxicités liées au ICI	67
IV.	Perception et rôle des professionnels de santé de ville (pharmaciens, médecins) concernant les EII des ICI	69
A.	Contexte et objectif de l'étude.....	69
B.	Méthodologie	69
1.	Elaboration du questionnaire	69
2.	Diffusion du questionnaire	70
C.	Résultats de l'étude.....	71
1.	Caractéristiques générales des répondants	71
2.	Le suivi des patients atteint de cancers	74
3.	Suivi de la patientèle traitée par ICI	77
4.	Perception des ICI et de la gestion des EII.....	79
5.	Rôle dans la surveillance et la gestion des EII	82
D.	Discussion et limite de l'étude	90
1.	Discussion	90
2.	Limite de l'étude.....	91
V.	Discussion générale et conclusion.....	93
A.	Discussion	93
B.	Conclusion	95
	Titre et résumé en Anglais	113
	Bibliographie.....	95
	Annexes.....	102

Introduction

Avant qu'une tumeur ne soit cliniquement détectable, le système immunitaire est impliqué dans la surveillance et le contrôle tumoral, résultant en un équilibre entre croissance et élimination des cellules tumorales. Cependant, divers mécanismes conduisent à l'échappement de la réponse immunitaire favorisant ainsi la croissance tumorale. L'échappement tumoral au système immunitaire par le biais notamment des voies de contrôle PD-1/PD-L1 et CTLA-4 a conduit au développement des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI). Ainsi, depuis quelques années, les ICI ont révolutionné la prise en charge de nombreux cancers en rétablissant la réponse immunitaire antitumorale. Cependant, en activant les lymphocytes T, les ICI créent un terrain favorable à l'auto-immunité conduisant au développement d'un large spectre d'effets indésirables immunologiques (EII) parfois sévères.

L'identification précoce et la gestion spécifique de ces toxicités immunitaires est une composante inhérente au bon usage de ces immunothérapies. Bien connues dans le secteur hospitalier, un certain nombre de mesures ont été mises en place pour assurer la gestion spécifique de ces EII. Devant un nombre grandissant de patients bénéficiant de ces thérapies, le large panel d'effets indésirables, de diagnostics différentiels, et la nécessité d'une prise en charge précoce et spécifique, ce travail de thèse d'exercice a pour objectif d'apprécier la perception et la place des professionnels de santé de ville, acteurs clés du parcours de soins des patients, dans la surveillance et la gestion des EII.

Il s'agira dans un premier temps, d'introduire le recours à ces thérapies en oncologie, de parcourir le spectre des principaux effets indésirables immunologiques et de décrire leur prise en charge. Dans un second temps, l'implication des différents acteurs et des outils déployés afin d'assurer la bonne gestion des EII seront abordés. Enfin, la perception et le rôle des professionnels de santé de ville dans la gestion des EII seront explorés au moyen d'une étude quantitative réalisée auprès de médecins généralistes et pharmaciens d'officine.

La mise en exergue de l'ensemble de ces informations soulèvera des pistes de réflexions favorables au bon usage des ICI en ville.

I. Les immunothérapies en oncologie

A. Immunité et cancer

1. L'implication du système immunitaire dans le contrôle tumoral

Le système immunitaire est composé de plusieurs types cellulaires de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. Les cellules immunitaires peuvent interagir avec des antigènes reconnus comme « non soi » tel que des pathogènes infectieux mais aussi avec des cellules cancéreuses reconnues comme anormales.

a) Immunité innée et cancer

L'immunité innée, fait intervenir des cellules de la lignée myéloïde, comme les cellules dendritiques, les monocytes/macrophages, les granulocytes, et des cellules de la lignée lymphoïde comme les cellules NK (natural killer) ou les cellules lymphoïdes innées (innate lymphoid cell : ILC). Dans le cancer, les cellules immunitaires innées assurent une réponse immédiate, elles sont capables de détecter les altérations moléculaires des cellules tumorales et la libération de molécules de stress dans le cancer qui sont appelés des damage-associated molecular patterns (DAMPs). La réponse immunitaire innée permet le déclenchement de l'inflammation, l'initiation de la réponse adaptative et une réponse effectrice immédiate avec la phagocytose par les macrophages et la cytotoxicité par les NK. De plus grâce à l'expression de récepteurs aux fragments Fc des anticorps, les cellules de l'immunité innée peuvent induire les phénomènes d'antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP) et d'antibody-dependent cell cytotoxicity (ADCC) (1).

Le lien entre la réponse immunitaire innée et adaptative peut être illustrée par le rôle des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Les cellules dendritiques (DCs), étant des cellules présentatrices d'antigène professionnelles, peuvent, après avoir internalisé les antigènes tumoraux sur le site tumoral, migrer vers les ganglions lymphatiques drainant la tumeur afin de présenter les antigènes aux lymphocytes T (LT), et conduire à une réponse immunitaire adaptative (Figure 1) (1) (2).

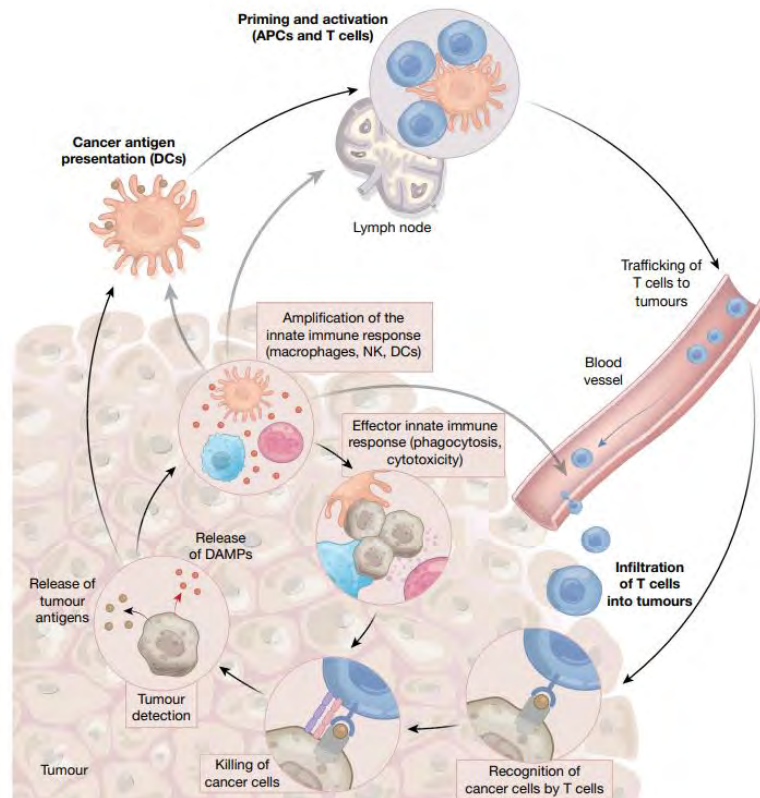


Figure 1: Cycle de l'immunité du Cancer. (1)

b) Immunité adaptative et cancer

La réponse immune adaptative anti-cancéreuse est très spécifique et permet d'obtenir une mémoire immunitaire. Elle est assurée par les LT CD8 cytotoxiques (CTL), les LT CD4 helpers (TH) et les lymphocytes B (LB) qui peuvent se différencier en plasmocytes et sécréter des anticorps.

Les Lymphocytes T CD4+ reconnaissent via le TCR les peptides issus d'antigènes tumoraux présentés par les molécules de CMH de classe II (CMH-II) des CPA (3). Cette reconnaissance entraîne une activation (en présence de signal de co-stimulation) et une différenciation des LT devenant alors spécifiques des antigènes tumoraux. Plusieurs sous populations de lymphocytes T CD4+ sont décrits selon les cytokines sécrétées et leurs fonctions. Les Lymphocytes T CD4+ Th1 conduisent, par la libération d'IFN γ , à une action anti-tumorale : inhibition de l'angiogénèse, induction de la sénescence des cellules tumorales et activation des fonctions cytotoxiques des cellules immunitaires. A contrario, les LT CD4+ Th2 et Th17 sembleraient favoriser la croissance tumorale (3).

L'infiltration de lymphocytes Th1 et de T CD8+ dans les tissus tumoraux (Tumor infiltrating lymphocytes : TILs) semble être corrélée à un meilleur pronostic et une survie à long terme dans le cas des tumeurs solides (4) (5). En effet, les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, ont la capacité de reconnaissance des cellules tumorales directement par le biais du CMH de classe I (3). Par ailleurs, la lyse des cellules tumorales par les LT, favorise de nouveau la réponse immunitaire par le relargage d'antigènes tumoraux (Figure 1).

c) Rôle anti-tumoral et pro-tumoral du système immunitaire

Si la réponse immunitaire contribue normalement à un contrôle tumoral (rôle anti-tumoral), le système immunitaire joue également un rôle dans la croissance tumorale (rôle pro-tumoral) (6). En outre, les cellules tumorales, ont la capacité à se diversifier en des populations cellulaires hétérogènes sous l'influence de divers mécanismes. Le système immunitaire peut induire une pression de sélection de cellules tumorales résistantes à l'élimination par les LT. C'est un mécanisme d'immunoéchappement. Ce concept est appelé « l'immuno-édition » et consiste en trois étapes : élimination, équilibre, échappement (6) (Figure 2).

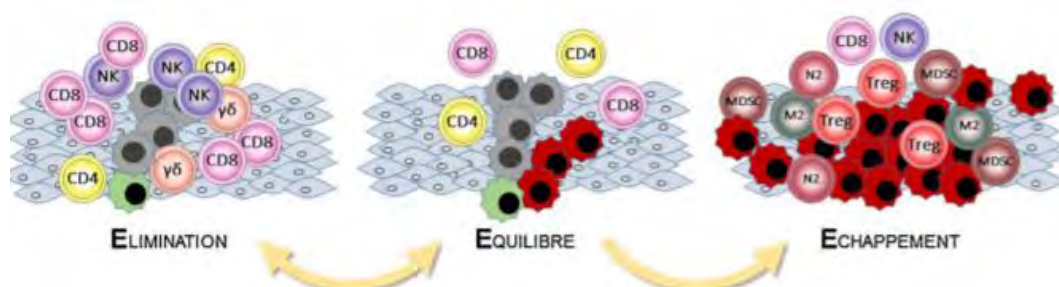


Figure 2: La théorie des trois E de l'immunosurveillance (7)

La phase d'élimination a généralement lieu avant que la tumeur ne devienne cliniquement détectable (7). Lors de la phase d'équilibre, le système immunitaire contrôle mais ne peut entièrement supprimer les cellules tumorales, certaines ayant acquis des mécanismes de résistance (3). Cette phase peut durer des années : la tumeur est maintenue à son site d'origine. Cependant, cet équilibre peut être rompu, déclenchant alors la phase d'échappement, où s'installe une immuno-tolérance à la croissance tumorale. La tumeur devient alors symptomatique et cliniquement détectable.

2. L'échappement tumoral à l'immuno-surveillance

a) *L'immuno-subversion*

Plusieurs mécanismes, dits « d'immuno-subversion », c'est à dire conduisant à l'inhibition des fonctions anti-tumorales du système immunitaire d'une part, et au recrutement de cellules immunosuppressives d'autre part, permettent à la tumeur d'échapper au système immunitaire (3). Ainsi les cellules tumorales peuvent développer des modifications tels que la suppression complète ou partielle des molécules de CMH-I conduisant en l'absence de présentation des antigènes tumoraux, ou encore une résistance à l'apoptose par divers mécanismes. Elles peuvent également créer une action immunosuppressive au sein du micro-environnement tumoral (8). La présence d'un environnement immunosuppresseur a de nombreuses conséquences, dont l'augmentation du nombre de cellules régulatrices telles que les lymphocytes Treg, et l'engagement des signaux co-inhibiteurs des lymphocytes que l'on appelle points de contrôle immunitaire (immune checkpoints) (4).

b) *Point de contrôle immunitaire : la voie CTLA-4*

Les lymphocytes T peuvent exprimer à leur surface deux récepteurs, CTLA-4 et CD28, régulant leur activation au moyen d'une liaison avec les ligands B7.1/B7.2 (aussi appelés CD80/CD86) présents sur les cellules dendritiques (3).

- CTLA-4, est un point de contrôle exprimé par les LT CD4+ et CD8+ lors de leur activation durant la phase de priming (4). C'est une molécule de costimulation négative car la liaison de CTLA-4 à ses ligands conduit à un signal d'inhibition des LT (Figure 3).
- A l'inverse, CD28 est une molécule de costimulation positive car la liaison avec B7.1/B7.2 entraîne un signal d'activation du LT (3). Comme l'affinité de CTLA-4 pour les ligands B7.1/B7.2 est plus grande que celle de CD28, l'expression de CTLA-4 entraîne une inactivation des LT spécifiques de l'antigène tumoral (Figure 3) (4).

Par ailleurs, si les Treg permettent en conditions normales le contrôle de l'auto-immunité et les mécanismes de tolérance, ils occupent un rôle majeur dans l'environnement

tumoral immunosuppresseur. Par le biais de CTLA-4 et d'autres mécanismes, ils inhibent les cellules présentatrices d'antigènes, et inhibent l'activation des lymphocytes T. (8)

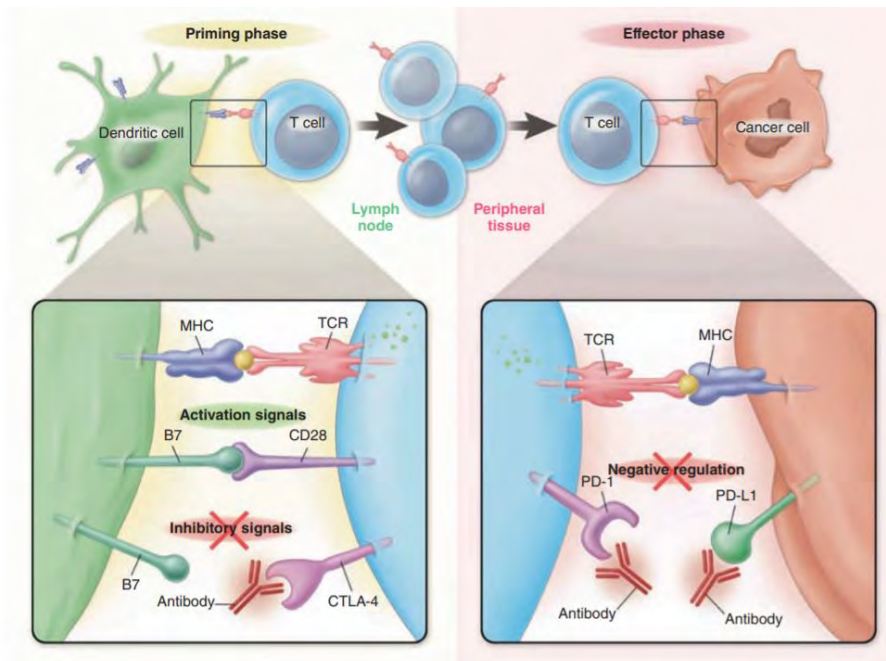


Figure 3: Voies inhibitrices des lymphocytes : CTLA-4/B7 et PD-1/PD-L1 (3)

c) Point de contrôle immunitaire : la voie PD-1/PD-L1

La voie PD-1/PDL-1 implique le récepteur co-inhibiteur PD-1 qui est exprimé majoritairement à la surface des LT activés, lors de la phase effectrice (9) (Figure 3).

PD-1, régulant négativement l'activation des LT, a un rôle bénéfique pour le maintien de la tolérance de soi, mais interfère négativement avec la réponse immunitaire anti-tumorale (3) (9). Ses ligands, PD-L1 (B7-H1/CD274) et PD-L2 (B7-CD/CD273) sont exprimés sur les CPA, des LT activés et dans de nombreux types tissulaires (cœur, foie, poumon, ganglion etc..) caractérisant ainsi ces derniers par une régulation de la réponse immunitaire, à la fois dans les organes lymphoïdes secondaires et dans les tissus exprimant PD-L1/PD-L2. Leur expression dans les tissus tumoraux est variable, certaines tumeurs surexprimant PD-L1 ou PD-L2 (7). Cette expression au niveau des cellules tumorales résulte d'une adaptation au système immunitaire pour échapper à la réponse anti-tumorale ou de mutations oncogéniques (9).

d) Inhibiteurs de checkpoint : restauration de la réponse immunitaire

Dans les tissus tumoraux, l'inhibition des LT par le biais des checkpoints immunitaires persiste de manière chronique. C'est par la levée de cette inhibition, que les nouveaux traitements d'inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) permettent de réactiver les fonctions des lymphocytes T en bloquant leurs co-signaux inhibiteurs. En effet, les ICI sont des anticorps monoclonaux dirigés contre PD-1, PD-L1 ou CTLA-4 : une nouvelle approche permettant de restaurer la réponse immunitaire anti-tumorale (7).

Dans ce contexte, les anti-PD-1, les anti-PD-L1, et anti-CTLA-4 se sont rapidement installés dans la prise en charge des cancers, avec de nombreuses indications en monothérapie ou en association à d'autres thérapies.

B. L'ère des immunothérapies spécifiques anti-cancéreuses

1. De nombreuses indications pour les ICI

a) Anti-CTLA-4 en monothérapie

L'anti-CTLA-4 Yervoy® (ipilimumab) a obtenu en 2011 une autorisation de mise sur le marché pour le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique (10). Par la suite, ipilimumab a obtenu d'autres extensions d'indications, notamment en association avec nivolumab.

b) Anti-PD-1 en monothérapie

Les anti-PD-1 tels que Opdivo® (nivolumab) et Keytruda® (pembrolizumab) ont de nombreuses indications dans de multiples de cancers (tableau 1). Libtayo® (Cemiplimab) est également un anti-PD-1 indiqué dans le carcinome épidermoïde cutané, le carcinome basocellulaire et le CBNPC. (11)

Types de tumeurs	Indications
Mélanome	<p>Nivolumab en monothérapie : traitement adjuvant du mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques, ou métastatique, après une résection complète. En monothérapie (ou en association à l'ipilimumab) dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé</p> <p>Pembrolizumab en monothérapie : mélanome avancé (non résécable ou métastatique), et en adjuvant du mélanome de stade IIB IIC ou III après une résection complète.</p>
Cancer bronchique non à petite cellules (CBNPC)	<p>Nivolumab en monothérapie : CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure</p> <p>Pembrolizumab en monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En première ligne du CBNPC métastatique avec un PD-L1 (TPS) \geq à 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK. - CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS \geq 1 %, après au moins une chimiothérapie antérieure.
Carcinome à cellules rénales (CCR)	<p>Nivolumab en monothérapie : CCR avancé après un traitement antérieur</p> <p>Pembrolizumab en monothérapie : en traitement adjuvant du CCR à risque accru de récurrence post néphrectomie ou après néphrectomie et résection des lésions métastatiques.</p>
Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC)	<p>Nivolumab en monothérapie : CETC, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine</p> <p>Pembrolizumab en monothérapie : CETC récidivant ou métastatique avec un PD-L1 (TPS) \geq 50 %, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine, ou en première ligne en monothérapie (ou en association) avec un PD-L1 (TPS) \geq 1%</p>
Lymphome de hodgkin classique (LHc)	<p>Nivolumab en monothérapie : En rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.</p> <p>Pembrolizumab en monothérapie : patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un LHc en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement.</p>
Carcinome urothélial	<p>Nivolumab en monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. - traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil \geq 1%

	<p>Pembrolizumab en monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine - localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS) ≥ 10
Cancer colorectal (CRC)	<p>Pembrolizumab en monothérapie : en monothérapie chez des patients adultes atteints d'un cancer colorectal MSI-H ou dMMR aux stades suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - traitement de première ligne d'un cancer colorectal métastatique ; - traitement d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique après traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association.
Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)	<p>Nivolumab en monothérapie : carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine</p>
Cancer de l'œsophage/ Jonction oeso-gastrique	<p>Nivolumab en monothérapie : en adjuvant lors d'une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure</p>
Cancer de l'endomètre (MSI-H ou dMMR)	<p>Pembrolizumab en monothérapie : cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu et non éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie</p>

Tableau 1: Liste des indications en 2022 des anti-PD-1 nivolumab et pembrolizumab en monothérapie. (Liste non exhaustive) (12) (13).

c) *Anti-PD-1/Anti-CTLA-4 en association*

L'association d'ICI, notamment d'anti-PD-1 et d'anti CTLA-4, permet une action à la fois sur la phase initiatrice et effectrice de la réponse anti-tumorale (14).

Plusieurs indications de combinaison de ces deux immunothérapies ont été approuvées en Europe, notamment dans le traitement du mélanome, du cancer colorectal et plus récemment, du mésothéliome pleural malin avec une amélioration de la survie globale (15). Dans le traitement du CBNPC métastatique, cette association anti-PD-1/anti-CTLA-4 additionne deux cycles de chimiothérapie en induction afin de renforcer le bénéfice clinique (16) (Tableau 2).

Types de tumeurs	Indications : ipilimumab en association à nivolumab (Anti-CTLA-4 + anti PD-1)
Mélanome	Ipilimumab en association à nivolumab : mélanome avancé (non résecable ou métastatique)
Cancer bronchique non à petite cellules	Ipilimumab en association à nivolumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine : en première ligne du CBNPC métastatique en l'absence de mutation sensibilisante de l'EGFR et de translocation ALK.
Mésothéliome pleural malin (MPM)	Ipilimumab en association à nivolumab : en première ligne du mésothéliome pleural malin non résecable
Carcinome à cellules rénales (CCR)	Nivolumab en association à ipilimumab : En première ligne du CCR avancé de pronostic intermédiaire/défavorable
Cancer colorectal (CRC)	Ipilimumab en association à nivolumab : CRC métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine
Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)	Nivolumab en association à l'ipilimumab, en première ligne , dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$

Tableau 2: Indications de nivolumab en association à ipilimumab en 2022 (liste non exhaustive) (12)(17).

d) Anti-PD-L1 en monothérapie

Tecentriq® (atézolizumab), Imfinzi® (durvalumab), et Bavencio® (avélumab) sont des anti-PD-L1 indiqués dans divers cancers (18)(19). Tecentriq (atézolizumab) est indiqué dans le traitement du carcinome urothélial, du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), du cancer bronchique à petites cellules (CBPC), du cancer du sein, et du carcinome hépatocellulaire (18).

Imfinzi® (atézolizumab) est indiqué dans le CBNPC localement avancé, non opérable, après une chimiothérapie, chez les patients exprimant PD-L1 > 1% . Dans le CBPC à stade étendu, il est indiqué en association à la chimiothérapie en première intention (19).

Bavencio (Avélumab) possède une AMM, en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un carcinome à cellules de merkel métastatique et d'un carcinome urothélial (20).

e) *L'association d'ICI à la chimiothérapie ou à d'autres molécules*

La chimiothérapie en impactant le micro-environnement tumoral peut exercer des effets immunomodulateurs, soit par la libération de molécules par les cellules tumorales mourantes, soit par des effets directs sur le système immunitaire (21). L'effet immunomodulateur induit variant selon le type de chimiothérapie, certaines peuvent conduire, en combinaison avec les ICI, à une amélioration de la réponse immunitaire antitumorale (22). C'est pourquoi, les ICI détiennent également de nombreuses indications en association à d'autres molécules notamment la chimiothérapie, mais aussi avec des inhibiteurs de tyrosine kinase, ou des anti-VEGF (Tableau 3.)

Types de tumeurs	Indications en association à d'autres molécules
Cancer bronchique non à petite cellules	<p>Ipilimumab en association à nivolumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine : en première ligne du CBNPC métastatique en l'absence de mutation sensibilisante de l'EGFR et de translocation ALK</p> <p>Pembrolizumab en association à une chimiothérapie pemetrexed et sels de platine : en première ligne du CBNPC métastatique non-épidermoïde en l'absence de mutation d'EGFR ou de translocation ALK</p> <p>Pembrolizumab en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel : en première ligne du CBNPC métastatique épidermoïde</p> <p>Atezolizumab en association au bevacizumab paclitaxel et carboplatine : en première ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique.</p> <p>Atezolizumab en association au nab-paclitaxel et carboplatine : en première ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique sans mutations EGFR/ALK.</p>
Cancer bronchique à petite cellules (CBPC)	<p>Durvalumab en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, en première intention du CBPC de stade étendu</p> <p>Atezolizumab, en association au carboplatine et à l'étoposide, en première ligne du CBPC de stade étendu</p>
Carcinome à cellules rénales avancé (CCR)	<p>Pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib en première ligne du CCR avancé</p> <p>Nivolumab en association au cabozantinib, en première ligne, du CCR avancé</p> <p>Avelumab en association avec axitinib, en première ligne des patients CCR avancé</p>
Cancer de l'œsophage/ Jonction oeso-gastrique	<p>Pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, en première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques, avec un PD-L1 (CPS) ≥ 10</p>

	<p>Nivolumab en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en première ligne, dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS) ≥ 5. - En première ligne du carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique avec un PD-L1 ≥ 1 %
Cancer du sein triple négatif	<p>Tecentriq, en association au nab-paclitaxel, dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique, avec une expression de PD-L1 ≥ 1 %</p> <p>Pembrolizumab en association à la chimiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En néoadjuvant, (puis après chirurgie en monothérapie) du cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence - dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS) ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique
Cancer du col de l'utérus	<p>Pembrolizumab en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1</p>
Cancer de l'endomètre (CE)	<p>Pembrolizumab en association au lenvatinib, en traitement du cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, en progression pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu et en l'absence d'éligibilité à une chirurgie curative ou à une radiothérapie</p>
Carcinome hépatocellulaire (CHC)	<p>Tecentriq en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement du CHC avancé ou non résécable en l'absence de traitement systémique antérieur.</p>

Tableau 3: Indications des ICI en association à d'autres molécules en 2022 (Liste non exhaustive) (17) (13) (18) (19) (20).

2. Une augmentation du nombre de patients traités par immunothérapies

Avec ces nombreuses indications, au cours des dernières années, le nombre de patients bénéficiant d'un traitement par ICI n'a cessé de croître. Si en 2014, 23 patients ont reçu du nivolumab dans le cadre d'une ATU, avec le développement de plus en plus d'extensions d'indications thérapeutiques, ils étaient 3 986 en 2015, puis 10 649 en 2016 (23).

Depuis, d'autres indications ont vu le jour, augmentant toujours le nombre de patients bénéficiant de ces immunothérapies.

A titre d'exemple, selon les avis de commission de transparence rendus par la HAS, la population cible estimée pour le nivolumab en monothérapie dans le CBNPC épidermoïde et non épidermoïde représenterait entre 8 400 et 10 600 patients chaque année (24)(25). Environ 3200 patients seraient éligibles à recevoir une immunothérapie de seconde ligne dans le traitement du cancer épidermoïde de la tête et du cou (CETC), et entre 5000 et 6100 patients en première ligne du CETC avec une extension d'indication pour le pembrolizumab (26) (27).

Dans le CBNPC métastatique, l'ESMO rapporte que l'introduction d'immunothérapie est l'approche standard pour la plupart des patients nouvellement diagnostiqués (28). Ainsi, les recommandations de première ligne placent les ICI comme le choix de référence dans le CBNPC (Figure 4).

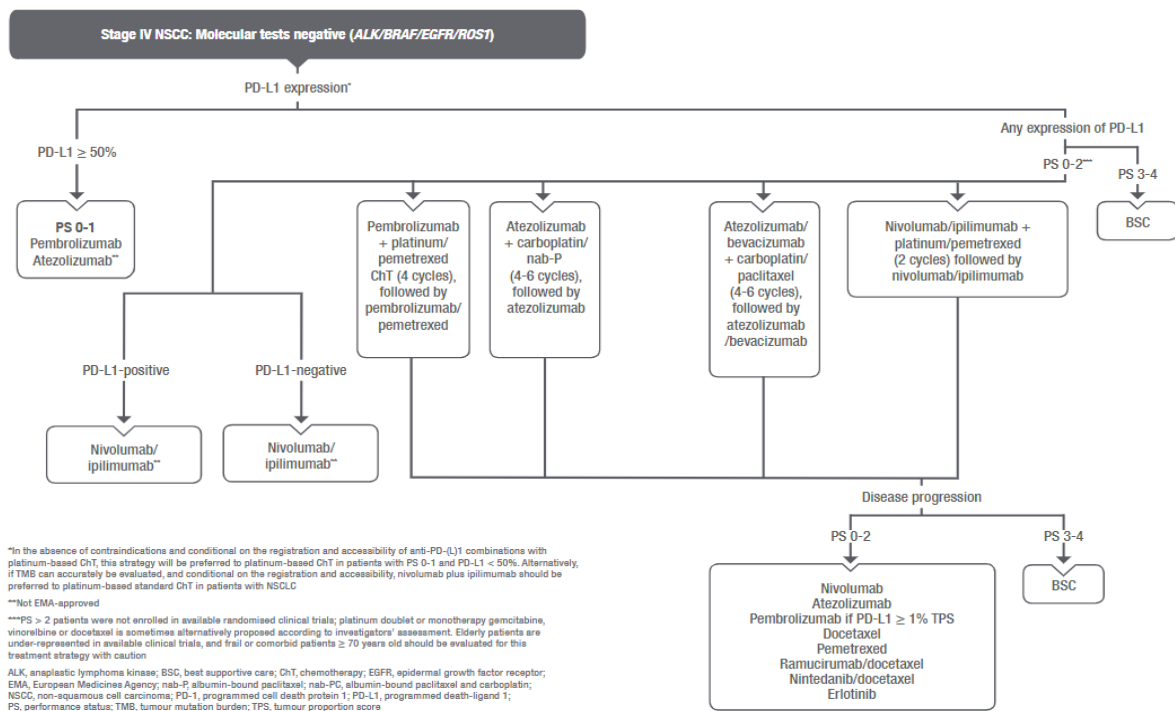


Figure 4: Recommandation de l'ESMO concernant la prise en charge du CBNPC-NSCC en l'absence de mutations oncogéniques ciblées. (28)

Enfin, en France, entre 2019 et 2020, le nombre de patients traités par ICI est passé de 36 315 à 51 684 soit une augmentation de 42 % (29).

3. Efficacité des inhibiteurs de checkpoints dans le traitement des cancers
a) *L'exemple du mélanome – en association*

Les ICI ont modifié la prise en charge de nombreux cancers. L'arrivée sur le marché d'inhibiteurs de checkpoint, notamment ipilimumab, suivi des anti-PD-1, pembrolizumab et nivolumab, a considérablement amélioré la survie des patients atteints de mélanome.

L'association de deux inhibiteurs de checkpoints dans le traitement de première ligne du mélanome avancé BRAF-muté, tel que nivolumab et ipilimumab ont démontré une amélioration de la survie globale (SG), ce, même à long terme. En effet, les résultats à 5 ans de la CHECKMATE-067 rapportent un taux de survie globale à 5 ans de 52% lors d'un traitement d'association nivolumab + ipilimumab, versus 44% et 26% respectivement pour nivolumab, et ipilimumab en monothérapie (figure 5). A noter qu'un taux plus important d'effets indésirables de grade 3 et 4 (59%) est rapporté pour l'association en comparaison à la monothérapie (23% nivolumab, 28% ipilimumab) (30).

La CHECKMATE-511 suggère cependant une amélioration du profil de tolérance concernant les effets indésirables de grade 3 à 5, sans différence significative d'efficacité, pour l'association nivolumab + ipilimumab au dosage de 3mg/kg et 1mg/kg en comparaison au dosage de 1mg/kg et 3mg/kg respectivement (31).

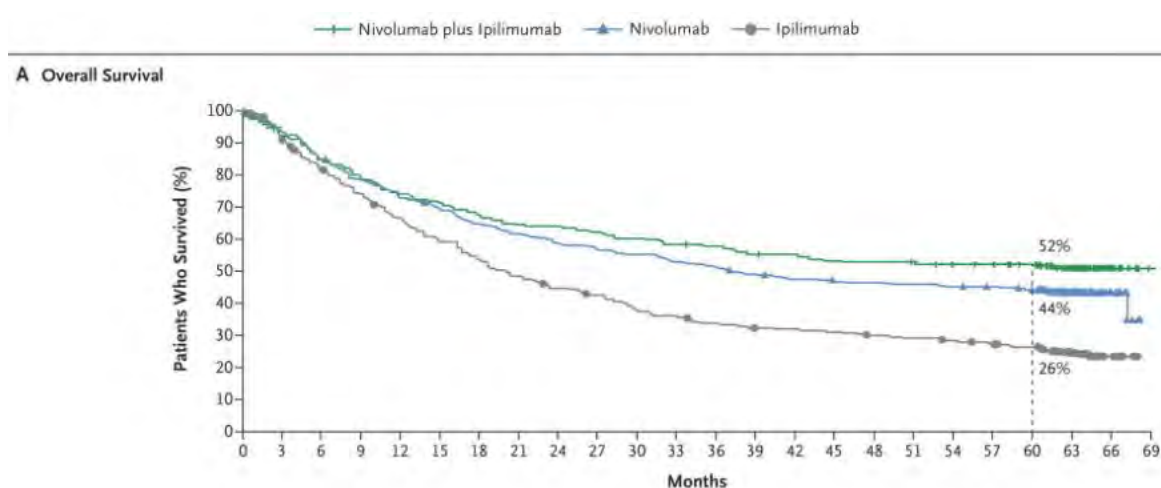


Figure 5: Courbe de Kaplan-Meier de la Survie globale comparant l'association nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab, et ipilimumab en monothérapie (30).

a) *L'exemple du cancer bronchique non à petite à cellule (CBNPC) métastatique – en monothérapie*

Dans le CBNPC métastatique, les ICI ont également conduit à une large évolution de la prise en charge des patients. D'abord indiqués après une thérapie antérieure (en deuxième ligne de traitement), puis en première ligne de traitement, les nombreuses indications des ICI conduisent aujourd'hui à introduire les inhibiteurs de checkpoints comme l'approche standard pour tout nouveau patient présentant un CBNPC métastatique (32).

En deuxième ligne de traitement, les résultats de l'analyse poolée de la CHECKMATE-017/057 démontrent le bénéfice de nivolumab en monothérapie chez les patients atteints de cancer bronchique non à petite cellule (épidermoïde / non-épidermoïde). En effet, à 5 ans le taux de survie globale était de 13,4% lors d'un traitement par nivolumab versus 2,6% lors d'un traitement par docetaxel (bras comparateur) (33).

En première ligne de traitement, selon la KEYNOTE-024 et la KEYNOTE-042 pembrolizumab en monothérapie apparaît être le traitement de référence des tumeurs exprimant un PD-L1 $\geq 50\%$. Les données d'efficacité à 5 ans ont rapporté un bénéfice durable et cliniquement significatif en terme de survie globale en comparaison à un traitement de chimiothérapie à base de sels de platines. En effet, près de deux fois plus de patients étaient en vie à 5 ans (31,9% vs 16,3%) et la médiane de survie globale était rallongée de 1 an (Figure 6, Tableau 4). (34)

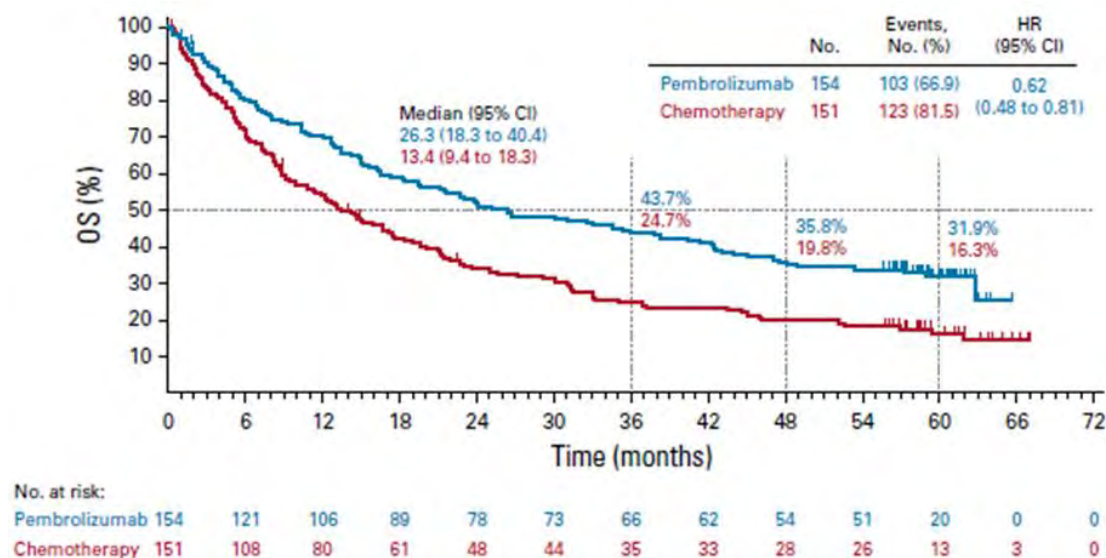


Figure 6: Estimation de la courbe de Kaplan-Meier de survie globale à 5 ans après un traitement par pembrolizumab en comparaison à la chimiothérapie chez les patients atteint d'un CBNPCm avec une expression tumorale PD-L1 $\geq 50\%$ (34)

KEYNOTE 024 (n=304) median follow-up 59.9 months	ORR (CI 95%)	mPFS (CI 95%) HR= 0.50 (0,39 – 0,65)	mOS (CI 95%) HR= 0.62 (0,48 – 0,81)	Effets indésirables de Grade 3-4
Pembrolizumab 200mg toutes les 3 semaines (35 cycles)	46.1% (38.1 - 54.3)	7.7 mois (6.1 - 10.2)	26.3 mois (18.3-40.4)	31,2%
Chimiothérapie à base de sels de platine * (4-6 cycles)	31.1% (23.8 - 39.2)	5.5 mois (4.2 - 6.2)	13.4 mois (9.4-18.3)	53,3%

Tableau 4: Principales données d'efficacité de pembrolizumab (PD-L1 ≥ 50%) selon la KEYNOTE 024 (CBNPC métastatique) (34)

II. Effets indésirables immunologiques liés aux inhibiteurs de checkpoint immunitaires

A. Auto-immunité induite par les ICI

Les ICI permettent, en bloquant l'interaction inhibitrice ligands/récepteurs des voies de contrôle, l'activation des lymphocytes T. Cependant, cette action n'est pas réduite aux lymphocytes anti-tumoraux, mais cible l'ensemble des lymphocytes, conduisant ainsi au développement d'un terrain favorable à l'auto-immunité. En effet, les voies CTLA-4 et PD-1/PD-L1 ont un rôle important dans la tolérance de soi en empêchant l'activation lymphocytaire (35).

Par exemple, les lymphocytes T régulateurs (Treg) permettent d'induire une tolérance des LT vis-à-vis d'antigène. CTLA-4 est exprimé de manière constitutive à la surface des Treg FoxP3+, mais aussi en périphérie à la surface des LT activés empêchant ainsi l'accumulation pathologique de ces derniers dans les organes vitaux. CTLA-4 agit comme un frein à l'activation et à la prolifération exagérée des LT conventionnels activés (35).

De même, la voie PD-1/PD-L1 permet une régulation des lymphocytes T auto-réactifs. En levant l'inhibition des lymphocytes T auto-réactifs, les ICI peuvent entraîner des manifestations auto-immunes (35).

Par ailleurs, les lymphocytes activés infiltrants la tumeur, en provoquant la mort des cellules cancéreuses vont libérer des antigènes tumoraux et des antigènes du soi qui peuvent être présentés par les CPA, et activer de nouveaux lymphocytes T (Figure 7). Ainsi, les LT seront amenés à reconnaître et attaquer des tissus sains (via les antigènes du soi), entraînant des effets indésirables auto-immuns (36).

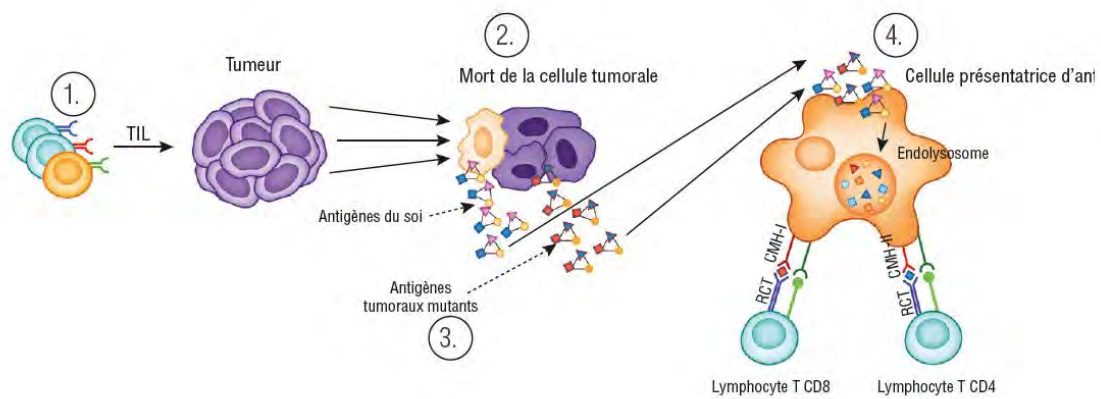


Figure 7. Libération d'antigènes tumoraux et d'antigènes du soi lors de la réponse anti-tumorale immunitaire. (36)

Les lymphocytes T ont une grande diversité et une capacité à infiltrer les organes. Les ICI, en agissant sur les voies de contrôle des LT, peuvent entraîner des effets indésirables liés au système immunitaire (EII) ou immune-Related Adverse Events– (iRAEs) pouvant affecter pratiquement tous les organes (37) (Figure 8).

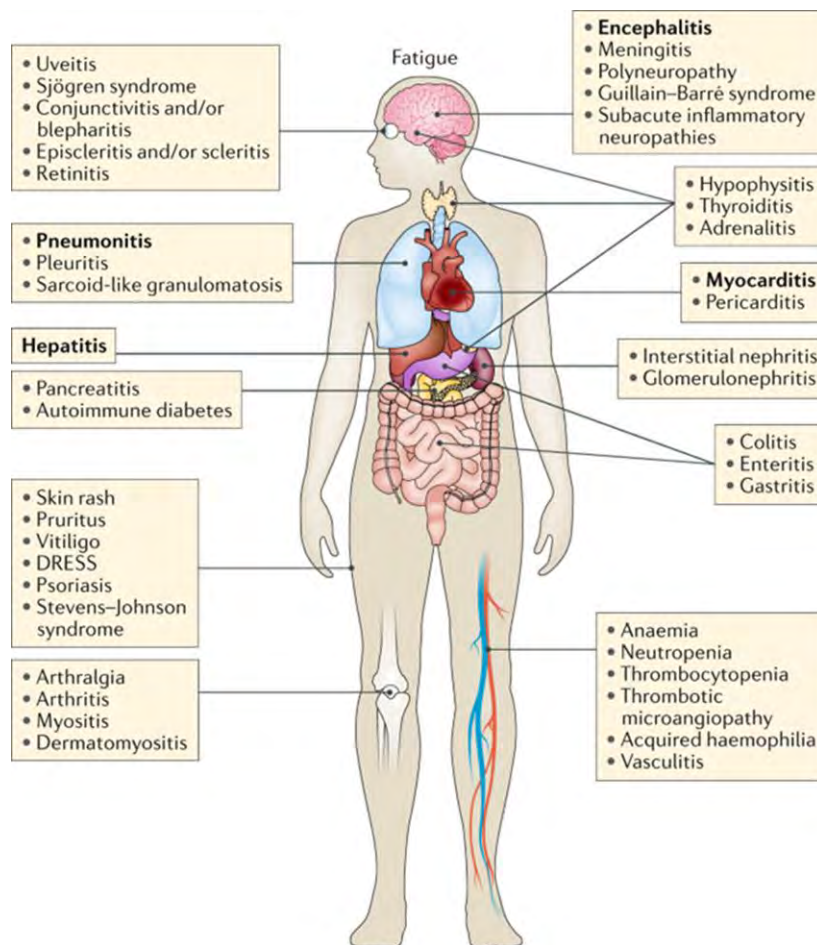


Figure 8: Spectre des EII induits par les ICI (37).

B. Spectre des effets indésirables et symptomatologie

1. Effets indésirables immunologiques cutanés

Les effets indésirables immunologiques (EII) cutanés représentent la toxicité la plus rapportée que ce soit sous anti-PD-1 ou anti-CTLA-4. En effet, près de 40% des patients traités par anti PD-1/PD-L1, et 50% des patients traités par anti-CTLA-4 présentent des effets indésirables immunologiques cutanés (38).

Ces EII se manifestent notamment par des rash cutanés, prurits, vitiligo, dermatites chroniques, mais aussi des syndromes plus importants tel que les des Syndromes de Stevens-Johnson (SJS) ou des Nécrolyses épidermiques toxiques (NET) (38).

L'apparition d'un prurit est l'un des EII cutanés les plus rencontrés. Avec une incidence allant jusqu'à 30% à l'occasion d'un traitement par anti-CTLA-4 ; le prurit peut être accompagné ou non d'une éruption cutanée (39).

D'autres effets indésirables cutanés fréquents, comme les exanthèmes morbilliformes, sont rapportés avec une incidence de plus de 50% lors d'un traitement par combinaison d'ICI. Ces lésions maculeuses et/ou papuleuses se situent généralement sur le tronc et au niveau des extrémités mais rarement au niveau du visage (39).

Des éruption papulo-squameuses (dermatites lichénoïde, éruptions psoriasiques), des dépigmentations de type vitiligo, et des éruptions bulleuses peuvent également survenir (39).

Le délai d'apparition des toxicités cutanées est plutôt court, ces toxicités pouvant survenir après la 1^{ère} dose de traitement, la résolution des rash cutanés est généralement effective 1 à 2 mois après leur apparition (38)(37). La sévérité est dans la plus part des cas faible à modérée, soit de grade 1 à 2 (38). En effet, seul 3% des patients traités par une monothérapie ont une symptomatologie de grade 3. Cependant, ce chiffre peut se voir augmenter jusqu'à 10% pour les patients bénéficiant d'une association d'immunothérapies (37).

Les grades des EI sont définis par le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) selon la symptomatologie et l'intensité :

Grade 1	Grade 2	Grade 3
Prurit : Léger ou localisé, intervention topique indiquée	Prurit : Généralisé et intermittent, entraînant des modifications de la peau dus au grattage (œdème, papules, suintement, etc), intervention orale indiquée, limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	Prurit : Généralisé et consistant, limitant les activités de soin personnel de la vie quotidienne ou le sommeil et nécessitant un traitement par corticostéroïde systémique ou par immunosuppresseur
Rash : Macules/papules couvrant <10% de la surface corporelle	Rash : Macules/papules couvrant entre 10 et 30% de la surface corporelle, limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	Rash : Macules/papules couvrant >30% de la surface corporelle avec une symptomatologie modérée à sévère ; limitant les activités de soins personnel de la vie quotidienne

Tableau 5: Grades des toxicités cutanées, prurit et rash selon le CTCAE v5.0 (40)

2. Effets indésirables immunologiques gastro-intestinaux

a) Système gastro-intestinal bas

Les toxicités gastro-intestinales d'origine immunologique sont très largement représentées par les colites. Elles comptent également parmi les EI les plus rapportés avec les toxicités cutanées et concernent entre 10 et 20% des patients traités par anti-CTLA-4 (37,38).

La diarrhée est la symptomatologie la plus fréquemment associée aux colites, cependant d'autres symptômes sont rapportés tel que des douleurs abdominales, des rectorragies, et des nausées et vomissements (38). La présence d'une colite augmente le risque de complications telles que l'iléus, la distension colique, la perforation intestinale, et le mégacôlon toxique (41).

Le risque de survenu d'événements indésirables sévères semble être dose-dépendant lors d'un traitement par anti-CTLA-4, en effet, le risque est de 7% pour une posologie de 3mg/kg alors qu'il est de 25% pour une posologie de 10mg/kg. A contrario, une augmentation de posologie des anti-PD-1 n'augmenterait pas le risque de survenu de ces événements graves et leurs survenus semblerait être dose-indépendant (41).

Les causes infectieuses de diarrhées doivent être exclues dès la présentation de symptômes par examen microbiologique des selles incluant la recherche de *Clostridium*

difficile. A noter cependant, que pour les colites, la coexistence d'une infection et d'une colite immuno-induite est possible (41). La présence de métastases gastro-intestinales doit également être exclue. Par ailleurs, les signes cliniques de péritonite (comme des douleurs abdominales, distension, rigidité, fièvre) doivent conduire à exclure une perforation colique par tomodynamométrie, qui est, bien que rare, un événement indésirable connu et pouvant être fatal (41).

Le bilan sérologique des colites n'est pas spécifique, mais une anémie, une inflammation et une hypoalbuminémie peuvent être retrouvées (42). L'identification de marqueurs apparaît alors être une dimension importante pour la prise en charge de ces toxicités (41). Bien que le rôle de la calprotectine en tant que marqueur ne soit que peu clair, elle aurait une haute sensibilité et spécificité de l'inflammation intestinale, notamment pour les diarrhées, mais ne serait pas spécifique des colites (43) (41).

Les grades correspondants aux colites et diarrhées de grade 1 à 4 définis par le CTCAE sont décrits dans le tableau ci-dessous (Tableau 6) :

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Colites			
Asymptomatique, observation clinique ou diagnostique seulement, intervention non indiquée	Douleurs abdominales, mucus ou sang dans les selles	Douleurs abdominales sévères; signes péritonéaux	Mise en danger de la vie, intervention médicale urgente indiquée
Diarrhées			
Augmentation de < 4 selles par jour en comparaison à la normale ; légère augmentation de sortie de stomie	Augmentation de 4 à 6 selles par jour en comparaison à la normale; légère augmentation de sortie de stomie ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	Augmentation de 7 selles ou plus par jour en comparaison à la normale; hospitalisation Indiquée; forte augmentation de sortie de stomie; limitant les soins personnels de la vie quotidienne	Mise en danger de la vie, intervention médicale indiquée

Tableau 6: Grades des toxicités gastro-entérologique de type colites et diarrhées selon le CTCAE v5. (40).

b) *Système gastro-intestinal haut*

Les immunothérapies peuvent être responsables d'hépatotoxicité dans 5 à 30% des cas selon les ICI (44). L'administration concomitante d'immunothérapies en association (anti-PD-1 et anti-CTLA-4) augmente le risque de toxicité hépatique à 37% et jusqu'à 15% pour les grades sévères tel que les hépatites de grade 3. L'apparition d'une hépatotoxicité peut survenir à tout moment, allant de semaines à mois, généralement dans les 8 à 12 semaines suivant le traitement (44)(45). C'est pourquoi, l'exploration de la fonction hépatique devant toute fièvre exprimée par un patient sous ICI devrait être envisagée (45).

D'un point de vue histologique, les hépatotoxicités liées aux ICI sont des manifestations inflammatoires avec des infiltrats lymphocytaires T CD3+ et T CD8+ abondants principalement au niveau lobulaire (43)(46). Les hépatites anti-CTLA-4 induites peuvent être associées à des granulomes non nécrosant (43).

La plus commune des hépatotoxicités liées aux immunothérapies est l'hépatite, se présentant par une élévation des transaminases (ALAT, ASAT) généralement asymptomatique et plus ou moins associée à une modification du taux de bilirubine, auquel cas, bien que rare, si cette élévation s'avère importante une jaunisse peut être observée (43)(45). L'élévation des transaminases, elle, est généralement significative, et peut survenir au-delà de 6 semaines suivant le début du traitement (43).

En l'absence de marqueurs spécifiques, le diagnostic des hépatotoxicités repose sur un processus d'exclusion. Les autres étiologies telles que les lésions hépatiques liées à d'autres médicaments ou à l'alcool, les hépatites virales et métastases hépatiques doivent être exclues (45).

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hépatites			
Si valeur initiale normale : LNS – 3x LNS 1,5 – 3 x baseline	Douleurs abdominales, mucus ou sang dans les selles	Douleurs abdominales sévères ; signes péritonéaux	Mise en danger de la vie, intervention médicale urgente indiquée

Tableau 7: Grades des toxicités hépatiques (hépatites) selon le CTCAE v5.(40)

3. Les pneumopathies d'origine immunologique

Les pneumopathies d'origine immunologique sont le plus souvent rapportées lors d'un traitement par un anti PD-1 en comparaison à un traitement par anti-CTLA-4. Néanmoins, ces effets indésirables sont relativement peu fréquents, de l'ordre environ de 5% tous grades confondus, et de 1 à 2% pour les grades plus sévères. En ce qui concerne leurs apparitions, des divergences ont été rapportées selon la localisation tumorale: ils sont plus fréquents pour les patients atteints de cancer bronchique non à petite cellules (CBNPC) et de cancer du rein que de mélanome (38). L'apparition est également influencée par l'existence d'une atteinte pulmonaire sous-jacente (asthme, maladie pulmonaire interstitielle, bronchopneumopathie obstructive) ou d'une irradiation pulmonaire, ces dernières en constituant des facteurs de risque (46).

Parfois difficiles à diagnostiquer, notamment pour les patients ayant une atteinte pulmonaire préexistante, les EII pulmonaires peuvent engager le pronostic vital. La manifestation de ces EII peut être caractérisée par plusieurs types radiologiques distincts parmi lesquels la pneumopathie organisée cryptogénique (COP) est la plus rapportée, notamment chez les patients atteints de CBNPC (37)(47). Chez ces patients, l'apparition d'une COP serait prédictive d'une nécessité de traitement précoce immunosuppresseur lors du traitement par immunothérapie (37). Les observations cliniques comprennent une fièvre de bas grade, l'apparition d'une toux non productive, une dyspnée et une perte de poids depuis moins de deux mois. La localisation de l'atteinte inclue les bronchioles, les canaux et parois alvéolaires, avec une histologie caractérisée par une prolifération excessive de tissus de granulation et une infiltration par lymphocytes et plasmocytes. L'atteinte peut cependant être variable d'un cas à un autre à la radiologie (48).

D'autres manifestations liées aux ICI peuvent apparaître telles que (37) :

- Une pneumopathie interstitielle non spécifique
- Une pneumopathie d'hypersensibilité
- Des réactions de type sarcoïde
- Des dommages alvéolaires diffus (DAD) avec une manifestation clinique similaire au syndrome de détresse respiratoire aiguë. Ces dernières constituent une forme grave de pneumopathie entraînant une fuite capillaire et un œdème pulmonaire non

cardiogénique suite à une lésion alvéolaire. L'évolution se montre rapide en quelques jours (48).

La symptomatologie des pneumopathies d'origine immunologiques demeure proche de celles d'autres affections comprenant : une dyspnée, une augmentation de la toux, de la fièvre et des douleurs thoraciques non systématiques (47). A noter que certains patients n'expriment aucune manifestation respiratoire. Aussi, l'exclusion d'une pneumopathie d'origine infectieuse est impérative, cette dernière apparaissant comme un diagnostic différentiel (46).

Les différents grades de toxicités des pneumopathies, définis selon le CTCAE V.05 sont décrits ci-dessous (Tableau 8):

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Pneumopathies				
Asymptomatique, observation clinique ou diagnostique seulement; intervention non indiquée	Symptomatique, intervention médicale indiquée; limitant les AVQ instrumentales	Symptômes sévères; limitant les soins des AVQ, oxygène indiqué	Symptômes respiratoires menaçant le pronostic vital; intervention urgente indiquée (trachéotomie ou intubation)	Décès

Tableau 8: Grades des toxicités pulmonaires (pneumopathies) selon le CTCAE v5 (40).

4. Endocrinopathies d'origine immunologique

Les EII endocriniens comptent parmi les plus fréquents sous ICI, affectant environ 40% des patients sous traitement. (38)(49). Plusieurs types d'EII peuvent survenir : hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysites, diabète de type 1 et insuffisance surrénalienne.

Un traitement soit par anti-CTLA-4 soit par anti-PD-1 peuvent être plus ou moins en cause en fonction des atteintes: les hypophysites surviennent plutôt lors d'un traitement par anti-CTLA-4 ou de combinaisons (anti PD-1 + anti CTLA-4) alors que les troubles de la thyroïde sont plutôt rapportés sous anti-PD-1 ou combinaison (Figure 9) (38)(37)(47)(49).

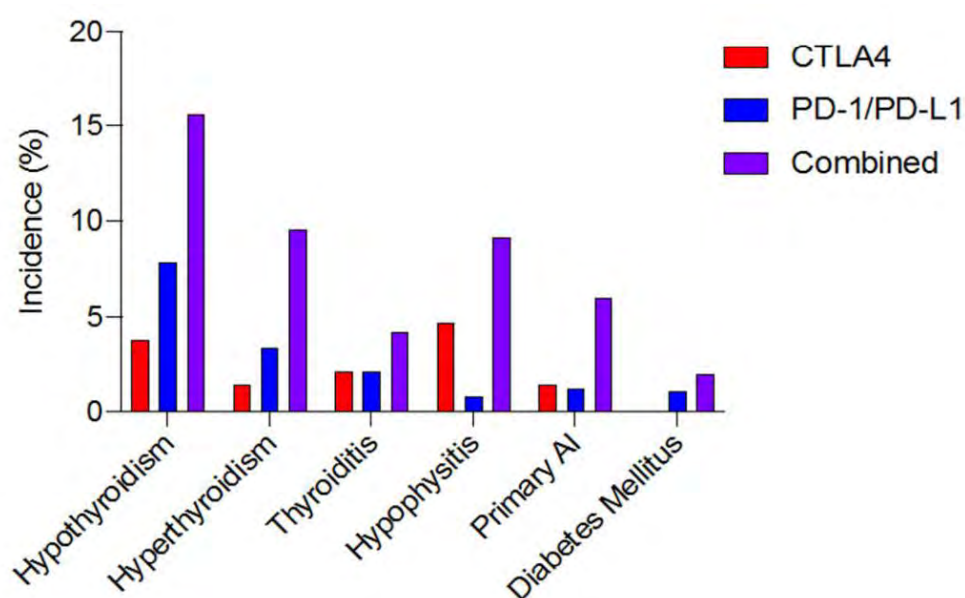


Figure 9: Incidence des EII endocriniens selon le type d'inhibiteurs de checkpoint immunitaires. (49)

La symptomatologie de ces EII se révélant peu spécifique, le diagnostic s'établit lors d'analyses de laboratoire en routine (38). Un diagnostic retardé peut conduire à des effets indésirables graves tels que l'insuffisance surrénalienne aiguë, une sévère hypocalcémie, une thyrotoxicose ou une acidocétose diabétique (46). D'autre part, l'irréversibilité de certaines des différentes atteintes peut amener à la mise en place d'une substitution hormonale (47).

La présence de récepteurs CTLA-4 au niveau de l'hypophyse conduit à une augmentation de la fréquence des hypophysites lors d'un traitement par anti-CTLA-4 (46). Ainsi, ces dernières

concernent environ 12% des patients sous ipilimumab selon des données en vie réelle (37). A contrario, elles sont beaucoup plus rares pour les patients traités par anti-PD-1/PD-L1 (38)(37). Les symptômes comprennent une fatigue, des nausées, des troubles visuels, des céphalées, une hypotension artérielle ainsi que d'autres symptômes liés à un dysfonctionnement hormonal (37)(38). Ces manifestations doivent conduire à une exploration hypophysaire. La réalisation précoce d'une IRM permet l'exclusion de métastases hypophysaires et d'autres diagnostics différentiels qui retardent généralement le diagnostic en raison d'une symptomatologie proche (37)(46). Toutefois, l'épaississement de la tige pituitaire à l'imagerie restant relativement rare, le diagnostic repose principalement sur l'évaluation clinique et les anomalies hormonales (test au cortisol, hormones adénocorticotropes) plutôt que sur l'imagerie (46).

Généralement asymptomatiques, les troubles de la fonction thyroïdiennes sont, à contrario, plus induits par les anti-PD-1 et anti-PD-L1 que les anti-CTLA-4 (46)(38). Ces dysfonctions comprennent l'apparition d'hypothyroïdies, d'hyperthyroïdies, et de thyroïdites et concernerait, en vie réelle, près de 20% des patients traités par anti-PD-1 (38). Les hypothyroïdies demeurent plus fréquentes que les hyperthyroïdies : elles sont de l'ordre de 13,2% et de 8% respectivement lors d'un traitement par combinaison d'ICI. Le mécanisme physiopathologique est peu connu. Des thyrotoxicoses secondaires à une thyroïdites (manifestant un excès d'hormones thyroïdiennes) peuvent également survenir dans 3 à 16% des cas selon les immunothérapies, ou encore plus rarement, des thyrotoxicoses auto-immunes telle que la maladie de Basedow (50)(37). Les patients peuvent alors présenter une perte de poids, une tachycardie, des symptômes d'hyperactivité métabolique, des tremblements et une intolérance aux températures élevées (50).

Dans de plus rares cas, 0.4 à 0.9% pour un traitement par anti-PD-1, la destruction des cellules β du pancréas par les lymphocytes T auto-réactifs conduit à un diabète sucré de type 1. Les diabètes induits par ICI sont généralement rapportés chez des patients présentant d'autres EII tels que des colites, pancréatites, thyroïdite ou hypophysites immunitaire (49). Une perte de poids, polyurie, polydipsie, et des nausées et vomissements peuvent se manifester chez ces patients. Pour la majorité des patients, la symptomatologie se manifeste comme un diabète fulminant associé à une acidocétose (50).

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hyperthyroïdie				
Asymptomatique, observation clinique ou diagnostique seulement; intervention non indiquée	Symptomatique, suppression thyroïdienne indiquée; limitant les AVQ instrumentales	Symptômes sévères; limitant les soins des AVQ, hospitalisation indiquée	Symptômes menaçant le pronostic vital; intervention urgente indiquée	Décès
Hypothyroïdie				
Asymptomatique, observation clinique ou diagnostique seulement; intervention non indiquée	Symptomatique, traitement de substitution thyroïdienne indiquée; limitant les AVQ instrumentales	Symptômes sévères; limitant les soins des AVQ, hospitalisation indiquée	Symptômes menaçant le pronostic vital; intervention urgente indiquée	Décès
Hypophysite				
Asymptomatique ou symptomatologie légère, observation clinique ou diagnostique seulement, intervention non indiquée	Intervention médiale modérée, minime ou locale indiquée, limitant les AVQ instrumentales adaptées à l'âge	Sévère ou médicalement significatif mais ne menaçant pas directement le pronostic vital ; hospitalisation ou prolongement d'hospitalisation indiqué, limitant les soins personnels des AVQ	Conséquences menaçant le pronostic vital, intervention urgente indiquée	Décès
Insuffisance surrénalienne				
Asymptomatique, observation clinique ou diagnostique seulement; intervention non indiquée	Symptômes modérés, intervention médicale non indiquée	Symptômes sévères, hospitalisation indiquée	Conséquences menaçant le pronostic vital, intervention urgente indiquée	Décès

Tableau 9: Grades des toxicités endocriniennes selon le CTCAE v5. (40)

5. Autres effets indésirables immunologiques

a) Néphrotoxicité d'origine immunologique

L'atteinte rénale par les inhibiteurs de checkpoint peut se manifester par une insuffisance rénale aiguë, une néphrite interstitielle et un déséquilibre électrolytique (hyponatrémie). (51)

Outres les mécanismes de suractivation des lymphocytes T induisant des effets indésirables immunologiques dans les tissus non tumoraux, il pourrait être possible que les ICI réactivent des lymphocytes T silencieux dirigés contre des médicament néphrotoxiques tels que les inhibiteurs de pompes à protons (IPP) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (52)(53). Ainsi de récentes études suggèrent un possible lien entre la survenue d'une insuffisance rénale lors d'un traitement par ICI et l'exposition antérieure à certains médicaments (54)(55). De plus, une prise de ces traitements est souvent retrouvée de manière concomitante ou antérieure chez les patients atteints d'EII rénaux (52).

En termes d'épidémiologie, les EII affectant la fonction rénale sont considérés relativement rares, mais peuvent être sévères. L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë directement liée à un traitement par ICI est d'environ 2,2 à 5% (53). Le risque, bien que faible demeure plus important lors d'un traitement par combinaisons d'ICI (52). Cependant, 17% des patients traités par ICI ont une IRA, définie comme une augmentation de créatinine de 1,5 fois en comparaison à la normale (53)(52). A noter que souvent, les patients atteints de cancers ont une masse musculaire réduite constituant un certain obstacle à la détection d'une augmentation de la créatinine, notamment si la valeur se trouve dans une plage normale (56). De plus, les IRA non sévères, entraînant des augmentations légères de créatinine sont souvent asymptomatiques et conduisent à des difficultés de diagnostic en l'absence d'analyses de laboratoire. La multitude de causes pouvant entraîner une variation de la fonction rénale chez les patients atteints de cancers, rendent le diagnostic des EII rénaux et l'estimation de l'incidence précise difficiles (52). La sévérité de ces effets indésirables bien que variable est dans la plus part des cas de grade 2 et 3 (53). Par ailleurs, il est à noter que 40% à 87% des patients ayant un EII rénal a présenté ou présente de manière concomitante un EII extra-rénal (53).

La lésion rénale la plus rapportée est la néphrite tubulo-interstitielle aiguë, mais d'autres types de lésions ont été rapportées telles que la glomérulonéphrite à complexe immuns de type lupus, la maladie à lésions minimes et les microangiopathies thrombotiques (52). Les patients atteints de tubulo-néphrite interstitielle aiguë peuvent avoir des manifestations cliniques non spécifiques. Une augmentation de la créatinine sérique est retrouvée chez presque tous les patients, ainsi qu'une protéinurie de bas grade, une pyurie stérile et parfois une augmentation des éosinophiles sériques. Par ailleurs, les patients présentent des anomalies électrolytiques telles qu'une hyponatrémie, une hypokaliémie, et parfois une hypocalcémie (52). A noter, que les ICI peuvent induire des lésions tubulaires rénales entraînant des déséquilibres acido-basiques électrolytiques sans altération significative de la fonction rénale (53).

Les analyses urinaires, des sédiments urinaires, la protéinurie et la créatinine sérique sont les éléments les plus importants de surveillance et de dépistage (52). Ces éléments sont également recommandés dès l'instauration du traitement (52). La place de la biopsie rénale reste à définir (57), bien que étant rapportée par certain comme étant un gold standard (57)(52).

Les différents grades de ces toxicités définis par le CTCAE sont décrits ci-dessous :

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Insuffisance rénale aiguë				
Définition : Trouble caractérisé par la perte aiguë de la fonction rénale (dans les 2 semaines) et est traditionnellement classée comme pré-rénal (faible flux sanguin dans les reins), rénal (lésions rénales), et post-rénal (obstruction à l'écoulement urétéral ou vésical).				
Investigation : augmentation de la créatinine.				
-	-	Hospitalisation indiquée	Conséquences menaçant le pronostic vital; dialyse indiquée	Décès
Augmentation de la créatinine				
> LNS - 1,5xLNS	> 1,5 - 3,0 x valeur de base	> 1,5 - 3,0xLNS ; > 3,0 x valeur de base ;	> 3,0 - 6,0xLNS ; > 6 x LNS	-

Tableau 10: Grades des toxicités rénales selon le CTCAE v5. (40)

b) *Evénement cardiovasculaires d'origine immunologiques*

L'atteinte cardiovasculaire induite par les ICI n'avait dans un premier temps pas été identifiée dans les essais cliniques, mais a été rapportée par la suite (58). Bien qu'elles soient rares, ces atteintes, incluant majoritairement des myocardites, sont associées à un taux de morbidité et de mortalité significatif (59).

L'incidence des atteintes cardiovasculaires se situe entre 0,27% et 1,14% des patients traités par immunothérapie (58) (60). Une étude menée auprès de 964 patients traités par ICI a rapporté une incidence de 1,14%, avec des différences en fonction des ICI : si l'incidence était de 0,5% pour les patients traités par anti-PD-1, elle était de 2,4% pour les patients traités par anti-PD-L1 et de 3,3% par anti-CTLA-4 (58). Un traitement par combinaison d'ICI porterait l'incidence à 2,4%, et est considéré comme un facteur de risque d'atteinte cardiovasculaire induite par les immunothérapies (58)(60). A noter que l'incidence réelle de ces atteintes est peut-être sous-estimée en raison du manque d'une symptomatologie conventionnelle, de la présence d'une atteinte cardiovasculaire concomitante, de la difficulté de diagnostic, et du manque de sensibilisation générale sur cette atteinte (59).

Les myocardites d'origine immunologique ont une symptomatologie proche de la symptomatologie classique. La symptomatologie comprend des signes d'insuffisance cardiaque aigue tels que des douleurs thoraciques, une dyspnée, des œdèmes pulmonaires ou un choc cardiogénique, ainsi que des arythmies auriculo-ventriculaires pouvant conduire à une syncope et à une mort subite (60). Des formes subcliniques comprenant peu de signes et symptômes et des formes asymptomatiques ont également été rapportées (59)(60). Les grades de toxicités des myocardites immunologiques sont rapportés dans le tableau 11.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Myocardites				
-	Symptômes modérés lors d'une activité ou d'un effort	Symptômes au repos, ou lors d'une activité ou d'un effort minimal ; Intervention médicale indiquée, Nouvelle apparition d'un symptôme	Conséquences menaçant le pronostic vital; thérapie IV indiquée ou support hémodynamique	Décès

Tableau 11: Grades des toxicités cardiovasculaires de type myocardites selon le CTCAE v5. (40)

Les facteurs de risques comprennent une atteinte et des facteurs de risques cardiovasculaires préexistants, un traitement par combinaison d'ICI (conduisant à une augmentation du risque d'apparition et de sévérité), ainsi que certains traitements concomitants (anthracycline, anti-ErbB2, inhibiteurs de RAF et MEK, inhibiteurs de tyrosine kinase et anti-VEGF) (60). Le sexe masculin apparaîtrait également comme un facteur de risque des événements cardiaques immuno-médiés (59). Un antécédent de dysfonction ventriculaire gauche liée à une chimiothérapie antérieure a également été décrit comme potentiel facteur de risque (59). A contrario, des études suggèrent un rôle protecteur d'une vaccination au virus de la grippe (60).

Les marqueurs des myocardites comprennent des marqueurs d'atteinte musculaire telles que les troponines cardiaques (cTn), notamment la troponine I, les créatine kinases (CK) et les peptides natriurétiques (BNP et NT-proBNP) (60). L'élévation des troponines cardiaques concernerait 94% des patients ayant une myocardite ICI-induite mais cette dernière n'est pas spécifique des myocardites (58)(59). L'élévation des peptides natriurétiques est observée chez 66% des patients, mais n'est également pas spécifique en raison d'une élévation chronique possible liée à l'inflammation, la progression et la sévérité de certains cancers (58).

L'ECG n'est ni spécifique, ni suffisamment sensible pour le diagnostic des myocardites. La surveillance par ECG ainsi que par des analyses associées (imagerie cardiaque, Holter ECG à 48h) est cependant importante pour les patients présentant notamment des palpitations, pré-syncope ou syncope. L'échocardiographie n'est également pas spécifique des myocardites et sa sensibilité est altérée lorsque la fonction systolique est préservée (60).

L'imagerie par résonance magnétique cardiaque et la biopsie endo-myocardique permettant une analyse histopathologique plus spécifique se révèlent être les instruments privilégiés pour le diagnostic des myocardites immuno-induites (60)(59). Cette dernière permet la mise en évidence d'infiltrats inflammatoires dans les zones affectées, et doit être envisagée uniquement lorsque il existe une forte suspicion de myocardite immuno-induite en raison du risque de perforation cardiaque liée à cet acte (59).

Les atteintes péricardiques constituent la deuxième cause de cardiotoxicité liée aux ICI. Elles représentent entre 7% et 13,6% des cardiotoxicités immuno-induites, et toucheraient plus souvent les patients atteints de cancers bronchique (59)(58). Les présentations cliniques

comprennent des péricardites, épanchement péricardiques et une tamponnade cardiaque (60). Le diagnostic repose sur l'examen clinique, l'ECG et l'échocardiogramme. Ces dernières pouvant survenir avec ou sans myocardites associées, la présence d'une myocardite (myopéricardite) doit être évaluée par IRM cardiaque (59).

c) Effets indésirables rhumatologiques d'origine immunologique

Des pathologies rhumatismales peuvent se manifester chez les patients sous immunothérapies. Deux groupes de manifestations peuvent être dressés : les atteintes musculosquelettiques ou des tissus conjonctifs de novo, et les poussées d'affection rhumatismales chez les patients ayant une pathologie préexistante (61). L'incidence se situe entre 0,4% et 16% avec des délais d'apparition allant de 5 à 11 mois. Les atteintes rhumatismales les plus connues des essais cliniques sont les arthralgies et les myalgies, affectant jusqu'à 43% et 21% des patients respectivement (62). Les effets indésirables rhumatologiques incluent de multiples manifestations telles que des arthralgies, arthrites, myosites, sclérodermies, des syndromes de polymyalgies rhumatismales ou encore des syndromes de sicca. Les facteurs de risques comprennent la présence d'auto-anticorps et d'une maladie auto-immune préexistante (63).

Les arthrites peuvent, ou non, atteindre plusieurs articulations, conduisant ainsi les patients à présenter des monoarthrites, oligoarthrites ou polyarthrites. Les petites articulations sont plus fréquemment atteintes chez les patients recevant un ICI en monothérapie, alors que les atteintes au niveau des genoux sont plus fréquentes chez les patients recevant une combinaison d'ICI (63).

Les myosites se caractérisent par une faiblesse des muscles proximaux avec une augmentation de la créatine kinase (CK) associée ou non à une myalgie. Chez certains patients, environ 25%, les myosites peuvent se manifester au niveau occulo-moteur, entraînant un ptosis ou une diplopie, ou encore entraîner une dysphagie ou une dysarthrie (62)(63). Par ailleurs, la présence d'une dyspnée peut impliquer une myocardite concomitante. La criticité de cette dernière doit conduire à une évaluation de la fonction cardiaque chez les patients ayant une myosite ICI-induite. La myosite peut également être associée à une myasthénie grave dans 15% des cas. Elle doit être considérée devant une faiblesse, une diplopie ou des

symptômes bulbaires (62). La myosite ICI-induite, en comparaison à la myosite traditionnelle, implique rarement des organes extra musculaires (63).

Le syndrome de polymyalgie rhumatismale se manifeste par une douleur, une raideur et une restriction au niveau des membres proximaux (épaules, ceinture pelvienne) en l'absence de myosite ou de faiblesse (63)(61). Une augmentation de la CRP en phase aiguë est observée mais les facteurs rhumatoïdes ou anticorps anti-protéine citrullinée (ACPA) sont négatifs (62)(61).

Le syndrome de sicca se manifeste par une xerostomie d'apparition brutale, d'une sécheresse oculaire dans 50% des cas. Une hypertrophie de la parotide et des arthralgies peuvent être retrouvées (63)(62).

D'autres manifestations ont également été décrites, telles que des vascularites, des sarcoïdoses ou des réactions de type sarcoïdosiennes, des scléroses systémiques ou de type sclérodermie, ainsi qu'un lupus érythémateux (62).

d) Effets indésirables neurologiques d'origine immunologique

Les toxicités neurologiques font elles aussi parties des manifestations immunologiques indésirables lors d'un traitement par ICI. Les données de cas rapportées de pharmacovigilance suggèrent une incidence entre 1% et 5% pour ces manifestations qu'elles impliquent le système nerveux central, autonome ou périphérique, en association ou en monothérapie.

Au niveau du système central, ces toxicités se manifestent par des encéphalites, des méningites ou des scléroses multiples. Au niveau périphérique, on retrouve la myasthénie grave ainsi qu'un spectre large de neuropathies telles que des syndromes de Guillain Barre (GBS) (64).

e) Effets indésirables oculaires

L'incidence dans les études est relativement rare pour les manifestations oculaires liées aux ICI allant de 0,3% à 6% pour les uvéites, et de 1,2% à 24,2% pour les sécheresses oculaires (65)(66). La toxicité oculaire serait plus importante pour les anti-CTLA-4 en comparaison aux anti-PD-1. Les uvéites surviennent généralement dans les 6 mois suivant l'administration d'ICI (46).

C. Incidence des effets indésirables immunologiques (EII)

1. Incidence générale : tout grade confondu

De manière plus globale, certaines études rapportent que les effets indésirables immunologiques induits par les ICI, concernerait près de 90% des patients lors d'un traitement en monothérapie. Cependant, ce pourcentage varie dans littérature, et certaines analyses rapportent qu'ils concerneraient moins de 75% des patients traités par ipilimumab (67).

A noter, que l'incidence est généralement corrélée de manière inversée à la létalité. Les toxicités cardiaques (myocardites) et neurologiques sont peu fréquentes mais peuvent rapidement évoluer avec des taux de létalité importants, contrairement aux effets indésirables dermatologiques plus fréquemment observés et généralement moins sévères (Figure 10) (68).

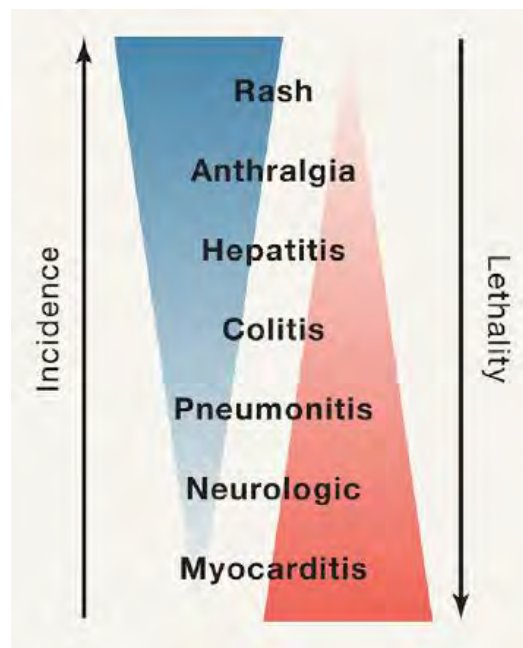


Figure 10: Relation entre la sévérité et l'incidence des effets indésirables immunologiques. (68).

Les types de toxicité immunologiques d'une part, et leur sévérité d'autre part, peuvent varier selon le type d'ICI mais aussi selon l'histologie (69).

2. Spectre des EII selon le type d'ICI

Il apparaît que les pneumopathies (OR 6,4), myalgies (OR 5,0), hypothyroïdies (OR 4,3), arthralgies (OR 3,5) et le vitiligo (OR 3,5) auraient tendance à apparaître plutôt lors d'un traitement par anti PD-1, alors que les colites (OR 8,7), hypophysites (OR 6,5) auraient tendance à apparaître plutôt lors d'un traitement par anti-CTLA-4 (69)(47).

Ainsi, on observe que les spectres des principaux EII varient entre les anti-PD-1 et les anti-CTLA-4 (Figure 11).

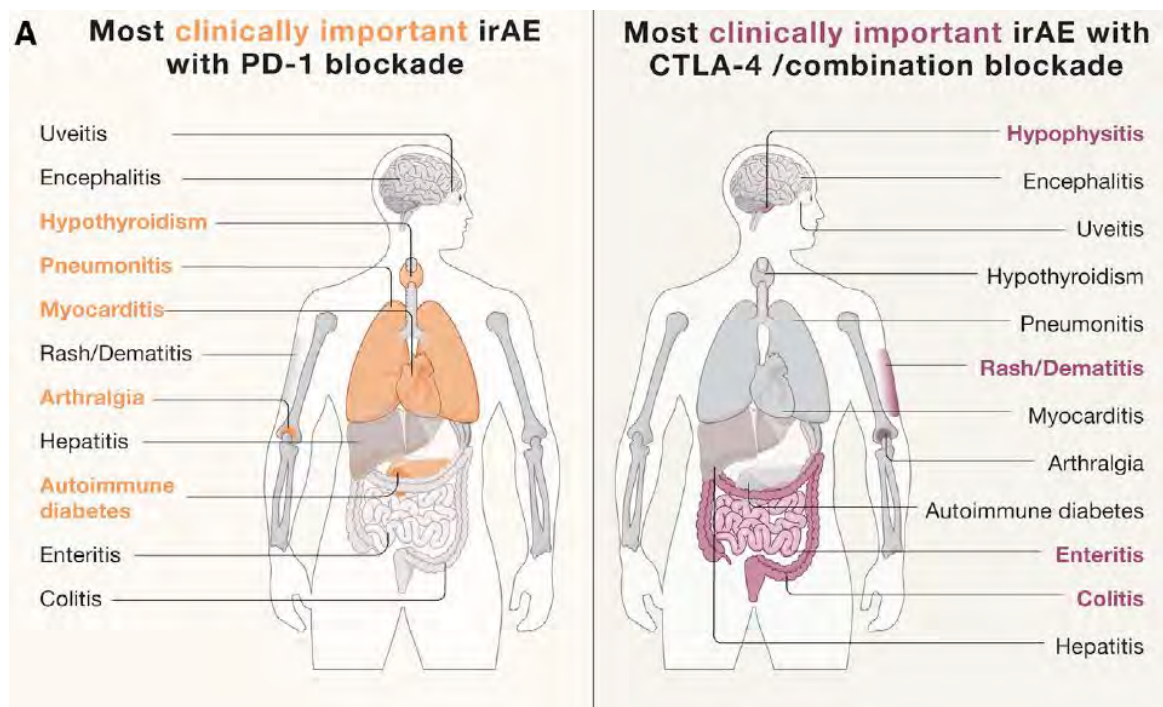


Figure 11: Spectre des principaux EII en fonction du type d'ICI. (68). Adapté de Dougan M. et Al, Cell, 2021.

3. Sévérité selon le type d'inhibiteur de checkpoint

D'autre part, la sévérité de ces toxicités immunologiques varie également selon le type d'ICI. Les effets indésirables sévères de grade 3, surviendraient pour 43% des patients sous anti-CTLA-4, et moins de 20% des patients sous anti-PD-1 (67).

Les EII conduisant au décès (grade 5) sont très rares lors d'un traitement par anti-PD-1 et sont le plus souvent liés aux pneumopathies d'origine immunologique. Lors d'un traitement

par anti-CTLA-4, la survenue d'un EII fatal, fait généralement suite aux effets indésirables gastrointestinaux notamment les diarrhées, colites ou perforation colique (69).

Par ailleurs, un traitement de combinaison d'anti-CTLA-4 et d'anti-PD-1 augmente à la fois l'incidence, la sévérité des effets indésirables et la probabilité d'en présenter plusieurs (37) (36).

D. Cinétique d'apparition des effets indésirables immunologiques

1. Cinétique d'apparition

Les EII présentent un large intervalle d'apparition dans le temps (70). La cinétique peut varier en fonction du type d'EII et de l'inhibiteur de checkpoint utilisé (Figure 12) (71). Généralement le délai d'apparition de l'ordre de quelques semaines à mois. Les effets indésirables cutanés ont tendance à se manifester précocement que cela soit lors d'un traitement par anti-PD-1 ou par anti-CTLA-4. Cependant, un type d'effet indésirable donné aura tendance à se manifester plus précocement en combinaison qu'en monothérapie. D'autres effets indésirables peuvent parfois survenir plus tardivement, même un an après la fin du traitement (70) (36).

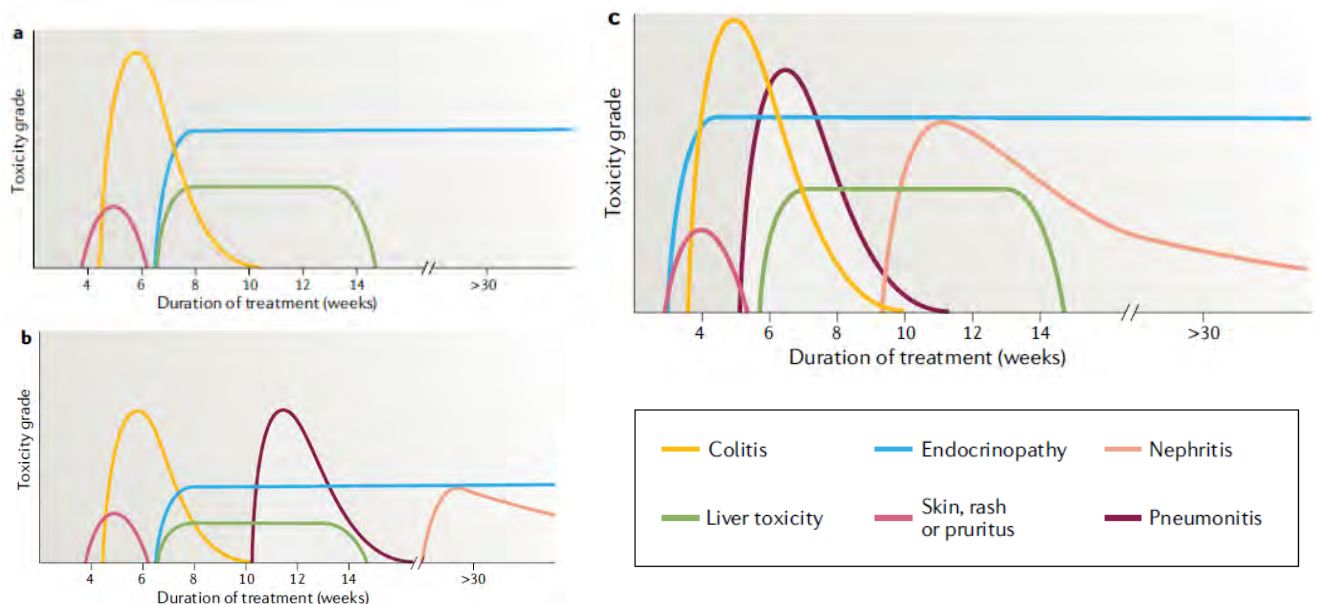


Figure 12: Cinétique et sévérité des principaux effets indésirables immunologiques lors d'un traitement par ipilimumab (a) nivolumab en monothérapie (b) ou un traitement par combinaison de nivolumab + ipilimumab. (c) (37).

2. Délai médian d'apparition des effets indésirables liés aux anti-PD-1/PD-L1

Le délai médian d'apparition des EII tous grades confondus sous anti-PD-1 ou anti-PD-L1 serait de 8,4 semaines environ. Pour les effets indésirables plus sévères, de grade 3, ce délai est allongé et est de l'ordre 27 semaines suivant l'administration d'anti PD-1/PD-L1. De manière générale les EII sévères surviennent généralement plus tardivement que les EII de grade 1 et 2 (Figure 13) (70).

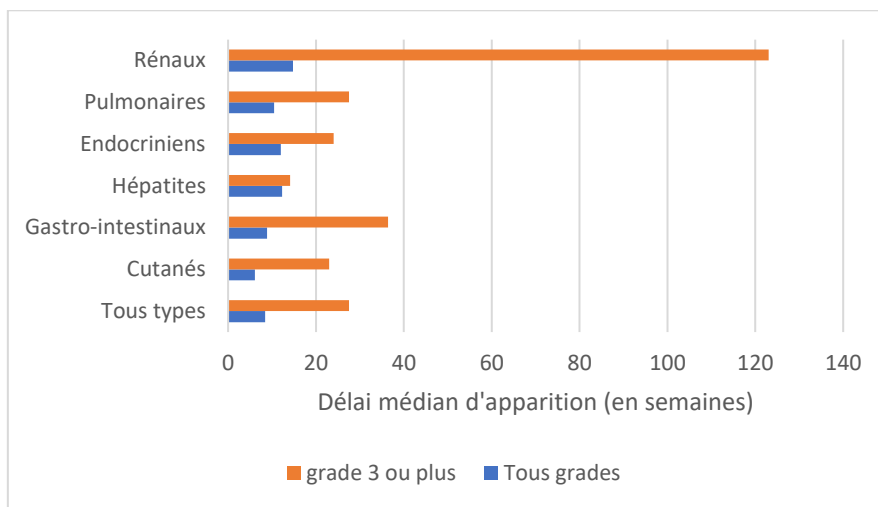


Figure 13: Délai médian d'apparition des EII tout grade, et grade 3 ou plus, sous anti-PD-1 selon la localisation des atteintes. Adapté de Tang SQ, Cancer Res Treat, 2021 (70)

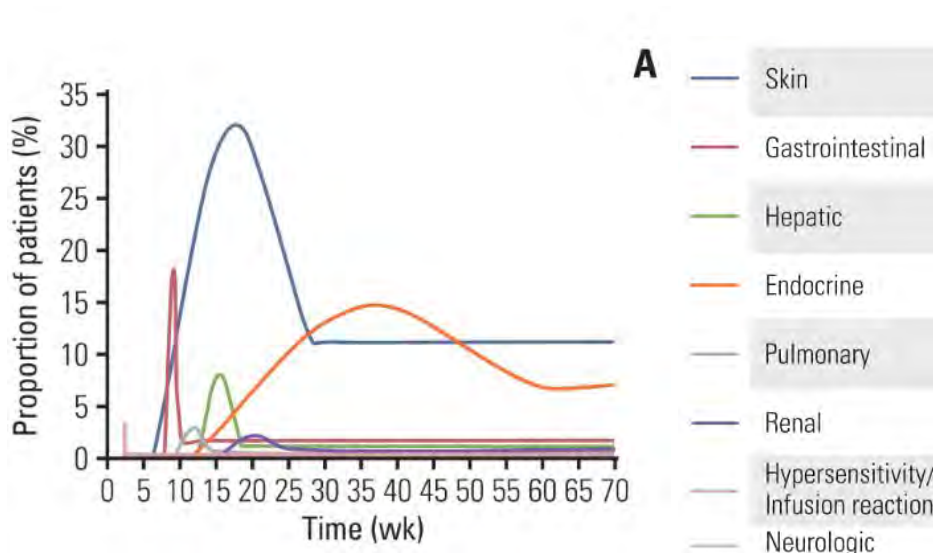


Figure 14: Fréquence et cinétique des EII induits par nivolumab (70°)

Le début de la cloche représente le délai médian d'apparition des EII, le pic se rapporte à la proportion de patients affectés et la fin de la cloche au délai médian de résolution de ces EII.

3. Délai médian d'apparition des EII en combinaison

Lors d'un traitement en association, les EII surviennent généralement plus précocement en comparaison à un traitement en monothérapie (Figure 15, Figure 16) (37)(70).

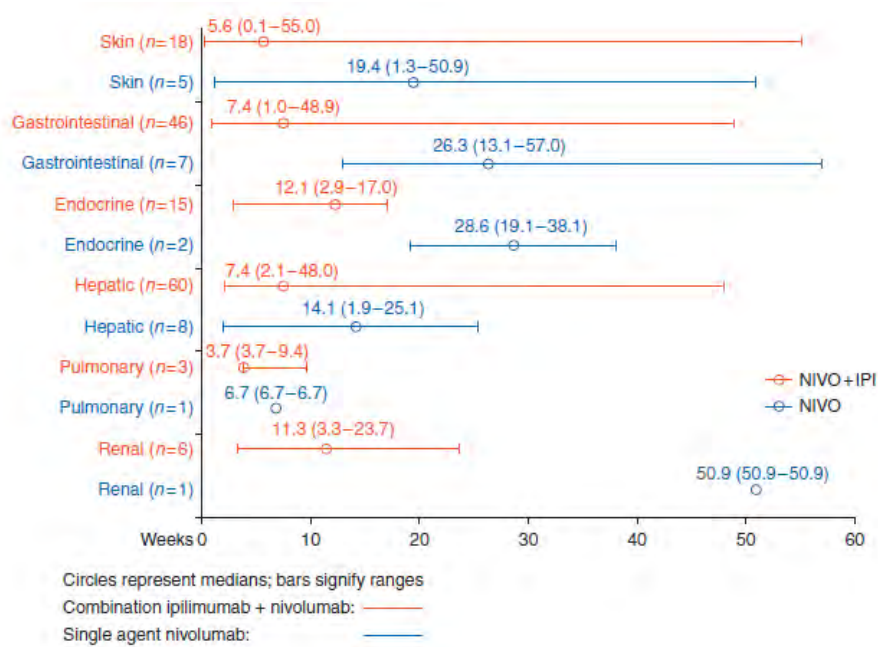


Figure 15: Délais d'apparition des EII lors d'un traitement en combinaison et d'un traitement par monothérapie (72)

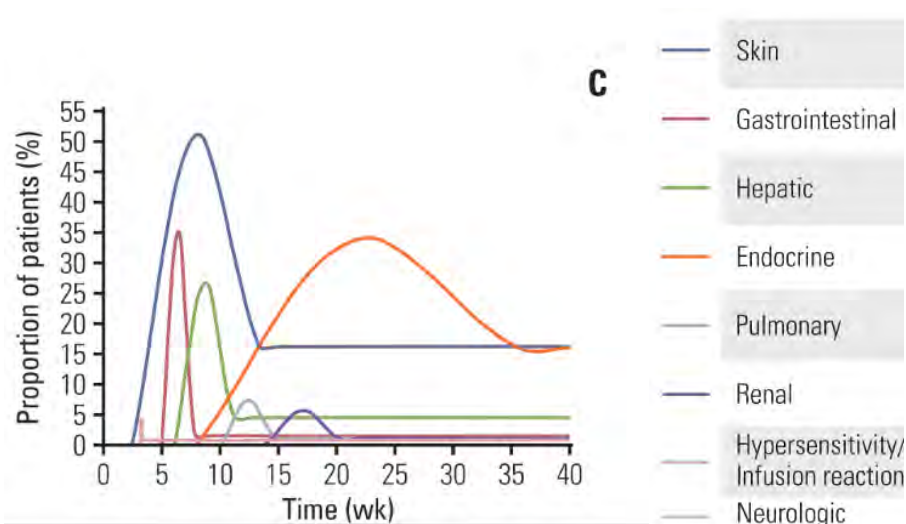


Figure 16: Fréquence et cinétique des EII induits par une combinaison nivolumab + ipilimumab (70).

Le début de la cloche représente le délai médian d'apparition des EII, le pic se rapporte à la proportion de patients affectés et la fin de la cloche au délai médian de résolution de ces EII.

E. Prise en charge des EII

1. Recommandations à l'initiation du traitement par ICI

Lors d'un traitement par ICI, l'évaluation de la susceptibilité du patient à développer des effets indésirables est recommandée. Elle comprend notamment l'évaluation des antécédents du patient, des antécédents familiaux, de l'état général, la réalisation d'exams, la recherche d'une maladie auto-immune ou d'un traitement antérieur par un ICI (72). Les examens préalables comprennent une NFS, un panel métabolique complet (CMP), TSH, T4 libre, et l'évaluation de la fonction rénale. Chez les patients à risque de développer des myocardites un ECG et le dosage des troponines peuvent être réalisés (73).

2. Importance d'une identification précoce

Les EII modérés à sévères peuvent entraîner une sévère dysfonction de l'organe impliqué, altérer la qualité de vie des patients, et dans certains cas conduire au décès (74). C'est pourquoi l'identification précoce des EII et une gestion appropriée est importante (74)(44)(62). Les symptômes survenant chez un patient recevant un ICI doivent faire l'objet d'une investigation (47).

Plusieurs recommandations (ESMO, SITC, NCCN, ASCO) ont été élaborées afin d'aider les professionnels de santé dans le diagnostic, l'identification et la prise en charge de ces effets indésirables (73) (75).

A noter que l'exclusion d'autres étiologies des EII doit être conduite, mais que le traitement de ces effets indésirables doit être initié si cela est jugé cliniquement pertinent (73).

Un article publié par Michael A *et al.* définit les questions essentielles qu'un clinicien doit être amené à se poser lors de la prise en charge d'un patient sous ICI. Ces interrogations, comprennent notamment, la raison pour laquelle ces EII surviennent, comment ils se traitent, quand ils surviennent, et la gestion relative au traitement par ICI (76).

3. Prise en charge thérapeutique

a) *Prise en charge générale des EII*

La prise en charge des EII dépend du grade de toxicité. De manière générale, le traitement repose sur des immunosuppresseurs ou des immuno-modulateurs tels que des corticoïdes souvent utilisés en première ligne, mais parfois aussi des anti-TNF α , mycophénolate ou tacrolimus associé à un traitement symptomatique et selon les grades de toxicité, à la suspension ou l'arrêt définitif du traitement par ICI (72) (73).

De manière générale prise en charge des EII modérés (de grade 2) implique une suspension du traitement par ICI jusqu'à ce que la symptomatologie ou les valeurs de laboratoires reviennent à celles équivalentes à un grade 1. La prise en charge thérapeutique repose sur un traitement par glucocorticoïdes tels que prednisone de 0,5 à 1 mg/kg/j ou équivalent pour les symptômes persistant au-delà d'une semaine (77).

En ce qui concerne les grades plus sévères (grade 3 et 4), la présence d'EII impliquera un arrêt du traitement par ICI et un traitement à des doses plus importantes de glucocorticoïdes allant de 1 à 2 mg/kg/j. Lors de la résolution des EII à une symptomatologie équivalente à un grade 1, les glucocorticoïdes sont diminués par doses dégressives (77). Par ailleurs, un traitement de plus de 4 ou 6 semaines par immunosuppresseurs, en raison de l'augmentation du risque d'infections opportunistes peut conduire à envisager une prophylaxie contre les pneumopathies infectieuses selon les recommandations (72) (77).

Plusieurs situations peuvent conduire à une consultation auprès d'un spécialiste. C'est le cas par exemple pour les grades sévères, supérieur ou égal à 3, en cas de nécessité d'hospitalisation mais aussi en cas de non-résolution après un traitement par corticoïdes, ou lorsque le diagnostic ou la gestion nécessite un avis spécialisé (Figure 17) (73).

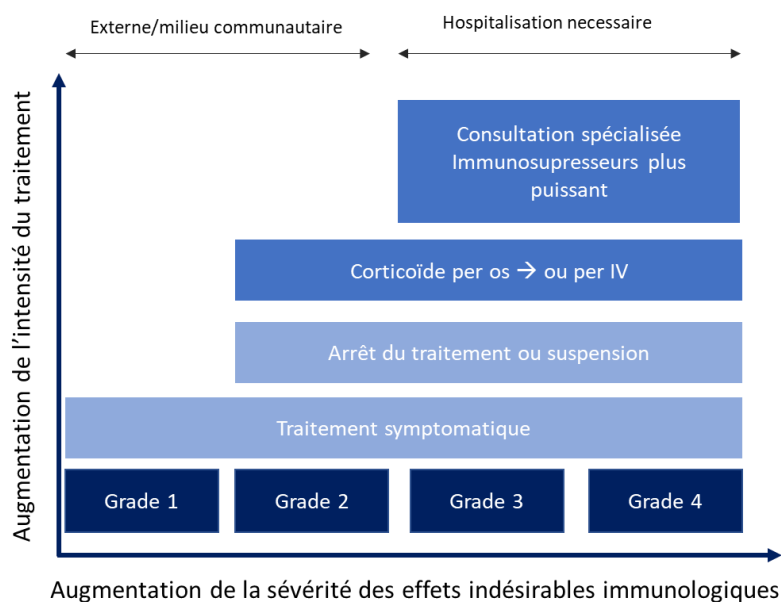


Figure 17: Principe de traitement des EII des ICI. Adapté d'après Champiat Stephane, Serie guide patients, ESMO, 2019. (36)

b) Prise en charge des rash et toxicités cutanés

La prise en charge des rash cutanés repose sur un traitement symptomatique de type émollient topique, anti-histaminiques et des corticoïdes topiques, oraux ou systémiques selon les grades de toxicité (Tableau 12). La poursuite ou non du traitement d'ICI dépend également de la sévérité de la toxicité cutanée et du patient (72).

Grade de toxicité	Traitement	Poursuite, suspension ou arrêt définitif de l'ICI
Grade 1	Emollient topique Anti-histaminique topique ou oral +/- corticoïdes topiques	Poursuite du traitement
Grade 2	Emollient topique Anti-histaminique topique ou oral corticoïdes topiques	Poursuite du traitement avec surveillance hebdomadaire, Suspension du traitement si persistance des symptômes jusqu'à un retour à une symptomatologie de grade 1.
Grade 3 ou 2 avec symptômes persistants	Emollient topique, anti-histaminique topique ou oral, Corticoïdes oral (prednisone 0,5-1mg/kg/j) ou IV (methylprednisone 0,5-1 mg/kg) selon sévérité.	Arrêt immédiat du traitement jusqu'à un retour à une symptomatologie de grade 1.
Grade 4	Corticoïdes IV (méthyprednisone 1-2 mg/kg) Examen dermatologique urgent	Arrêt définitif du traitement.

Tableau 12: Prise en charge des EII cutanés selon le grade de toxicités. Adapté d'après (73).

c) *Prise en charge des effets gastro-intestinaux*

La prise en charge des colites et diarrhées de grade 1 et 2 consiste en un traitement symptomatique. Le traitement par corticoïde, prednisolone à dose 0,5–1mg/kg, est recommandé lorsqu’il y a une persistance des symptômes pendant plus de 14 jours, ou devant l’aggravation des symptômes ou la persistance pendant au moins 3 jours en cas de colites et diarrhées de grade 2. Pour les grades les plus sévères, grades 3 et 4 entraînant la nécessité d’une hospitalisation, le traitement recommandé à la discrétion du clinicien est l’initiation de (methyl)prednisolone en IV à dose de 1-2mg/kg ainsi que la réalisation d’examen spécialisés en gastro-entérologie (Tableau 13) (72). La consultation par un spécialiste est recommandée dès une symptomatologie de grade 2 (46).

A l’amélioration de la symptomatologie du patient, les doses de corticoïdes sont diminuées sur une durée d’au moins 4 semaines (75)(77)(73). Dans le cas d’une non réponse aux corticoïdes dans les 3 à 5 jours, un traitement par infliximab, anti-TNF α , en dose unique de 5mg/kg +/- 2^{ème} dose optionnelle 14 jours plus tard, peut être initié en l’absence de contre-indications (72). Pour les cas les plus sévères, en cas de non réponse dans les 48h aux corticoïdes un traitement par immunosuppresseurs tels que de cyclophosphamide et le mycophénolate mofetil peut se révéler être une alternative (77)(46).

Grade de toxicité	Traitement	Poursuite, suspension ou arrêt définitif de l’ICI
Grade 1	Symptomatique : ex : anti-diarrhéiques (lopéramide) supplémentation(fluide et électrolytiques) éviction de lactose et de fibres Traitement par budesonide possible en cas de persistance de plus de 2-3 jours	Poursuite du traitement
Grade 1 : persistant > 14 jours Grade 2 : Persistant > 3 jours ou évolutif	Corticoïde (prednisolone 0,5-1mg/kg)	Suspension du traitement Considérer la réalisation d’une sigmoïdoscopie/coloscopie Contact du patient toutes les 72h
Grades 3, 4 ou symptômes alarmants	Corticoïde en IV (methylprednisolone 1-2 mg/kg)	Suspension ou arrêt définitif (grade 4) du traitement

Tableau 13: *Prise en charge des EII gastro-entérologiques selon le grade de toxicités. Adapté d’après (73)(77).*

d) *Prise en charge des pneumopathies*

L'apparition d'un EI pulmonaire doit amener à la suspension du traitement par ICI, qui reste le pilier de la prise en charge de tels effets indésirables (67). L'initiation du traitement immunosuppresseur est réalisée dès la suspicion de l'effet indésirable. Par ailleurs, l'exclusion d'une cause infectieuse doit être écartée par bronchoscopie afin d'initier de manière sécurisée le traitement par immunosuppresseur. Dans certains cas, l'administration d'antibiotique et d'immunosuppresseurs peut être réalisée de manière concomitante (Tableau 14) (72).

Les grades 2 des pneumopathies d'origine immunologique sont prises en charge par un traitement par prednisone par voie orale à la dose de 1 mg/kg/j ou équivalence (72)(73).

Pour les grades 3 et 4, il est recommandé une hospitalisation du patient et le traitement repose sur des doses plus élevées de corticoïdes en IV, tel que méthylprednisolone 2-4mg/kg/j ou équivalence (72).

L'arrêt des corticoïdes se fait de manière progressive en 4 à 6 semaines, une recrudescence de pneumopathies ayant été rapportée avec un arrêt rapide des corticoïdes (67).

Grade de toxicité	Traitement	Poursuite, suspension ou arrêt définitif de l'ICI
Grade 1	Surveillance de la symptomatologie tous les 2 à 3 jours, si aggravation traitement selon grade 2 ou grade 3-4.	Report du traitement à considérer
Grade 2	Antibiothérapie si suspicion d'infection. En l'absence de signes d'infection ou sans amélioration de l'antibiothérapie sous 48h : Corticoïde (prednisolone 1mg/kg) Considérer une prophylaxie à <i>pneumocystis</i> . En l'absence d'amélioration sous 48h, traiter comme un grade 3.	Suspension du traitement Surveillance de la symptomatologie quotidienne
Grades 3-4	Corticoïde en IV (méthylprednisolone 2-4 mg/kg) Couverture antibiotique Ajout de infliximab, MMF ou cyclophosphamide en cas de d'aggravation sous 48h	Arrêt définitif du traitement

Tableau 14: *Prise en charge des EI pulmonaires selon le grade de toxicité. Adapté d'après (72).*

En cas non-réponse dans les 72 heures au traitement par corticoïdes ou si la symptomatologie menace le pronostic vital, un traitement par mycophenolate mofetil (1-1,5 g 2 fois par jours), infliximab (5mg/kg une dose + 1 dose optionnelle supplémentaire à 14 jours), cyclophosphamide, tocilizumab, ou des immunoglobulines est possible (73).

e) Prise en charge des effets indésirables endocriniens

De manière générale, le traitement des toxicités endocriniennes consiste en un traitement hormonal substitutif. Le traitement par ICI est souvent réintroduit lors de la stabilisation des toxicités (73).

Les hypothyroïdies, impliquant une diminution de fT4 avec une élévation de la TSH, ou une TSH > 10 si le taux de fT4 est normal, repose sur un traitement par levothyroxine (72). Le dosage dépendra de l'âge et de la présence d'une pathologie cardiovasculaire, ces derniers éléments impliquant une diminution de la dose journalière (72)(50)(73). Pour les patients ne présentant pas de risques cardiovasculaires et ayant un IMC adéquat, la dose utilisée est 1,6µg/kg/j. Dès l'apparition de symptômes de grade 2 ou plus, il est recommandé de suspendre le traitement par ICI (74).

Une symptomatologie d'hyperthyroïdie associée à diminution du taux de TSH et à une augmentation du taux de fT4 conduit à l'instauration d'un traitement par bêta-bloquants, propranolol ou atenolol (72). Les bêta-bloquants cardio-sélectifs sont recommandés en cas d'asthme ou de BPCO (atenolol, metoprolol) (73). Un traitement par carbimazole peut être instauré en cas de présence d'anticorps anti-récepteur de la TSH (72). En d'hyperthyroïdie sévère, une hospitalisation et un traitement additionnel par prednisone 1-2mg/kg/j ou équivalent est nécessaire. L'iodure de potassium et le thionamide peuvent être considéré également (74). Le traitement des thyroïdites symptomatique repose sur l'administration de 0,5 mg/kg de prednisolone (72).

La présence d'un taux de fT4 normal ou diminué associée à diminution du taux de TSH conduit à l'exploration du taux d'ACTH et de cortisol matinal en vue d'une recherche d'une possible hypophysite. Ces dernières sont présent en charge par un traitement hormonal substitutif, souvent sur le long terme (72).

f) *Prise en charge des néphrites d'origine immunologique*

Lors d'une néphrite de grade 2, le traitement par ICI est suspendu et un traitement par prednisolone 0,5-1mg/kg peut être initié après exclusion d'autres étiologies avis spécialisé et une éventuelle biopsie (74) (72). Le traitement par ICI peut être réintroduit lorsque la symptomatologie évolue favorablement vers un grade 1. Pour les grades plus sévères, ou en cas d'aggravation le traitement repose sur l'administration de (methyl)prednisolone 1-2 mg/kg en IV (Tableau 15) (72)(74).

Grade de toxicité	Traitement	Poursuite, suspension ou arrêt définitif de l'ICI
Grade 1 : Créatinine > 1,5x valeur de base ou >VLN- 1,5xVLN	Surveillance de la créatinine hebdomadaire	Poursuite du traitement/ considération de la suspension du traitement
Grade 2 : Créatinine > 1,5-3x valeur de base ou >1,5-3xVLN	Hydratation et dosage de la créatinine toutes les 48-72h prednisolone 0,5-1mg/kg ou équivalent Si persistance ou aggravation : prednisolone 1-2mg/kg ou équivalent	Suspension du traitement Si persistance ou aggravation : Arrêt définitif du traitement
Grade 3 : Créatinine > 3x valeur de base ou >3-6xVLN Grade 4 : >6x VLN	Surveillance de la créatinine toutes les 24h Corticoïde en IV (methylprednisolone dose initiale 1-2 mg/kg)	Arrêt définitif du traitement

Tableau 15: *Prise en charge des EII de type néphrite selon le grade de toxicités. Adapté d'après (72).*

g) *Prise en charge des hépatites d'origine immunologique*

La prise en charge des hépatotoxicités d'origine immunologique dépend du taux des transaminases hépatiques (Tableau 16). En fonction des taux d'ALAT ou ASAT, une corticothérapie est initiée en cas d'hépatite liée aux ICI. Les taux de bilirubine et des transaminases sont mesurés deux fois par semaine (72). Dès l'apparition d'EII de grade 2, les patients doivent être incités à arrêter tout traitement non nécessaire ayant une hépatotoxicité connue (74). En cas de non réponse à la corticothérapie sous 3 jours pour des grades plus sévères, les autres alternatives comprennent mycophénolate ou l'azathioprine. A contrario, l'infliximab est à éviter en cas d'hépatite immuno-médié (74).

Grade de toxicité	Traitement	Poursuite, suspension ou arrêt définitif de l'ICI
Grade 1 : ALAT ou ASAT > VLN-3xVLN	Surveillance à 7 jour du taux ALAT et ASAT	Poursuite du traitement
Grade 2 : ALAT ou ASAT >3-5xVLN	Prednisolone 1mg/kg (voie orale)	Suspension du traitement
Garde 3 : ALAT ou ASAT >5-20xVLN	Si ALAT/ASAT < 400 et bilirubine/INR/albumine normale : prednisolone 1 mg/kg (voie orale) Si ALAT/ASAT > 400 ou augmentation de bilirubine/INR /Albumine : methylprednisolone IV 2 mg/kg	Arrêt définitif du traitement
Garde 4 : ALAT ou ASAT >20xVLN	methylprednisolone IV 2 mg/kg	Arrêt définitif du traitement

Tableau 16: Prise en charge des EII hépatiques selon le grade de toxicités. Adapté d'après (72).

h) Prise en charge des événements cardiovasculaires d'origine immunologique

L'arrêt du traitement par ICI est recommandé quel que soit le grade de toxicité des myocardites, péricardites, arythmies, vascularite et altération de la fonction cardiovasculaire. En raison des conséquences de tels effets indésirables, tous les grades de toxicités conduisent à élaborer des examens et une intervention. Une hospitalisation et une consultation par un spécialiste est recommandée (73). Le traitement comprends l'administration rapide de corticoïdes à dose élevées 1 à 2mg/kg, par voie orale ou IV selon la symptomatologie, ainsi que la prise en charge de la symptomatologie cardiaque (72) (74). En l'absence de réponse rapide aux corticoïde, d'autres immunosuppresseurs peuvent être ajoutés au traitement (74)(72)(73).

i) *Prise en charge des arthralgies d'origine immunologique*

Les arthralgies légères sont généralement prises en charge par un traitement antalgique avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens. En cas non-réponse, un traitement par prednisolone à faible dosage peut être initié. Lors d'arthralgie plus sévère le patient est adressé auprès d'un rhumatologue (72).

Grade de toxicité	Traitement	Poursuite, suspension ou arrêt définitif de l'ICI
Grade 1	Traitement analgésique : paracétamol + ibuprofène	Poursuite du traitement
Grade 2	Augmentation de l'analgésie Diclofénac, naproxène ou étoricoxib Si persistance : Prednisolone 10-20mg ou équivalent en injection intra-articulaire	Considération de la suspension du traitement
Grade 3	Prednisolone 0,5-1mg/kg Si persistance ou aggravation : consultation auprès d'un spécialiste, considération anti-TNF α	Suspension traitement

Tableau 17: *Prise en charge des EII de type arthralgie selon le grade de toxicité. Adapté d'après (72).*

III. Acteurs et outils à disposition dans la gestion des effets indésirables immunologiques

A. Une approche multidisciplinaire

La gestion des EII liés aux ICI est un véritable défi qui peut être attribué à de multiples acteurs tels que les patients, les professionnels de santé, et les institutions (Figure 18) (78).

La spécificité de ces effets indésirables et le large spectre d'organes touchés font que la gestion des EII relève souvent d'un avis spécialisé en lien étroit avec les spécialistes en oncologie (23).

L'éducation des patients concernant les traitements par immunothérapie et leurs toxicités, mais aussi l'éducation des professionnels de santé à divers niveaux fait partie intégrante de la gestion des EII.

Au niveau institutionnel et national (ASCO, ESMO NCCN, SITC) les recommandations de gestion des EII ont été développées pour couvrir de multiples scénarios allant de la suspicion de toxicité à la gestion des toxicités réfractaires. Ces dernières peuvent être ensuite adaptées pour répondre aux besoins médicaux non couverts locaux. Certaines approches multidisciplinaires initiées par des institutions voient le jour, impliquant divers professionnels de santé: la désignation d'experts en toxicité immunologique, l'ajout d'équipes composées de spécialistes ayant un intérêt dans le diagnostic et la prise en charge des EII, ou encore la mise en place de formation interdisciplinaires à destination des professionnels impliqués dans la prise en charge des patients sous immunothérapie (78).

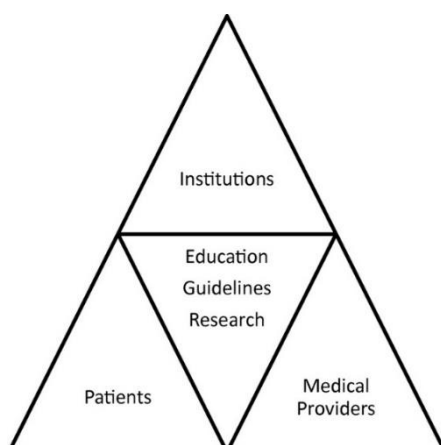


Figure 18. Approche multidisciplinaire de la gestion des toxicités immunologiques des ICI. (78)

L'amélioration de la prise en charge des EII, nécessite l'association des oncologues aux professionnels non-oncologues, la mise en place de programmes éducatifs pour les professions moins familières avec l'immunothérapie, mais aussi la publication dans le domaine non-oncologique. L'éducation de tous les professionnels impliqués dans la prise en charge des patients est un axe pour améliorer la rapidité de détection et de traitement des EII (78).

B. Mesures mises en place par les industries pharmaceutiques

1. La communication « produit » encadrée par la charte de l'information promotionnelle

Le Leem et le Comité économique des produits de santé (CEPS) ont contribué à la mise en place de charte de l'information promotionnelle, ayant pour objectif d'améliorer le bon usage des médicaments. Cette charte, encadre d'un point de vue réglementaire la promotion du médicament à l'égard des professionnels de santé. Ainsi, le champ d'application de cette charte comprend toutes formes d'informations concernant la prescription, la délivrance ou l'utilisation de spécialités, quelque en soit le support, auprès de tout professionnel habilité à prescrire, dispenser ou utiliser cette spécialité (79).

Les informations présentées aux professionnels de santé doivent respecter les spécificités de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité. L'ensemble des informations relevant de la sécurité de la surveillance du médicament doivent être délivrées et les outils de minimisation des risques doivent être proposés aux professionnels de santé.

Les supports utilisés par les laboratoires pharmaceutiques, permettant de véhiculer ces informations disposent d'un visa en cours de validité accordé préalablement par l'ANSM. Par ailleurs, des documents sont présentés de manière systématique et obligatoire aux professionnels de santé et peuvent leurs être remis. Parmi ces éléments, il est compté notamment une fiche de bon usage, et des recommandations de bonne pratique. La charte encadre d'autres aspects couvrant notamment la déontologie et le contrôle des activités promotionnelles (79).

2. Mesures additionnelles de gestion du risque

Outre les mesures courantes encadrant le bon usage du médicament (RCP, Notice patients, conditionnement, conditions de prescription et de délivrance), des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) sont mises en place lorsque les mesures courantes semblent insuffisantes pour assurer un bon usage efficace. Sous l'autorité de l'ANSM, la mise en place et la diffusion de ces mesures sont effectuées par les titulaires des autorisations de mises sur le marché. L'objectif consiste en la prévention ou la réduction du risque de survenue et de la gravité des effets indésirables (80).

Ces mesures peuvent être mises en place par le biais de différents support tels que des (80) :

- lettres aux professionnels de santé,
- documents d'information à destination des patients ou des professionnels de santé
- programmes d'accès restreint : concernant la distribution ou la prévention des grossesses

Ainsi, l'ANSM répertorie une liste des MARR en cours parmi lesquelles les ICI figurent notamment avec des outils de gestion de bon usage tels que des cartes d'alerte patient et des documents d'information concernant la gestion des effets indésirables spécifiques pour les professionnels de santé, tant hospitalier que de ville, et les patients. Ces MAAR s'inscrivent dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR) concernant l'ensemble des immunothérapies spécifiques (Tableau 18) (23).

Substance active	MAAR
Atezolizumab	Carte d'alerte Patient
Ipilimumab	Carte d'alerte Patient Brochure Patient
Nivolumab	Carte d'alerte Patient
Pembrolizumab	Carte d'alerte patient Brochure patient

Tableau 18: MARR des inhibiteurs de checkpoint immunitaire

Les cartes d'alerte patient (Figure 19, annexe 1) contiennent des informations à destination des patients des professionnels de santé tels que :

- Pour le patient : la nécessité de conserver la carte sur soi afin de la présenter aux professionnels de santé, la symptomatologie des effets indésirables éventuels, et la nécessité de consulter rapidement dès l'apparition de ces symptômes.
- Pour le professionnel de santé : le risque d'apparition EII affectant plusieurs organes, la nécessité d'un diagnostic et d'une prise en charge précoce et appropriée, un renvoi vers les recommandations de prise en charge du RCP du produit, ainsi qu'une mention visant à contacter l'oncologue référent du patient.

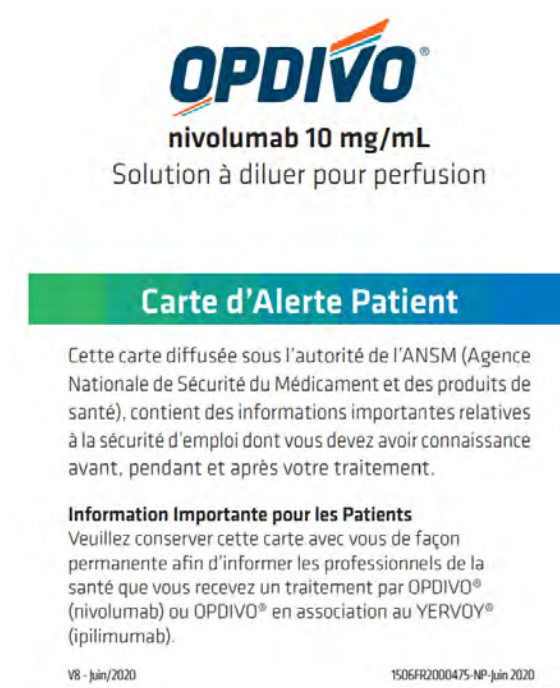


Figure 19: Couverture de la carte d'alerte patient pour Opdivo (nivolumab) (81).

C. Les équipes oncologiques dans le parcours de soin des patients

1. Les prescripteurs d'ICI

La réglementation encadre les conditions de prescription et de délivrance des produits de santé.

En ce qui concerne la délivrance, les ICI sont tout d'abord des traitements réservés à l'usage hospitalier. Les prescripteurs comprennent les médecins compétents en maladie du sang, et les spécialistes en hématologie et en oncologie (Tableau 19) (82)(83)(84)(85)(10).

Les conditions de prescriptions relatives aux principaux ICI sont renseignées dans le tableau ci-dessous :

ICI	Conditions de prescription
Nivolumab – Opdivo®	Prescription réservée aux médecins compétents en maladie du sang Prescription réservée aux spécialistes et services en cancérologie, hématologie, et oncologie médicale
Pembrolizumab – Keytruda®	Prescription réservée aux médecins compétents en maladie du sang Prescription réservée aux spécialistes et services en cancérologie, hématologie, et oncologie médicale
Durvalumab – Infinzi®	Prescription réservée aux spécialistes et services en cancérologie et oncologie médicale
Atezolizumab – Tecentriq®	Prescription réservée aux spécialistes et services en cancérologie et oncologie médicale
Avelumab – Bavencio	Prescription réservée aux spécialistes et services en cancérologie et oncologie médicale
Ipilimumab – Yervoy®	Prescription réservée aux spécialistes et services en cancérologie et oncologie médicale

Tableau 19: Conditions de prescription des différents ICI (82) (83) (84) (85) (10) (86).

2. Une place centrale dans la prévention des EII

Les EII, de par la diversité de leurs manifestations, et leurs présentations uniques ont changés les pratiques des experts en oncologie concernant leurs gestions. Ces derniers, ont une place centrale dans la détection des effets indésirables en considérant divers éléments : éducation des patients, évolution tumorale, comorbidités, investigation et suivi des patients, analyses de laboratoires, examens initiaux. Dans l'objectif de réduire l'apparition des EII, plusieurs étapes peuvent être initiées avant la mise en place d'un traitement telles que (87) :

- La conciliation médicamenteuse : notamment vis à vis des molécules pouvant exacerber les effets indésirables immunologiques, mais aussi questionner sur l'éventuelle prise de médicaments dit « OTC » (over-the-counter)
- Les examens médicaux, analyses de laboratoires, antécédents du patient
- L'identification de professionnels de santé spécialisés pouvant aider à la gestion des effets indésirables immunologiques

En cas de traitement par ICI, la reconnaissance des EII par les équipes oncologiques et le développement des stratégies permettant l'identification des patients sous immunothérapie est essentielle (78). Une composante importante est la notification de ce traitement dans le dossier électronique du patient s'il existe. Ainsi les acteurs impliqués dans le parcours de soin du patient pourront être informés de la prise de ce traitement lors d'une admission dans quelque service que ce soit. Dans la même optique, la « carte d'alerte patient » peut être remise au patient afin de notifier la prise de l'immunothérapie auprès des professionnels de santé visités par le patient (annexe 1). En raison de l'apparition tardive possible des effets indésirables, cette dernière doit être présentée par le patient même après la fin du traitement par ICI (87).

La création d'un registre électronique de patients sous immunothérapie est également décrite comme un outil permettant d'informer, via une alerte ou un email automatique, les équipes oncologiques de la visite d'un patient à l'hôpital. Cette communication peut faciliter la mise en évidence d'une toxicité liée aux ICI et permettre l'échange d'information entre l'équipe d'admission et l'équipe oncologique (78).

3. Le dossier communicant en cancérologie (DCC)

Le dossier communicant en cancérologie (DCC) est un outil permettant l'échange de données médicales entre les professionnels de santé exerçant à l'hôpital et en ville. Le parcours de soin des patients en oncologie étant complexe, varié et faisant intervenir de nombreux professionnels, le DCC a pour objectif de transmettre des informations actualisées et utiles, pour les professionnels identifiés le consultant. En 2017, 81% des patients disposaient d'un dossier communicant en cancérologie. Ce dernier comprend un ensemble de documents relatifs au parcours du patient, applicable à l'ensemble du territoire, et pouvant être complété selon les besoins loco-régionaux (88). Le programme personnalisé de soin (PPS), établissant la synthèse du programme thérapeutique du patient, a pour objectif d'être intégré au DCC (89).

4. L'éducation des patients

Comme l'expérience avec la chimiothérapie l'atteste, l'éducation des patients atteints de cancer est essentielle afin qu'ils puissent prendre soins d'eux face aux effets indésirables et qu'ils puissent contacter les professionnels de santé (90). Par ailleurs, les patients sous immunothérapie identifient la gestion des effets indésirables comme le besoin le plus important en termes d'éducation. Ceci a conduit, les sociétés en oncologie, les industries pharmaceutiques, et les organisations à développer des programmes d'éducation pour les patients. Malgré l'existence de différentes méthodes en termes d'éducation, la rétention d'information est largement dépendante des préférences, du statut émotionnel, des besoins culturels et de l'alphabétisation des patients (91). En outre, les messages importants à véhiculer aux patients traités par ICI englobent les éléments concernant la réponse thérapeutique mais aussi les effets indésirables associés, leurs survenue possible même après l'arrêt du traitement et l'importance d'une identification précoce (90).

D. La place des acteurs de santé en ville dans la gestion des EII

1. Le lien ville-hôpital dans la prise en charge des patients atteints de cancers

Avec le développement de soins à domicile pour les patients atteints de cancer, mais aussi des aller/retour entre l'hôpital et la ville, la prise en charge des patients évolue pour les professionnels de santé tels que les médecins traitants et les pharmaciens en matière de conseil et d'information concernant les effets indésirables. Le plan cancer 2014-2019 avait parmi ses objectifs l'amélioration de la coordination ville-hôpital et l'échange d'information entre professionnels de santé, afin d'inclure plus largement les professionnels de premier recours dans le partage d'information et améliorer leur réactivité et leur implication dans le suivi et la prise en charge des patients. Ainsi, la mise en place du dossier communicant en cancérologie (DCC) a pour objectif de répondre à ces besoins d'échanges notamment pour les professionnels de ville. Le développement d'autres moyens de communication numérique a également pour objectif de permettre aux pharmaciens exerçant en officine d'accéder aux données de pharmacies hospitalières et aux médecins traitants d'accéder aux dossiers médicaux hospitaliers. Par ailleurs, la mise à disposition d'outils de bonnes pratiques (tels que la prise en charge clinique par type de cancer) pour les professionnels de santé de ville a été également un axe du dernier plan cancer pour répondre à ces objectifs (92).

Le médecin généraliste, en lien avec les spécialistes, l'entourage du malade et le pharmacien d'officine, a une place essentielle dans la gestion des effets indésirables des thérapies anti-cancéreuses, c'est pourquoi le programme thérapeutique des patients et des principales complications doivent lui être accessible (93). Pourtant, en 2017, moins d'un médecin généraliste sur cinq recevrait systématiquement des informations concernant les effets indésirables attendus pour les patients atteints de cancer et traités à l'hôpital. De plus, près de 70 % des médecins éprouveraient des difficultés de « assez » à « très importantes » en ce qui concerne la gestion des effets indésirables des patients traités par des thérapies anti-cancéreuses. Ces difficultés sont rapportées comme émanant souvent d'un défaut de transmission d'information de l'hôpital (94).

2. Importance des acteurs de santé en ville dans les gestions des toxicités liées au ICI

Pour ce qui est de la gestion des EI, l'Institut National du cancer (l'INCa) souligne l'importance du renforcement du lien ville-hôpital afin de favoriser le bon usage de ces immunothérapies anti-cancéreuses en ville. En effet, bien que les professionnels de santé en ville tels que les médecins et les pharmaciens d'officine ne soient les prescripteurs des ICI, ils occupent un rôle essentiel dans la surveillance et la prévention des effets indésirables immunologiques (23).

Ces toxicités pouvant survenir même après la fin du traitement, il est important qu'ils soient informés de la prise actuelle ou antérieure de ces immunothérapies anti-cancéreuses afin qu'ils puissent être vigilants sur l'apparition de potentiels effets indésirables immunologiques (90). D'autant que, les patients traités par ICI aborderaient pour près de 76% d'entre eux la notion de qualité de vie avec un professionnel de santé, notamment avec leur médecin généraliste, et que ce sujet, serait abordé lors de consultation à l'occasion d'apparition d'effets indésirables pour près de la moitié des patients (95).

Les attentes des patients atteints de cancer (traités par différentes thérapies anti-cancéreuses) vis-à-vis de leur pharmacien d'officine a été évalué lors d'une étude qui a révélé que 84% des patients atteints de cancers se rendent au moins une fois par mois à l'officine, et que 75% expriment un besoin d'accompagnement autour des effets indésirables et une remontée de ces EI par la pharmacie vers les équipes hospitalières. Pour ce qui est de la coordination ville-hôpital, plus d'un tiers des patients étaient favorables au partage d'informations d'hospitalisation avec leur pharmacien d'officine, et ce d'autant qu'ils étaient fidèles à une seule pharmacie, qu'ils avaient la connaissance du dossier pharmaceutique et une prise en charge par un pharmacien (96).

Afin d'améliorer leur place dans la gestion des EI, plusieurs documents ont été déployés afin d'optimiser le parcours de soins du patient, permettant une traçabilité et une prise en charge coordonnée entre les différents acteurs. Parmi ces outils on compte :

- La carte d'alerte patient,
- La lettre de liaison ville-hôpital (information du médecin traitant des informations essentielles d'hospitalisation)

- Les comptes rendus de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), qui doit accessible à 100% des médecins généralistes depuis le 31 décembre 2017 (23).

La société Française d'immunothérapie du cancer (FITC) met également à disposition une lettre type à adresser au médecin traitant d'un patient recevant une immunothérapie (Annexe 2).

Enfin, l'INCa indique que l'ensemble des acteurs impliqués dans le parcours de soins d'un patient traité par ICI doivent être formés (23).

IV. Perception et rôle des professionnels de santé de ville (pharmaciens, médecins) concernant les EII des ICI

A. Contexte et objectif de l'étude

De nombreuses AMM et extensions d'AMM caractérisent depuis quelques années les ICI en oncologie. Ainsi, le nombre de patients traités par immunothérapie est grandissant, et les EII spécifiques de ces thérapies concernent de fait de plus en plus de patients. Ces toxicités immunologiques, peuvent affecter de nombreux organes avec des délais d'apparition variables, et une prise en charge spécifique selon le grade de toxicité. Si la présence de diagnostics différentiels rend difficile l'identification de ces EII, la méconnaissance de l'existence de ces toxicités complexifient la surveillance à leur égard. Les professionnels de santé de ville, acteurs clés du parcours de soins des patients, peuvent être amenés à être en première ligne face à ces toxicités. Ces thérapies étant réservées à l'usage hospitalier, cette étude a pour objectif d'explorer les perceptions des professionnels de santé de ville concernant la gestion des EII en oncologie et du rôle qu'ils occupent.

B. Méthodologie

1. Elaboration du questionnaire :

Un questionnaire a été réalisé auprès de médecins généralistes et pharmaciens d'officine exerçant en France par le biais de la plateforme Google Form (Annexe 3). La durée estimée de réalisation du questionnaire était de 5 minutes et le questionnaire était anonyme.

Le questionnaire comprenait 18 questions réparties en quatre volets :

- **Informations générales (5 questions)** : ce premier volet a pour objectif de connaître la profession exercée, l'ancienneté d'exercice, la zone et le lieu d'exercice, ainsi la réalisation ou non d'une formation spécifique en oncologie par l'échantillon répondant.

- **Suivi de patientèle (4 questions):** ce volet a pour objectif d’apprécier l’accès aux différents outils de suivi en oncologie, la présence de patients traités par inhibiteurs de checkpoints au sein de la patientèle, et si tel est le cas, la présentation ou non de la carte d’alerte patient et l’expérience vis-à-vis des effets indésirables immunologiques.

- **Perception des effets indésirables des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (4 questions) :** ce volet a pour objectif d’apprécier la familiarité vis-à-vis des inhibiteurs de checkpoints, du spectre de leurs effets indésirables immunologiques, des délais d’apparitions de ces toxicités et du principe de prise en charge.

- **Perception du rôle dans la gestion des effets indésirables immunologiques (5 questions) :** ce volet a pour objectif d’apprécier la perception du rôle que les professionnels de santé pensent devoir tenir à l’égard de la surveillance et de la gestion des effets indésirables immunologique, et de caractériser leurs préférences en matière d’informations.

2. Diffusion du questionnaire :

Le questionnaire a été transmis aux médecins généralistes par le biais des conseils départementaux de l’ordre des médecins et par le biais de groupes professionnels sur les réseaux sociaux auprès des pharmaciens d’officine.

a) Diffusion auprès des médecins généralistes

Entre décembre 2021 et avril 2022, 115 conseils départementaux de l’ordre des médecins ont été contactés pour la diffusion du questionnaire. Parmi eux, 13 ont répondu favorablement à la diffusion par courriel ou à la mise en ligne du questionnaire dans un espace approprié. Les départements concernent : La Seine-Maritime, les Yvelines, la Haute-Loire, le Nord, les Pyrénées-Orientales, les Deux Sèvres, la Meurthe et Moselle, le Jura, le Pas de Calais, la Dordogne, la Corrèze, les Bouches-du-Rhône et l’Allier.

b) Diffusion auprès des pharmaciens d'officine

Entre octobre 2021 et mars 2022, le questionnaire a été diffusé par le biais de publications sur plusieurs groupes de pharmaciens d'officine sur le réseau social facebook: « UE IACO » « Pharmacool » et « Jobs de pharma ».

C. Résultats de l'étude

1. Caractéristiques générales des répondants

Au total, cette étude comptabilise un échantillon de 75 professionnels de santé (interrogés entre le 29/10/2021 et le 22/09/2022) comprenant :

- 50 médecins généralistes et,
- 25 pharmaciens exerçant en officine.

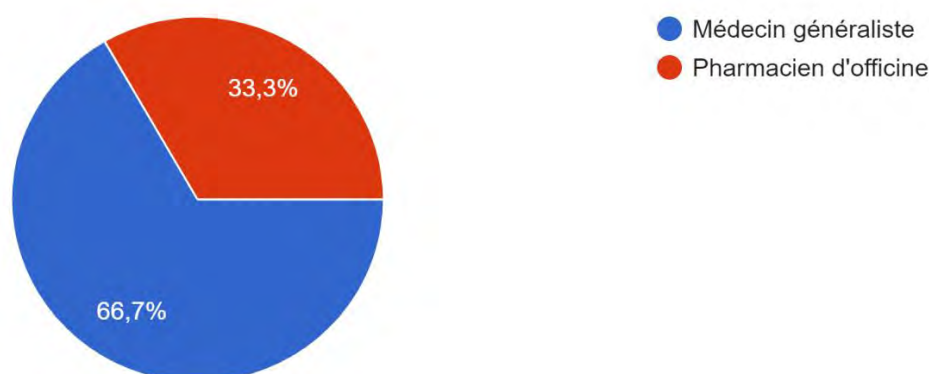


Figure 20: Répartition des répondants selon la profession exercée. (n=75)

Pour chacun d'entre eux, des informations générales concernant la zone, le lieu, l'ancienneté d'exercice, ainsi que la présence ou l'absence de formation spécifique en oncologie au cours des cinq dernières années ont été demandées.

Parmi l'ensemble des professionnels de santé répondants 60% (n=45) exercent en zone urbaine et 40% (n=30) en zone rurale (Figure 21).

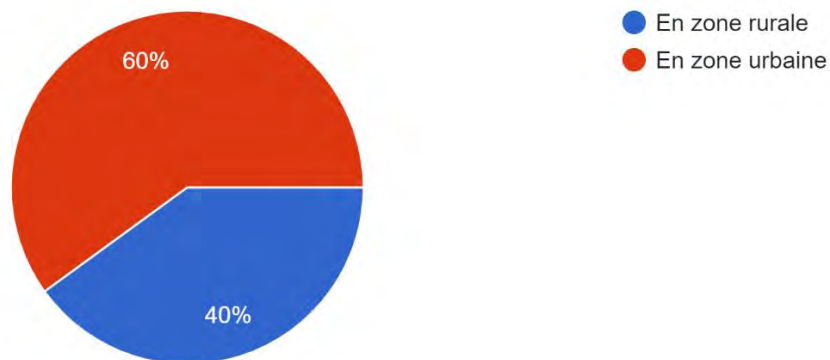


Figure 21: Répartition des professionnels de santé répondants selon la zone d'exercice. (n=75)

Les lieux d'exercices des répondants concernent diverses régions en France, représentées ci-dessous par ordre de fréquence : Occitanie (30,1%), Ile de France (17,8%), Grand Est (13,7%), Auvergne Rhône Alpes (12,3%), Nouvelle Aquitaine (12,3%), Bourgogne-Franche-Comté (6,8%). Les autres régions d'exercice des répondants incluent la Bretagne, la région Provence Alpes Côte d'Azur, et le Pays de la Loire (Figure 22).

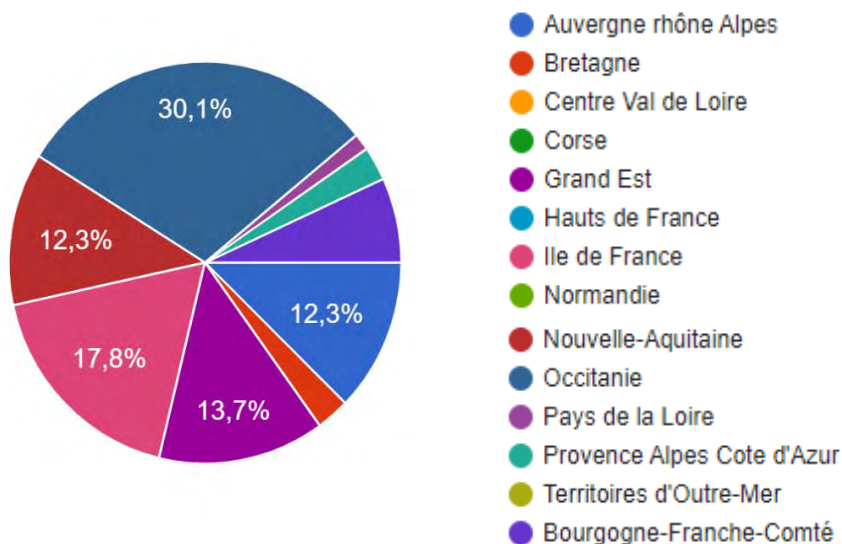


Figure 22: Répartition des régions d'exercice des professionnels de santé répondants (n=73)

L'ancienneté d'exercice des répondants est globalement répartie de la manière suivante (Figure 23) :

- 30,7% avaient moins de 5 ans d'exercice
- 36% avaient entre 5 et 10 ans d'exercice
- 33,4% avaient plus de 11 ans d'exercice : notamment, 18,7% des répondants avaient plus de 20 ans d'exercice.

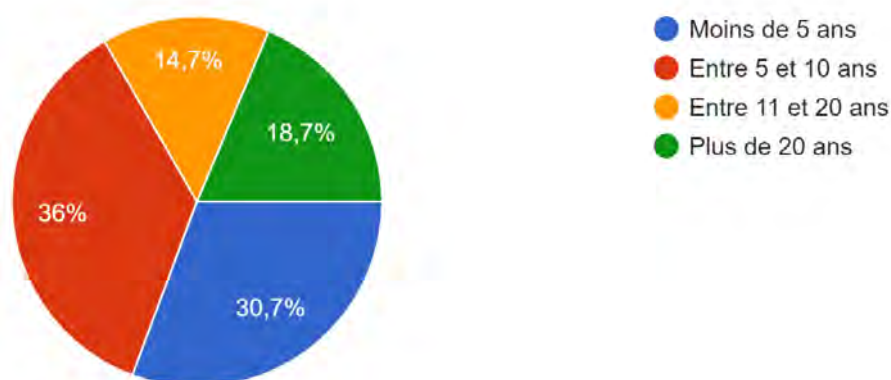


Figure 23: Répartition de l'ancienneté d'exercice des professionnels de santé répondants (n=75)

Enfin, 84% des professionnels de santé répondants indiquent ne pas avoir suivi de formations spécialisées en oncologie au cours des 5 dernières années. Douze d'entre eux (16%) en avait suivi une dont 10 pharmaciens (Figure 24).



Figure 24: Répartition des professionnels répondants selon la réalisation ou non d'une formation en oncologie au cours des 5 dernières années. (n=75)

2. Le suivi des patients atteints de cancers

Afin d'apprécier le niveau d'information des professionnels de santé vis-à-vis de leur patientèle atteinte de cancer, il a été demandé aux répondants de renseigner la fréquence à laquelle les informations suivantes leur étaient communiquées :

- Compte rendu de RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire),
- DCC (Dossier Communicant en Cancérologie),
- PPS (Programme Personnalisé de Soins),
- DP (Dossier Pharmaceutique)
- Effets indésirables attendus

La fréquence d'accès aux informations « souvent » et « parfois » ont été définies dans le questionnaire comme :

- Souvent : plus d'une fois sur deux
- Parfois : moins d'une fois sur deux

Pour une meilleure appréciation des résultats, les données suivantes ont été réparties par profession. D'une part, l'accès au compte rendu de RCP, au dossier communicant en cancérologie (DCC), au programme personnalisé de soins (PPS) a été analysé uniquement pour les répondants médecins généralistes, d'autre part l'accès au dossier pharmaceutique a été analysé seulement pour les répondants pharmaciens d'officine. Enfin, le niveau d'information vis-à-vis des effets indésirables attendus ont été rapportés pour l'ensemble des répondants (médecins généralistes et pharmacien d'officine).

a) Niveau d'information des médecins généralistes

Plus de la moitié des médecins généralistes 57.1% (28/49) indiquent avoir toujours accès au compte rendu de RCP, 30.6% (15/49) y ont accès plus d'une fois sur deux, 10.2% (5/49) moins d'une fois sur deux et un médecin généraliste indique ne jamais y avoir accès. Une réponse ininterprétable a été exclue de cette analyse.

En ce qui concerne l'accès au dossier communicant en cancérologie (DCC), seulement 4% (2/50) des médecins généralistes indiquent y avoir toujours accès, 16% (8/50) plus d'une

fois sur deux, 26% (13/50) moins d'une fois sur deux, et près de la moitié soit 54% (27/50) indique ne jamais le recevoir.

Pour l'accès au programme personnalisé de soin (PPS) : 10.2% (5/49) indiquent y avoir toujours accès, 16.3% (8/49) plus d'une fois sur deux, 32.7% (16/49) moins d'une fois sur deux et 40.8% (20/49) jamais (Figure 25).

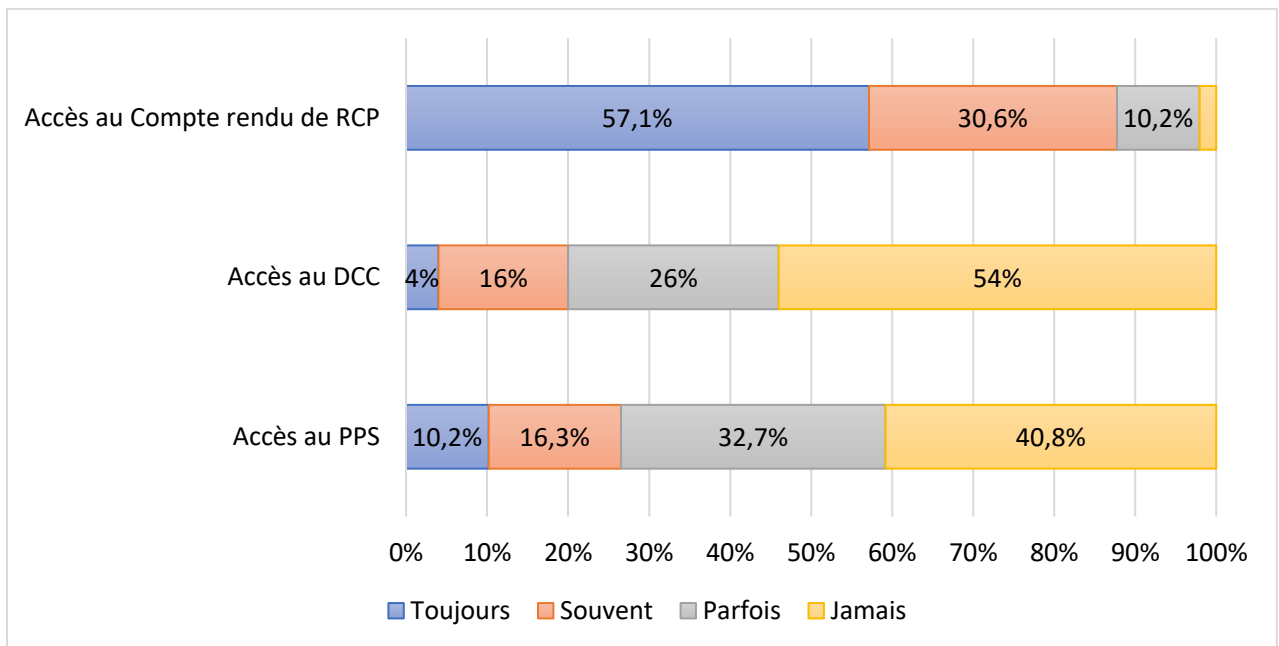


Figure 25: Fréquence d'accès des médecins généralistes répondants au compte rendu de RCP (n=49) DCC (n=50) et PPS (n=49). Le total des fréquences est égal à 100% des répondants.

*RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire, DCC : dossier communicant en cancérologie, PPS : programme personnalisé de soin.

b) Niveau d'information des pharmaciens d'officine

Les pharmaciens d'officine indiquent avoir accès au Dossier Pharmaceutique (DP) (Figure 26) :

- Plus d'une fois sur deux pour 20% (5/25) d'entre eux
- Moins d'une fois sur deux pour 40% (10/25)
- Jamais pour 40% d'entre eux (10/25)

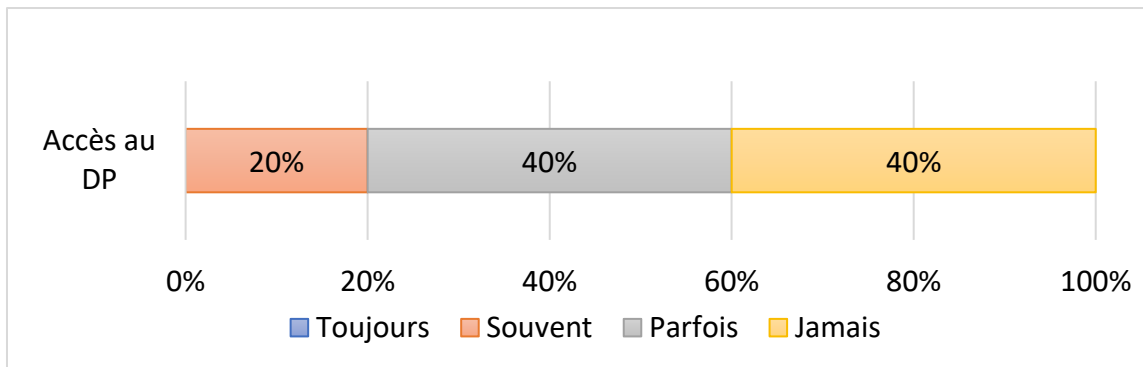


Figure 26: Fréquence d'accès des pharmaciens d'officine au dossier pharmaceutique (n=25). Le total des fréquences est égal à 100%.

c) Niveau d'information des professionnels de santé de ville vis-à-vis des effets indésirables attendus

En considérant l'ensemble des répondants (médecins généralistes et pharmaciens), les professionnels de santé de ville indiquent être informés des effets indésirables attendus vis-à-vis de leur patientèle atteint de cancer:

- Plus d'une fois sur deux dans 11% des cas (8/73)
- Moins d'une fois sur deux dans 28.8% des cas (21/73), et
- Jamais dans 60.2% des cas (44/73).

Deux réponses ininterprétables ont été exclues (Figure 27).

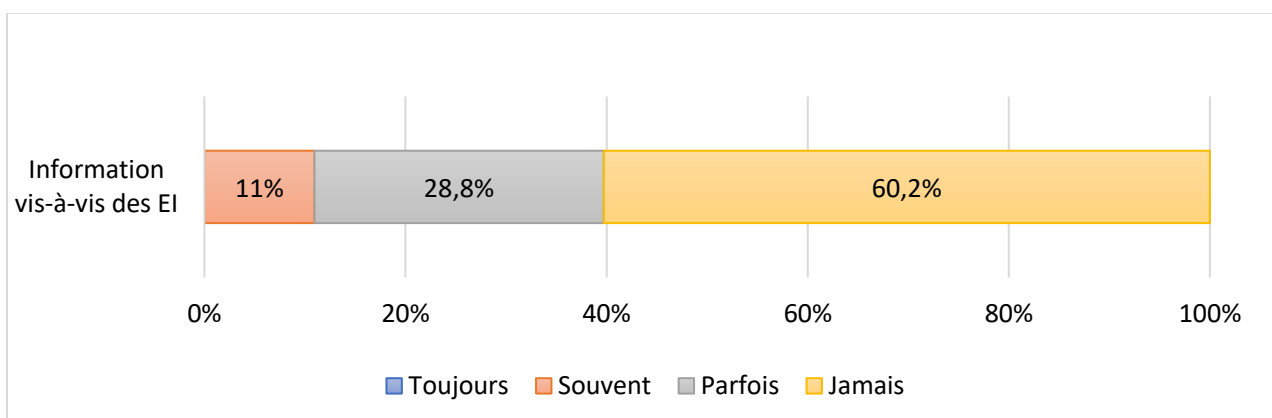


Figure 27: Fréquence d'information des professionnels de santé répondants vis à vis des effets indésirables attendus (n=73)

3. Suivi de la patientèle traitée par ICI

Près de la moitié des professionnels de santé répondants comptent dans leur patientèle au moins un patient recevant un traitement par inhibiteur de checkpoint immunitaire (anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-CTLA-4). En effet 41.9% (31/74) ont dans leur patientèle entre 1 et 5 patients recevant l'un de ces traitements, et 5.4% (4/74) en comptent entre 6 et 10.

Néanmoins, 52.7% (39/74) des professionnels de santé interrogés renseignent ne pas en compter dans leur patientèle (Figure 28).

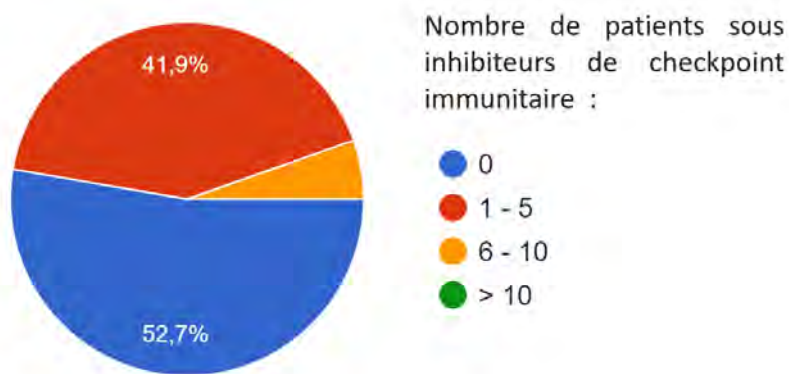


Figure 28: Répartition des professionnels de santé répondants selon le nombre de patients au sein de leur patientèle traités par ICI.

En considérant uniquement les professionnels de santé ayant renseignés avoir au moins 1 patient traité par ICI dans leur patientèle, représentés majoritairement par des médecins généralistes (29/35), nous pouvons observer que dans 88.6 % (31/35) des cas, ces patients ne leurs ont pas présentés la carte d'alerte patients (Figure 29).

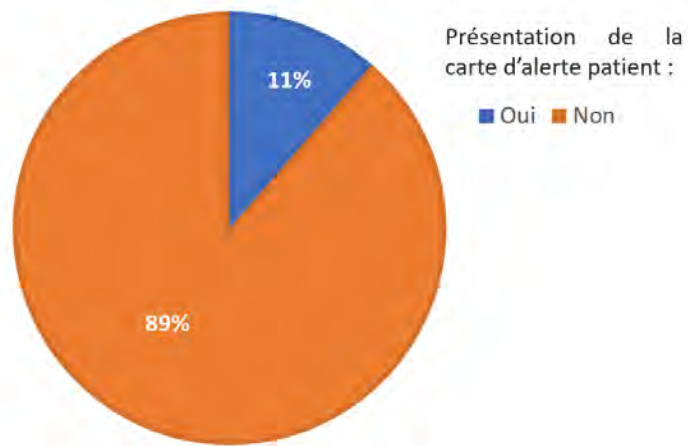


Figure 29: Présentation de la carte d'alerte patient (n=35)

Toujours au sein de même échantillon, 37.1% de ces professionnels de santé (13/35) indiquent avoir déjà été confrontés à la gestion des toxicités immunologiques, et 62.9% (22/35) indiquent ne jamais y avoir été confrontés (Figure 30).



Figure 30: Expérience vis-à-vis de la gestion des effets indésirables immunologiques. (n=35)

4. Perception des ICI et de la gestion des EII

a) Familiarité avec les ICI

Il a été demandé aux professionnels de santé d'indiquer, parmi les molécules d'ICI citées, celles qui leurs étaient familières. La majorité des professionnels de santé, soit 69.3%, ont indiqués ne pas avoir connaissance de ces thérapies. Environ 32% (24/75) indiquent être familier avec au moins une molécule, principalement nivolumab (Opdivo®) et pembrolizumab (Keytruda®).

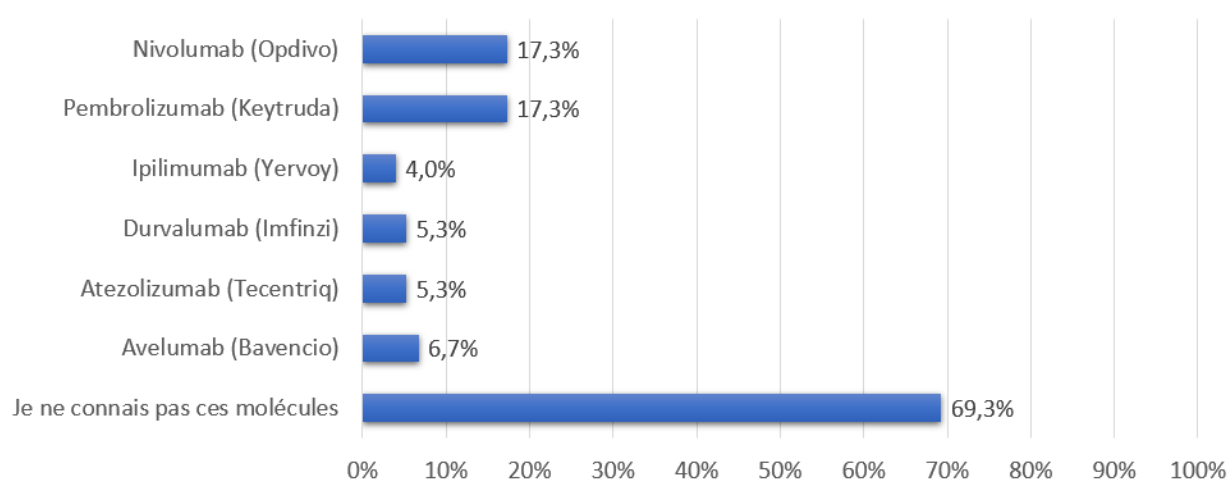


Figure 31: Familiarité avec les différentes molécules d'ICI par les professionnels de santé de ville. (n=75)

La familiarité avec au moins une des molécules a été analysée selon l'accès ou non aux dossiers de suivi des patients (Tableau 20). On observe que 47.4% des médecins généralistes ayant un accès au DCC sont familier avec au moins une des molécules contre 14.8% pour ceux renseignant n'avoir jamais accès au DCC. D'autre part 46.6% des pharmaciens ayant un accès au DP sont également familiers avec au moins une des molécules contre 20% pour ceux n'ayant pas d'accès au DP.

Accès aux dossiers de suivi des patients	Médecins généralistes		Pharmaciens d'officine	
	Echantillon (n)	Familier avec au moins une molécule % (n)	Echantillon (n)	Familier avec au moins une molécule % (n)
Accès au DCC Toujours, souvent, parfois, Jamais	23 27	47.4 % (10/23) 14.8 % (4/27)		
Accès au PPS Toujours, souvent, parfois Jamais	29* 20	31.0% (9/29) 20.0% (4/20)		
Accès au DP Toujours, souvent, parfois Jamais			15 10	46.6% (7/15) 20.0% (2/10)

Tableau 20: Familiarité avec au moins une molécule selon l'accès aux dossiers de suivi des patients.

*Une réponse ininterprétable a été exclue

b) Perception des EI et de leur gestion

Les connaissances des professionnels de santé de ville vis-à-vis des EI sont variables selon les organes affectés. Les EI dermatologiques et gastro-entérologiques ont été rapportés comme les plus connus par les répondants, respectivement 57.5% (n=42/73) et 54.8% (n=40/71). A contrario, les endocrinopathies d'origine immunologiques apparaissent être les effets indésirables les moins connus des professionnels de santé avec 15.5% (n=11/71) des répondants indiquent avoir connaissance que les inhibiteurs de checkpoints peuvent conduire à l'apparition de ce type de toxicité. Les connaissances vis-à-vis des effets indésirables immunologiques affectant d'autres organes sont représentés par ordre de connaissance (Figure 32).

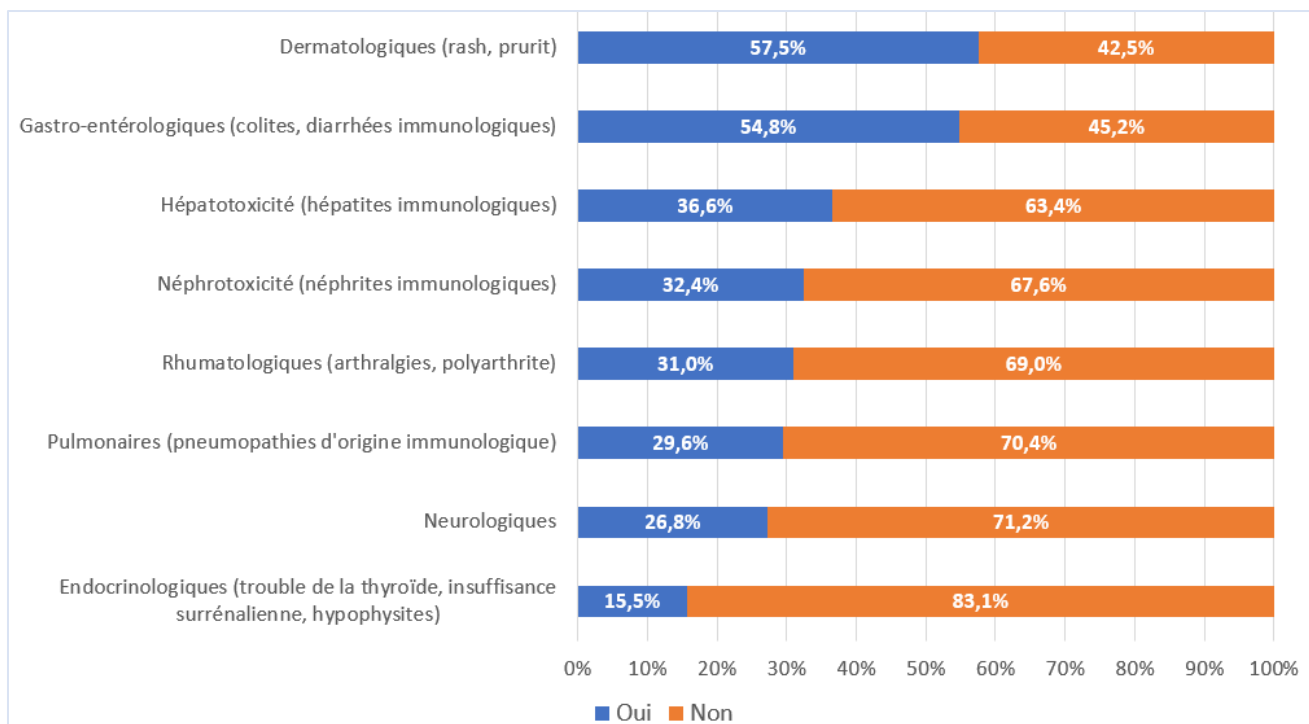


Figure 32: Connaissance des EII selon les organes affectés. (n=75 pour les effets indésirables dermatologiques et gastro-entérologiques, n=71 pour les autres catégories)

En ce qui concerne le principe de prise en charge des toxicités immunologiques des ICI, le recours aux corticoïdes (*per os*, ou *IV*) et la suspension ou l'arrêt du traitement par ICI en fonction des grades de toxicités sont des éléments méconnus de la majorité des répondants (73,3%, n=55/75). Il en est de même pour les connaissances concernant la cinétique d'apparition des toxicités, et le fait qu'elles puissent survenir parfois même après l'arrêt du traitement (73,3%, n=55/73). Pour ces deux éléments (principe de prise en charge, et cinétique d'apparition) environ un quart des répondants (26,7%, n=20/75) indiquent en avoir connaissance. (Figure 33, Figure 34)

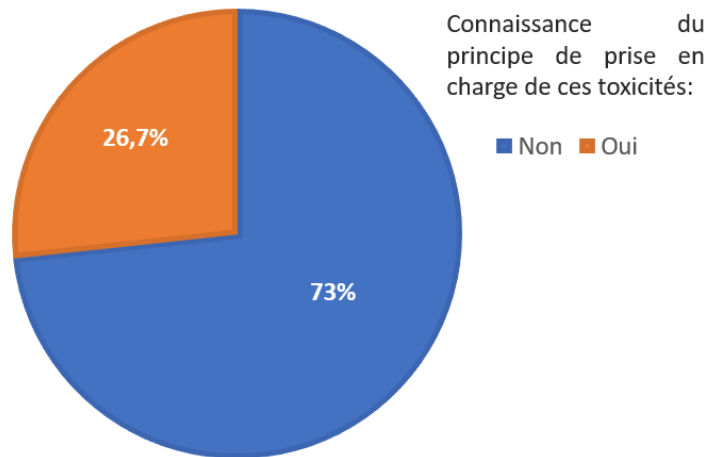


Figure 33: Connaissance du principe de prise en charge (corticoïdes +/- suspension ou arrêt de traitement selon le grade de toxicité). (n=75)

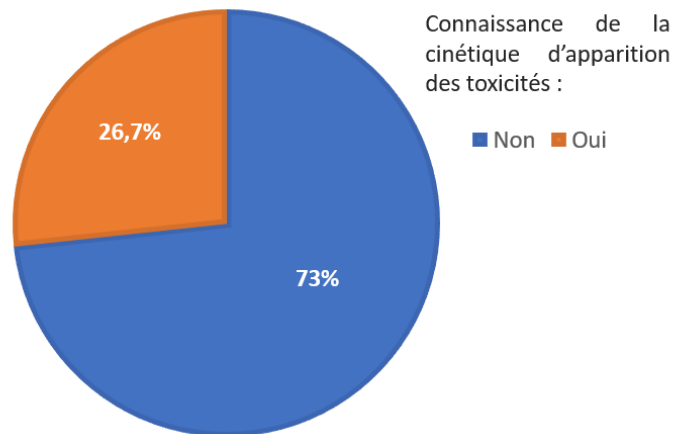


Figure 34: Connaissance de l'existence d'une cinétique d'apparition des toxicités variables parfois même après l'arrêt du traitement. (n=75)

5. Rôle dans la surveillance et la gestion des EII

a) Définition

Afin d'explorer la perception du rôle que les professionnels de santé de ville ont sur la gestion de ces toxicités, il a été demandé aux répondants d'indiquer sur une échelle de 1 à 10 (1 étant un rôle « pas important » et 10 étant un rôle « très important ») quel devrait être, selon eux, leur rôle dans :

- La vigilance vis-à-vis de la survenue des effets indésirables immunologiques
- La prise en charge des effets indésirables immunologiques

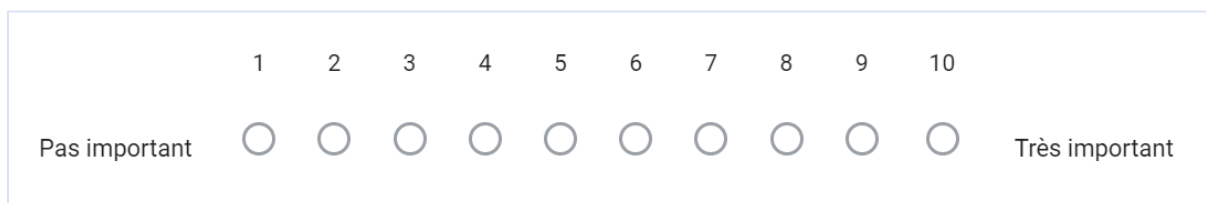


Figure 35: Echelle de perception du rôle de 1 à 10

Nous considérons un score entre 1 à 5 équivalent à avoir un rôle de « pas important » à « moyennement important » et un score entre 6 à 10 équivalent à un rôle de « important » à « très important ».

b) Perception du rôle dans la vigilance et la gestion des EI

Sur l'ensemble des répondants, en moyenne les professionnels de santé perçoivent avoir un rôle important à tenir dans la surveillance/vigilance vis-à-vis des EI avec un score moyen de 7,8/10 et un score médian de 8/10 (Figure 36). Le rôle perçu dans la gestion des EI est quant à lui moins important, avec un score moyen de 6,6/10 et un score médian à 6/10 (Figure 37).

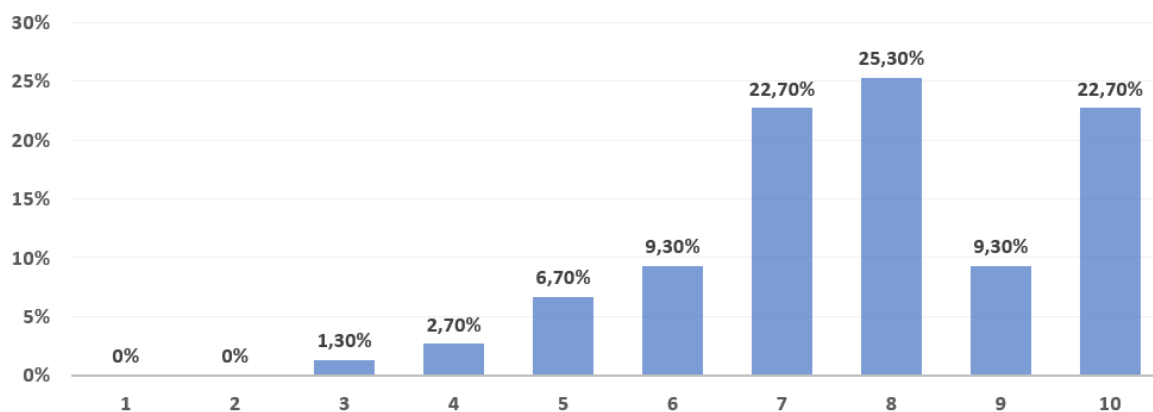


Figure 36: Répartition des scores attribués pour la perception du rôle des professionnels de santé de ville en termes de vigilance/surveillance. 1: rôle « pas important », 10 : rôle « très important ». (n=75)

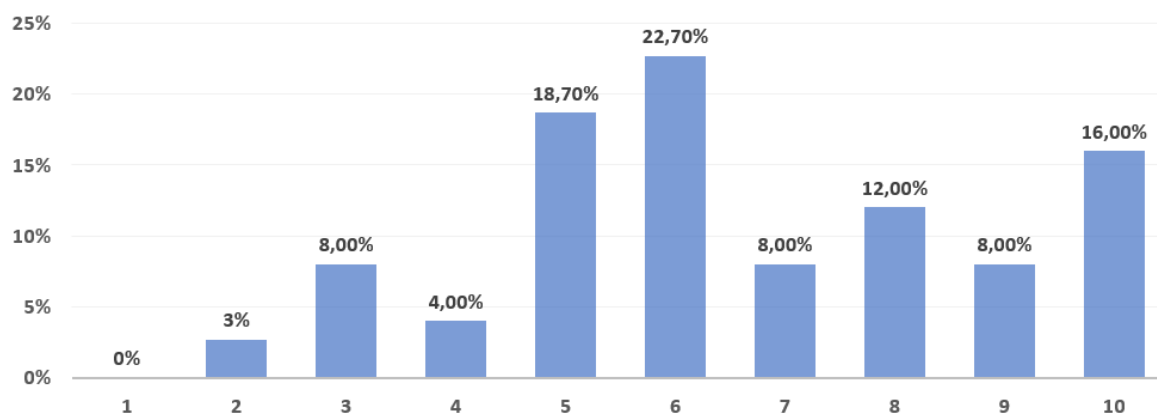


Figure 37: Répartition des notes attribuées pour la perception du rôle des professionnels de santé de ville en termes de prise en charge des effets indésirables immunologiques. 1 : rôle « peu important », 10 : rôle « très important ». (n=75)

La réalisation d'un test de comparaison de moyenne (T test de student) démontre que les professionnels de santé de ville perçoivent que leur rôle est significativement plus important dans la vigilance des effets indésirables que dans leur gestion ($p=0,0002$) (tableau 21).

Perception du rôle	Moyenne des scores attribués:	T test (< 0,05)
Identification/vigilance	7,76	0,00022672
Prise en charge	6,58	

Tableau 21: Comparaison de la perception du rôle dans la vigilance et dans la prise en charge des effets indésirables immunologiques (n=75)

Différents facteurs ont été testés afin d'analyser si le lieu d'exercice, l'expérience, les connaissances et les informations détenues avaient un impact sur la perception du rôle des professionnels de santé de ville. Cependant, les résultats obtenus ont démontré une différence significative selon la profession exercée. Ainsi dans l'analyse suivante, afin d'éviter un biais d'interprétation nous analyserons d'une part, les facteurs influents sur la perception du rôle des pharmaciens, et d'autre part, ceux influant sur la perception du rôle tenu par les médecins.

(1) Perception du rôle des pharmaciens

En moyenne, les pharmaciens attribuent un score de 8.4/10 et de 8.2/10 à leur rôle dans l'identification/vigilance et la gestion des toxicités immunologiques respectivement. La réalisation d'une formation spécialisée en oncologie au cours des 5 dernières années et la connaissance des molécules ne semblent pas avoir d'impact sur la perception de leur rôle (Tableau 22). En revanche, bien que l'échantillon soit faible, l'accès au dossier pharmaceutique semble être une composante influant significativement sur la perception du rôle. En effet, un accès au dossier pharmaceutique (souvent ou parfois) augmente le score moyen attribué pour la vigilance à 8,9/10 en comparaison à l'absence d'accès au DP ($p=0,006$). Cette différence est d'autant plus prononcée pour la prise en charge avec un score moyen attribué de 9,2/10 lorsque les pharmaciens ont un accès au DP contre 6,6/10 lorsqu'ils n'y ont jamais accès ($p=0,001$) (Tableau 2).

Perception du rôle des Pharmaciens						
Caractéristiques	Rôle dans la vigilance/surveillance			Rôle dans la prise en charge		
	Echantillon	Moyenne de score (/10)	(Ttest)	Echantillon	Moyenne de score	(Ttest)
Pharmaciens	25	8.4		25	8.2	
Formation spécifique						
<i>Oui</i>	10	8.2	$p=0.318$	10	7.9	$p=0.351$
<i>Non</i>	15	8.5		15	8.2	
Connaissance de molécules						
<i>Oui (au moins 1)</i>	10	8.7	$p= 0.189$	10	8.9	$p=0.048$
<i>Non</i>	15	8.2		15	7.6	
Accès au DP						

<i>Souvent, parfois</i>	15	8.9	<i>p=0.006</i>	15	9.2	<i>p= 0.001</i>
<i>Jamais</i>	10	7.6		10	6.6	

Tableau 22: Perception du rôle des pharmaciens concernant la vigilance et la prise en charge des effets indésirables immunologiques. (n= 25)

Certains autres facteurs n'ont pu être testés en raison du faible échantillon (présence de patients sous ICI, expérience en gestion de toxicité immunologique ou accès au compte rendu de RCP)

(2) Perception du rôle des médecins

Au sein de l'échantillon de médecin généralistes (n=50), on observe une différence significative du rôle perçu entre l'identification/vigilance et la prise en charge des EI, avec un score moyen de 7,4/10 et de 5,8/10 respectivement ($p=0,00001$) (Tableau 23).

La zone d'exercice, l'ancienneté d'exercice et la présence de patientèle traitée par ICI ne semblent pas influencer sur la perception du rôle que cela soit pour l'identification ou la prise en charge des toxicités immunologiques (Tableau 23).

Caractéristiques	Rôle dans la vigilance/surveillance			Rôle dans la prise en charge		
	Echantillon n	Moyenne de score	(Test T)	Echantillon	Moyenne de score	(Test T)
Médecins généralistes	50	7,44		50	5,8	
	<i>p=0,00001</i>					
Zone d'exercice			<i>p= 0,175</i>			<i>p= 0,298</i>
<i>Rural</i>	22	7,18		22	5,63	
<i>Urbain</i>	28	7,64		28	5,93	
Ancienneté d'exercice			<i>P=0,255</i>			<i>P=0,130</i>
<i>0-10 ans</i>	31	7,58		31	6,06	
<i>>10 ans</i>	19	7,21		19	5,36	
Patientèle traitée par ICI			<i>p= 0,250</i>			<i>p= 0,173</i>
<i>Présence</i>	29	7,31		29	5,55	
<i>Absence</i>	20*	7,65		20*	6,10	

Tableau 23: Perception du rôle des médecins généralistes dans la vigilance et dans la prise en charge des EI selon les caractéristiques générales.

*Une réponse non interprétable a été exclue.

Les moyennes et médianes de score obtenues pour la perception du rôle selon l'accès au dossier communicant en cancérologie et au programme personnalisé de soins sont rapportées dans le tableau 24.

Caractéristiques	Rôle dans la vigilance/surveillance			Rôle dans la prise en charge		
	Echantillon	Moyenne de score (/10)	Médiane	Echantillon	Moyenne de score	Médiane
Accès au DCC Toujours, souvent parfois, Jamais	23 27	7,00 7,80	7,00 8,00	23 27	5,3 6,18	5,00 6,00
Accès au PSS Toujours, souvent, parfois, Jamais	29* 20	7,03 8,00	7,00 8,00	29* 20	5,58 6,15	6,00 6,00

Tableau 24: Perception du rôle des médecins généralistes dans la vigilance et la prise en charge des EII selon l'accès au DCC et au PSS. (n=50)

*Une réponse ininterprétable a été exclue.

c) Perception des difficultés rencontrées par les professionnels de santé de ville

La majorité des professionnels de santé indiquent penser qu'aujourd'hui, ils rencontreraient des difficultés dans l'identification d'une potentielle toxicité immunologique (69.3%, n=52/75) et dans la conduite à tenir en lien avec les équipes oncologiques (78.7%, n=59/75).

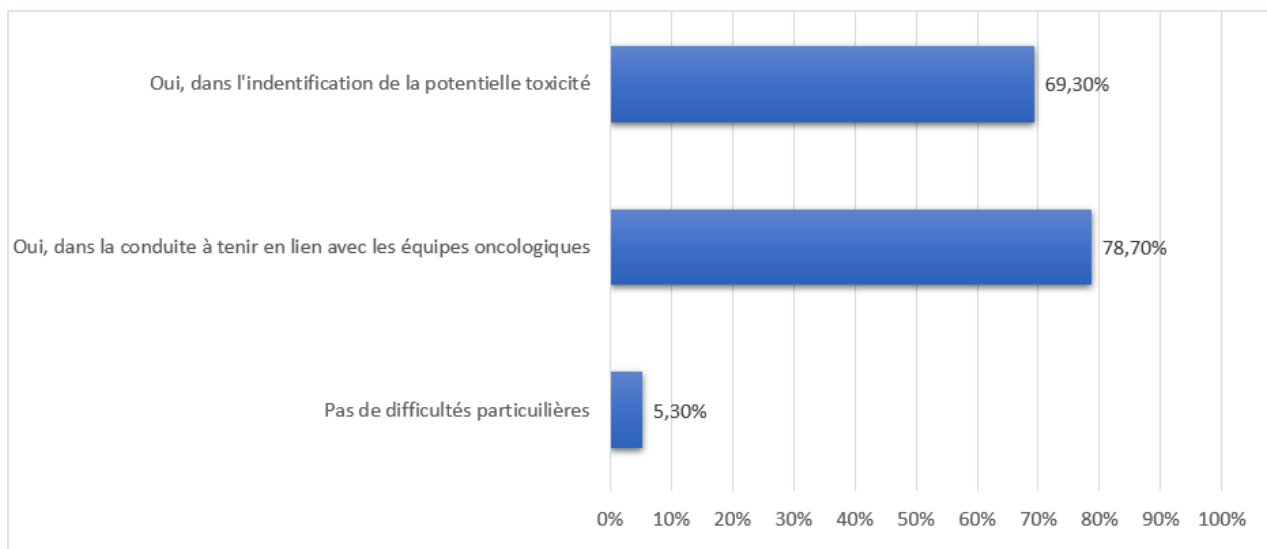


Figure 38: Perception des difficultés rencontrées pour l'identification d'une potentielle toxicité et dans la conduite à tenir en lien avec les équipes oncologiques (n=75)

d) *Souhaits et canaux préférentiels d'information des professionnels de santé de ville*

Près de l'ensemble des professionnels de santé interrogés, 92% sont très favorables à être informés des effets indésirables attendus lorsque l'un de leur patient est traité par ICI. Cinq répondants indiquent y être plutôt favorable, et seulement un répondant indique de pas y être du tout favorable. (Figure 39 A.)

Par ailleurs, il a été demandé de renseigner un ou plusieurs canaux de communications privilégiés pour l'information concernant la gestion spécifique des toxicités immunologiques (Figure 39 B.):

- 92% souhaitent être informés par les équipes oncologiques au moment adéquat
- 34,7% souhaitent être informés par des brochures d'information institutionnelles ou provenant de l'industrie pharmaceutique
- 26,7% souhaitent être informés par un enseignement spécifique
- 10,7% souhaitent être informés par la presse de médecine générale
- Un répondant ne souhaite pas être informé

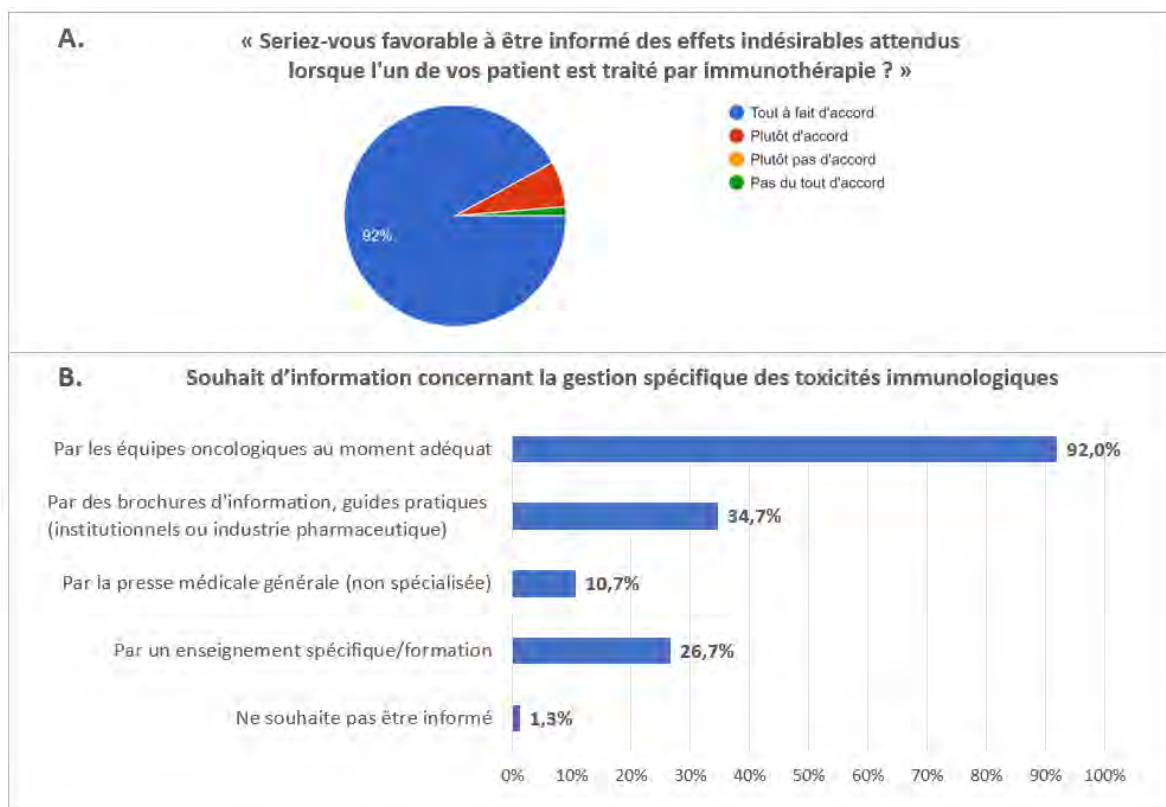


Figure 39: Souhait d'information des professionnels de santé de ville concernant les effets indésirables attendus (A) et la gestion spécifique des toxicités immunologiques (B) (n=75)

Enfin, trois répondants ont renseigné une réponse libre concernant leur souhait d'information en matière de gestion des toxicités immunologiques :

- « Les formations à la faculté devraient être plus importantes »
- « information par le Vidal »
- « via les courriers des oncologues et le patient s'il a reçu une information »

D. Discussion et limite de l'étude

1. Discussion

De manière générale, cette étude menée auprès des professionnels de santé de ville montre un faible taux de formation spécialisée en oncologie et l'existence d'une diversité d'accès aux différents dossiers de suivi des patients. En effet, si le compte rendu des réunions de concertations pluridisciplinaires est globalement accessible à la quasi-totalité des médecins généralistes, il existe une disparité de la fréquence d'accès aux DCC et PPS, et d'autre part au DP pour les pharmaciens.

Les différents ICI sont méconnus pour près de 70% professionnels de santé de ville. Cependant, il semblerait qu'avoir un accès aux dossiers de suivi des patients, notamment au DCC améliore la familiarité avec ces molécules.

Pour plus de la moitié des professionnels de santé de ville, les ICI sont perçus comme responsables d'EII cutanés et gastro-entérologiques. Les autres toxicités telles que les toxicités pulmonaires, endocriniennes ou neurologiques demeurent globalement méconnues pour plus de 70% d'entre eux. Les délais d'apparition de ces toxicités et leur prise en charge spécifique sont également des éléments que la grande majorité (73%) des professionnels de santé de ville renseignent méconnaître. Pourtant, ces derniers perçoivent que leur rôle devrait être globalement important dans la vigilance à l'égard de ce type de toxicités. Le rôle quant à la prise en charge semble moins bien défini, montrant des divergences intra- et interprofessions. Pour les pharmaciens, bien que l'échantillon soit faible, il semblerait que l'accès au dossier pharmaceutique favorise la perception du rôle à tenir, notamment dans la prise en charge des toxicités.

Le score attribué au rôle peut également être mit en regard des difficultés que professionnels de santé de ville pensent rencontrer aujourd’hui devant une potentielle toxicité tant dans l’identification (69%) que dans la conduite à tenir en lien avec les équipes oncologiques (78%).

Pourtant, plus de la moitié des répondants comptent dans leur patientèle au moins un patient traité par ICI, et 37% d’entre eux ont déjà été confrontés à la gestion de toxicités immunologiques. Notons que la carte d’alerte patient apparait être présentée que dans une minorité des cas. De fait, les professionnels de santé de ville sont pour la très grande majorité (92%) favorables à être informés des effets indésirables attendus lorsque un de leur patient est traité par ICI, préférentiellement par les équipes oncologiques au moment adéquat lorsqu’il s’agit de la gestion spécifiques des immunotoxicités (92%).

2. Limite de l’étude

Les résultats obtenus lors de cette étude sont à considérer au regard d’une faible taille d’échantillon (n=75), notamment pour l’échantillon des pharmaciens (n=25).

Il semble important de noter que le rôle au sein de chacune des professions étudiées est différent, et que la perception du rôle est une notion subjective tant du point de vue de l’importance que de sa caractérisation. En effet, si la borne supérieure (10 : « rôle très important ») de l’échelle est clairement définit, la borne inférieure (1 : « rôle pas important ») peut être interprétée subjectivement de deux manières :

- Rôle peu important, mais existant
- Absence de rôle

D’autre part, la caractérisation du rôle en lui-même notamment en ce qui concerne la prise en charge peut être subjective : s’agit-il de la conduite à tenir, ou bien de la prise en charge thérapeutique. Seul ? en lien avec les équipes oncologiques ?

Dans cette étude, la perception du rôle des professionnels de santé de ville a été analysée selon l’accès aux dossiers de suivi des patients, et selon la réalisation d’une formation spécialisée dans la sous-population de pharmaciens. Il aurait été intéressant d’analyser le rôle perçu selon la réalisation d’une formation spécialisée en oncologie dans la sous population de

médecins généralistes. Cependant l'échantillon correspondant dans cette étude n'a pas permis la réalisation cette analyse (n=2/50).

En raison de la diversité des fréquences d'accès aux dossiers de patients, l'analyse selon l'accès aux dossiers de suivi (DCC, PPS, et DP) n'a pas été réalisée en fonction des fréquences d'accès mais en fonction du fait d'avoir au moins un accès (toujours, souvent ou parfois) ou non (jamais) aux différents dossiers. De la même manière, l'analyse de la familiarité avec les molécules a été réalisée selon le fait de connaître au moins une molécule ou non, en raison de la faible proportion de l'échantillon ayant connaissance de ces molécules.

V. Discussion générale et conclusion

A. Discussion

Les ICI se sont largement installés dans la prise en charge de nombreux cancers. Avec de nombreuses indications, en monothérapie, en association, avec ou sans chimiothérapie, depuis quelques années le nombre de patients recevant ce type de traitement se voit toujours plus grandissant. En effet, en seulement une année, entre 2019 et 2020, une augmentation de 42% de patients traités par ICI a été observée (29). Les toxicités immunologiques spécifiques pouvant affecter de nombreux organes sont relativement communes et nécessitent une surveillance accrue, une prise en charge précoce et spécifique. Ainsi, les professionnels de santé de ville, impliqués dans le parcours de soin des patients peuvent être amenés à rencontrer des patients présentant de telles toxicités. Dans cette étude, la moitié des professionnels de santé comptaient dans leur patientèle des patients traités par ICI et 37% d'entre eux avaient déjà été confrontés à la gestion des toxicités.

L'Institut National du cancer (l'INCa), soulignait l'importance du renforcement du lien ville-hôpital afin de favoriser le bon usage des ICI, notamment par le biais de la carte d'alerte patient, le courrier d'hospitalisation et l'accès au compte rendu de RCP (23). La carte d'alerte patient, une mesure MARR mise en place dans le cadre du plan de gestion de risque de ces traitements, a pour objectif d'informer les professionnels de santé impliqués dans le parcours de soin du patient de l'existence de ce type de toxicités. Pourtant, cette étude rapporte que dans 89% des cas, cette dernière n'est pas retrouvée en ville. A contrario, le compte rendu de RCP, est globalement accessible à presque l'ensemble des médecins généralistes.

D'autre part, la formation est une composante importante pour les professionnels de santé impliqués dans le parcours de soins des patients en oncologie. Pourtant, au cours des cinq dernières années (soit environ depuis l'essor des immunothérapies anti-cancéreuses), seulement une minorité des professionnels de ville interrogés ont réalisé une formation spécialisée en oncologie.

Malgré les outils déployés, il semblerait que les professionnels de santé de ville méconnaissent pour la majorité l'existence à la fois des ICI et la spécificité de leurs toxicités. En effet, près de 70% ont indiqués ne pas connaître les ICI cités. Néanmoins, l'accès au DCC

pour les médecins généralistes et au DP pour les pharmaciens semble réduire ce pourcentage à 14% et à 20% respectivement, laissant alors la large majorité des professionnels de santé interrogés familiers avec au moins une molécule citée. Si les EII cutanés et gastro-entérologiques sont les EII les plus connus, les hépatotoxicités, néphrotoxicités, pneumotoxicités, les effets indésirables rhumatologiques, neurologiques et endocriniens restent respectivement moins connus des professionnels de santé interrogés. En outre, les toxicités endocriniennes comptent parmi les EII les plus fréquents, pouvant être irréversibles et conduire à l'aggravation des symptômes en l'absence de prise en charge précoce. La cinétique d'apparition, et le principe de prise en charge par corticoïde avec ou sans suspension/arrêt de l'ICI selon le grade de toxicité, étaient méconnus de près de trois quart des professionnels interrogés. En outre, cette prise en charge nécessite une coordination rapide avec les équipes oncologiques, pourtant 78% des professionnels de santé de ville indiquent qu'ils éprouveraient des difficultés dans la conduite à tenir en lien avec les équipes oncologiques.

Malgré que 69% des professionnels de santé de ville indiquent qu'ils rencontreraient des difficultés dans la surveillance/identification d'une potentielle toxicité immunologique, la perception du rôle qu'ils devraient tenir semble importante en matière de surveillance des EII avec un score moyen de 7,8/10. Le rôle quant à la prise en charge semble par ailleurs moins bien définie, concordant aussi avec les difficultés qu'ils pensent éprouver dans la conduite à tenir en lien avec l'hôpital.

Enfin, les professionnels de santé semblent très favorables à recevoir de l'information concernant les EII attendus et la conduite à tenir préférentiellement par le biais des équipes oncologiques mais aussi par des guides institutionnels et des enseignements spécialisés.

B. Conclusion

Acteurs clés du parcours de soins des patients, les professionnels de santé de ville, médecins généralistes et pharmaciens, ont un rôle important à tenir dans la prévention des effets indésirables immunologiques induits par les ICI.

En lien avec les équipes oncologiques, la prise en charge de ces toxicités se doit d'être rapide afin d'éviter l'aggravation de ces dernières. Face à des thérapies réservées à l'usage hospitalier, et donc peu connues en ville, un large panel d'effets indésirables présentant de nombreux diagnostics différentiels et une cinétique variable, l'implication des professionnels de santé de ville dans la gestion des EII est un véritable challenge. Les outils déployés au cours des dernières années semblent nécessiter un renforcement à différent niveaux : ville, hôpital et patients. En effet, l'implication des professionnels de santé de ville dans la gestion de EII est un aspect semblant faire appel à la fois à la réalisation de formations spécialisées en oncologie, à une optimisation du lien ville-hôpital, et à la sensibilisation des patients via la carte d'alerte.

Bibliographie

1. Demaria O, Cornen S, Daëron M, Morel Y, Medzhitov R, Vivier E. Harnessing innate immunity in cancer therapy. *Nature*. oct 2019;574(7776):45-56.
2. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. 25 juill 2013;39(1):1-10.
3. Caux C. Immunothérapie : les checkpoints. *Rev Mal Respir Actual*. 1 sept 2016;8(5):387-98.
4. Velcheti V, Schalper K. Basic Overview of Current Immunotherapy Approaches in Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2016;35:298-308.
5. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer*. avr 2012;12(4):298-306.
6. Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest*. sept 2015;125(9):3335-7.
7. Benzaquen J, Marquette CH, Glaichenhaus N, Leroy S, Hofman P, Ilié M. Rationnel biologique de l'immunothérapie des cancers. *Rev Mal Respir*. 1 févr 2018;35(2):206-22.
8. Terme M, Tanchot C. Système immunitaire et tumeurs. *Ann Pathol*. 1 févr 2017;37(1):11-7.
9. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res*. 2020;10(3):727-42.
10. Fiche info - YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66532840#>
11. Résumé des caractéristiques du produit - LIBTAYO 350 mg, solution à diluer pour perfusion. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220701155960/anx_155960_fr.pdf
12. Résumé des caractéristiques du produit - OPDIVO 10mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210728152497/anx_152497_fr.pdf
13. Résumé des caractéristiques du produit - KEYTRUDA 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210624152172/anx_152172_fr.pdf
14. Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 13 juin 2019;38(1):255.
15. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 30 janv 2021;397(10272):375-86.
16. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 févr 2021;22(2):198-211.

17. Résumé des caractéristiques du produit- YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210624152128/anx_152128_fr.pdf
18. Résumé des caractéristiques du produit - TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion
Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210820152746/anx_152746_fr.pdf
19. Résumé des caractéristiques du produit - IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210111150488/anx_150488_fr.pdf
20. Résumé des caractéristique du produit - BAVENCIO 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion.
Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210121150475/anx_150475_fr.pdf
21. Galluzzi L, Humeau J, Buqué A, Zitvogel L, Kroemer G. Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. déc 2020;17(12):725-41.
22. Heinhuis KM, Ros W, Kok M, Steeghs N, Beijnen JH, Schellens JHM. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 févr 2019;30(2):219-35.
23. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers / Rapport, France 2018, Collection états des lieux et des connaissances, INCa. [Internet]. [cité 22 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-immunotherapies-specifiques-dans-le-traitement-des-cancers-Rapport>
24. Commission de la transparence, Avis du 11 janvier 2017, Opdivo, avis 3 [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15261_OPDIVO_non_epidermoide_PIC_INS_Avis3_CT15261.pdf
25. Commission de la transparence, Avis du 3 février 2016, Opdivo, avis 3 [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14655_OPDIVO_PIC_INS_Avis3_CT14655.pdf
26. Commission de la transparence, Avis du 31 janvier 2018, Opdivo, avis 3 [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16242_OPDIVO_ORL_PIC_EI_%20Avis3_CT16242.pdf
27. Commission de la transparence, Avis du 3 janvier 2020, Keytruda, avis définitif [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18257_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT18257&18289.pdf
28. Curigliano G. *et al*, Lung and chest tumors, ESMO Pocket Guidelines, Sept 2022. [internet] [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <http://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/toc/index.php?subjectAreald=1&loadPdf=1>
29. Panorama des cancers en France - Institut National du Cancer, Edition 2022- Ref : PANOKFR2022 [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022>

30. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 17 oct 2019;381(16):1535-46.
31. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol*. 10 avr 2019;37(11):867-75.
32. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Fivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2018;29 Suppl 4:iv192-237.
33. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2021;39(7):723-33.
34. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%. *J Clin Oncol*. 20 juill 2021;39(21):2339-49.
35. Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey MA. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2016;103:S175-85.
36. Les effets secondaires liés à l'immunothérapie, Série Guides ESMO pour les patients. European Society for Medical Oncology, 2017 [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/content/download/138227/2546564/1/FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf>
37. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. sept 2019;16(9):563-80.
38. König D, Läubli H. Mechanisms of Immune-Related Complications in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Pharmacology*. 2021;106(3-4):123-36.
39. Malviya N, Tattersall IW, Leventhal J, Alloo A. Cutaneous immune-related adverse events to checkpoint inhibitors. *Clin Dermatol*. déc 2020;38(6):660-78.
40. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155. [Internet] Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
41. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 26 févr 2019;7(4):405-18.
42. Tang L, Wang J, Lin N, Zhou Y, He W, Liu J, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Colitis: From Mechanism to Management. *Front Immunol*. 2021;12:800879.
43. Shivaji UN, Jeffery L, Gui X, Smith SCL, Ahmad OF, Akbar A, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated gastrointestinal and hepatic adverse events and their management. *Ther Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819884196.

44. Li Y, Kang X, Wang H, Guo X, Zhou J, Duan L, et al. Clinical diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated adverse events in the digestive system. *Thorac Cancer*. avr 2020;11(4):829-34.
45. Rajha E, Chaftari P, Kamal M, Maamari J, Chaftari C, Yeung SCJ. Gastrointestinal adverse events associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Gastroenterol Rep*. févr 2020;8(1):25-30.
46. Choi J, Lee SY. Clinical Characteristics and Treatment of Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors. *Immune Netw* [Internet]. 17 févr 2020 [cité 7 juill 2021];20(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7049586/>
47. Myers G. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a brief review. *Curr Oncol*. oct 2018;25(5):342-7.
48. Zhong L, Altan M, Shannon VR, Sheshadri A. Immune-Related Adverse Events: Pneumonitis. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1244:255-69.
49. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol*. juill 2021;17(7):389-99.
50. Del Rivero J, Cordes LM, Klubo-Gwiedzinska J, Madan RA, Nieman LK, Gulley JL. Endocrine-Related Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors: Proposed Algorithms for Management. *The Oncologist*. avr 2020;25(4):290-300.
51. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol*. 2017;45(2):160-9.
52. Zheng K, Qiu W, Wang H, Si X, Zhang X, Zhang L, et al. Clinical recommendations on diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-induced renal immune-related adverse events. *Thorac Cancer*. juin 2020;11(6):1746-51.
53. Herrmann SM, Perazella MA. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Renal Events. *Kidney Int Rep*. 29 avr 2020;5(8):1139-48.
54. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor–Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol JASN*. févr 2020;31(2):435-46.
55. Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, Zubiri L, Oppong Y, Strohbehn I, et al. The Incidence, Causes, and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 6 déc 2019;14(12):1692-700.
56. Franzin R, Netti GS, Spadaccino F, Porta C, Gesualdo L, Stallone G, et al. The Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Oncology and the Occurrence of AKI: Where Do We Stand? *Front Immunol*. 2020;11:574271.
57. Tinawi M, Bastani B. Nephrotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Acute Kidney Injury and Beyond. *Cureus*. 21 déc 2020;12(12):e12204.
58. Liu Y, Wu W. Cardiovascular immune-related adverse events: Evaluation, diagnosis and management. *Asia Pac J Clin Oncol*. août 2020;16(4):232-40.
59. Patel RP, Parikh R, Gunturu KS, Tariq RZ, Dani SS, Ganatra S, et al. Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol Rep*. 3 mai 2021;23(7):79.

60. Pirozzi F, Poto R, Aran L, Cuomo A, Galdiero MR, Spadaro G, et al. Cardiovascular Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Clinical Risk Factors. *Curr Oncol Rep.* 7 janv 2021;23(2):13.
61. Zhou J, Wang H, Guo X, Wang Q, Duan L, Si X, et al. Management of immune checkpoint inhibitor-related rheumatic adverse events. *Thorac Cancer.* janv 2020;11(1):198-202.
62. Kostine M, Truchetet ME, Schaeverbeke T. Clinical characteristics of rheumatic syndromes associated with checkpoint inhibitors therapy. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 déc 2019;58(Suppl 7):vii68-74.
63. Zhong H, Zhou J, Xu D, Zeng X. Rheumatic immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *Asia Pac J Clin Oncol.* juin 2021;17(3):178-85.
64. Haugh AM, Probasco JC, Johnson DB. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* avr 2020;19(4):479-88.
65. Noble CW, Gangaputra SS, Thompson IA, Yuan A, Apolo AB, Lee JM, et al. Ocular Adverse Events following Use of Immune Checkpoint Inhibitors for Metastatic Malignancies. *Ocul Immunol Inflamm.* 17 août 2020;28(6):854-9.
66. Liu X, Wang Z, Zhao C, Wang H, Guo X, Zhou J, et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for ocular toxicities of targeted therapy and immune checkpoint inhibitor therapy. *Thorac Cancer.* mars 2020;11(3):810-8.
67. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, III, Brogdon C, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2017 [cité 1 sept 2021];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sdocadis.univ-tlse3.fr/pmc/articles/PMC5697162/>
68. Dougan M, Luoma AM, Dougan SK, Wucherpfennig KW. Understanding and treating the inflammatory adverse events of cancer immunotherapy. *Cell.* mars 2021;184(6):1575-88.
69. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 oct 2017;28(10):2377-85.
70. Tang SQ, Tang LL, Mao YP, Li WF, Chen L, Zhang Y, et al. The Pattern of Time to Onset and Resolution of Immune-Related Adverse Events Caused by Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer: A Pooled Analysis of 23 Clinical Trials and 8,436 Patients. *Cancer Res Treat.* avr 2021;53(2):339-54.
71. Frères P, Poncin A, Lecocq M. [Immune-related adverse events]. *Rev Med Liege.* mai 2021;76(5-6):403-7.
72. Haanen JB a. G, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 1 juill 2017;28:iv119-42.
73. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 1 juin 2021;9(6):e002435.
74. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline | *Journal of Clinical*

Oncology [Internet]. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2017.77.6385>

75. Morgado M, Plácido A, Morgado S, Roque F. Management of the Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors. *Vaccines*. 1 oct 2020;8(4):575.

76. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 11 janv 2018;378(2):158-68.

77. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:49.

78. Cole S, Zibelman M, Bertino E, Yucebay F, Reynolds K. Managing Immuno-Oncology Toxicity: Top 10 Innovative Institutional Solutions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 1 mai 2019;(39):96-104.

79. Charte de l'information promotionnelle, Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments, LEEM, CEPS, 15 oct 2014 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/charte-de-l-information-promotionnelle>

80. Mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) - ANSM [Internet]. [cité 17 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque-marr>

81. Carte d'alerte patient, nivolumab, en ligne, <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/nivolumab> consulté le 02/10/22.

82. Fiche info - OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66367812>

83. Fiche info - KEYTRUDA 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62689214#>

84. Fiche info - IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63690956#HautDePage>

85. Fiche info - TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60345905#>

86. Fiche info - BAVENCIO 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60199966>

87. Wood LS. Immune-Related Adverse Events From Immunotherapy: Incorporating Care Step Pathways to Improve Management Across Tumor Types. *J Adv Pract Oncol*. mars 2019;10(Suppl 1):47-62.

88. Le dossier communicant de cancérologie - Parcours de soins des patients [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Le-dossier-communicant-de-cancerologie>
89. Le nouveau programme personnalisé de soins - Principes généraux d'utilisation et éléments fondamentaux - Recommandation et référentiels -Institut national du cancer - Septembre 2019.
90. Wood LS, Moldawer NP, Lewis C. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Key Principles When Educating Patients. Clin J Oncol Nurs. 1 juin 2019;23(3):271-80.
91. Naing A, Hajjar J, Gulley JL, Atkins MB, Ciliberto G, Meric-Bernstam F, et al. Strategies for improving the management of immune-related adverse events. J Immunother Cancer. 1 déc 2020;8(2):e001754.
92. Le Plan cancer 2014-2019 [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2014-2019>
93. Organisation des soins en cancérologie - Institut national du cancer, Collection Outils pour la pratique des médecins généralistes - Du diagnostic au suivi, RECOMGOSK16, Janv 2017 [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Organisation-des-soins-en-cancerologie>
94. D. Rey *et al.* Suivi des patients atteints de cancer : les généralistes favorables à des échanges renforcés avec l'hôpital | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS), Etudes & résultats, 1034, oct 2017 [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/suivi-des-patients-atteints-de-cancer-les-generalistes-favorables>
95. Wilczynski O, Boissouvier A, Radoszycki L, Cotté FE, Gaudin AF, Lemasson H. Place de la qualité de vie dans le parcours des patients atteints de cancer et traités par immunothérapie : enquête auprès d'une communauté de patients en ligne. Rev D'Épidémiologie Santé Publique. 1 juin 2019;67:S189.
96. Hébert G, Minvielle E, Di Palma M, Lemare F. Quelles sont les attentes de coordination et d'accompagnement des patients français atteints de cancer vis-à-vis de leur pharmacien de ville ? Bull Cancer (Paris). 1 mars 2018;105(3):245-55.

ANNEXES

Annexe 1 : Carte Alerte patient – Opdivo

Annexe 2 : Exemple de courrier de la FITC adressé aux médecins généralistes

Annexe 3 : Questionnaire

Annexe 1 : Carte d'alerte patient - Opdivo

Si vous recevez un quelconque effet indésirable, contactez votre médecin traitant, votre médecin spécialiste ou le service patient mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère de la Santé www.signalement-sante.gouv.fr ou à l'adresse suivante : securite@medicines-santefr.fr. Déclarez un effet indésirable « sur le site internet de l'ANSM » : <http://ansm.sante.fr>. En signalant les effets indésirables, vous contribuerez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Pour plus d'information sur OPDIVO® ou OPDIVO® en association au VERNIVO®, vous pouvez également contacter le service d'information médicale de Bristol Myers Squibb par téléphone au 01 88 83 84 84 ou par e-mail à l'adresse suivante : Informations.com

©2020 Bristol Myers Squibb Company. OPDIVO® et les logos commerciaux de OPDIVO® et Bristol Myers Squibb Company sont des marques commerciales de Bristol Myers Squibb Company.

IMPORTANT

Si vous présentez des signes ou symptômes, prévenez immédiatement votre médecin spécialiste

- Théraz (cœur et poumons)** : Difficultés à respirer, toux, respiration sifflante, toux et diarrhées, rythme cardiaque anormal, palpitations (cœur atterré à votre rythme cardiaque).
- Système digestif (estomac et intestins)** : Diarrhées (selles liquides, molles ou pertes de selles), présence de sang ou de mucus dans les selles, douleur, soif, vomissements, douleur ou sensibilité au niveau de l'estomac ou de l'abdomen.
- Foie** : Jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse), douleur du côté droit de l'abdomen.
- Rein** : Changement du volume et/ou de la fréquence urinaire.
- Peau** : Eruption cutanée, démangeaisons, cloques et/ou desquamation de la peau (pouvant être facial), ulcères, peau sèche, nodules cutanés.

1. Historique d'utilisation du médicament OPDIVO®

IMPORTANT

Informez votre médecin de vos antécédents médicaux, notamment dans le cas d'une greffe de cellules souches utilisant les cellules souches d'un donneur (alloogénique).

- Une évaluation et une prise en charge précoce des effets indésirables par votre médecin réduisent la probabilité de suspendre ou d'arrêter définitivement votre traitement par OPDIVO® ou OPDIVO® en association au VERNIVO®.
- Ces signes et symptômes peuvent sembler bénins mais peuvent rapidement s'aggraver s'ils ne sont pas traités.
- NESSAYEZ PAS** de traiter vous-même vos symptômes.
- Les signes et symptômes peuvent apparaître de manière retardée, de quelques semaines à quelques mois après la dernière injection.

Pour une information complète sur OPDIVO®, veuillez lire attentivement la notice.

Informations importantes

- Le patient est traité par **OPDIVO®** ou **OPDIVO®** en association au **VERNIVO®**.
- Des effets indésirables d'origine immunologique peuvent apparaître à tout moment au cours du traitement et plusieurs mois après son arrêt.
- Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour réduire les risques de complications pouvant menacer le pronostic vital.
- Une consultation avec un oncologue ou un autre spécialiste peut faciliter la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique.
- Les professionnels de la santé doivent se référer au résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'OPDIVO®.

Le professionnel de la santé traitant son patient par OPDIVO® ou OPDIVO® en association au VERNIVO® doit compléter la section « Coordonnées de mon médecin spécialiste de cette Carte d'Alerte Patient ».

OPDIVO
nivolumab 10 mg/mL
Solution à diluer pour perfusion

Carte d'Alerte Patient

Cette carte est destinée aux patients de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité Médicament et Produits de Santé), contient des informations importantes relatives à la sécurité d'emploi dont vous devez prendre connaissance avant, pendant et après votre traitement.

Information importante pour les Patients

Veuillez conserver cette carte avec vous de façon sécurisée. Elle vous sera remise au moment de votre première consultation par OPDIVO® (nivolumab) ou OPDIVO® en association au VERNIVO® (pembrolizumab).

16 100 2021 161002021-09-2011

Si vous recevez un quelconque effet indésirable, contactez votre médecin traitant, votre médecin spécialiste ou le service patient mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère de la Santé www.signalement-sante.gouv.fr ou à l'adresse suivante : securite@medicines-santefr.fr. Déclarez un effet indésirable « sur le site internet de l'ANSM » : <http://ansm.sante.fr>. En signalant les effets indésirables, vous contribuerez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Pour plus d'information sur OPDIVO® ou OPDIVO® en association au VERNIVO®, vous pouvez également contacter le service d'information médicale de Bristol Myers Squibb par téléphone au 01 88 83 84 84 ou par e-mail à l'adresse suivante : Informations.com

©2020 Bristol Myers Squibb Company. OPDIVO® et les logos commerciaux de OPDIVO® et Bristol Myers Squibb Company sont des marques commerciales de Bristol Myers Squibb Company.

IMPORTANT

Si vous présentez des signes ou symptômes, prévenez immédiatement votre médecin spécialiste

- Théraz (cœur et poumons)** : Difficultés à respirer, toux, respiration sifflante, toux et diarrhées, rythme cardiaque anormal, palpitations (cœur atterré à votre rythme cardiaque).
- Système digestif (estomac et intestins)** : Diarrhées (selles liquides, molles ou pertes de selles), présence de sang ou de mucus dans les selles, douleur, soif, vomissements, douleur ou sensibilité au niveau de l'estomac ou de l'abdomen.
- Foie** : Jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse), douleur du côté droit de l'abdomen.
- Rein** : Changement du volume et/ou de la fréquence urinaire.
- Peau** : Eruption cutanée, démangeaisons, cloques et/ou desquamation de la peau (pouvant être facial), ulcères, peau sèche, nodules cutanés.

1. Historique d'utilisation du médicament OPDIVO®

IMPORTANT

Informez votre médecin de vos antécédents médicaux, notamment dans le cas d'une greffe de cellules souches utilisant les cellules souches d'un donneur (alloogénique).

- Une évaluation et une prise en charge précoce des effets indésirables par votre médecin réduisent la probabilité de suspendre ou d'arrêter définitivement votre traitement par OPDIVO® ou OPDIVO® en association au VERNIVO®.
- Ces signes et symptômes peuvent sembler bénins mais peuvent rapidement s'aggraver s'ils ne sont pas traités.
- NESSAYEZ PAS** de traiter vous-même vos symptômes.
- Les signes et symptômes peuvent apparaître de manière retardée, de quelques semaines à quelques mois après la dernière injection.

Pour une information complète sur OPDIVO®, veuillez lire attentivement la notice.

Informations importantes

- Le patient est traité par **OPDIVO®** ou **OPDIVO®** en association au **VERNIVO®**.
- Des effets indésirables d'origine immunologique peuvent apparaître à tout moment au cours du traitement et plusieurs mois après son arrêt.
- Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour réduire les risques de complications pouvant menacer le pronostic vital.
- Une consultation avec un oncologue ou un autre spécialiste peut faciliter la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique.
- Les professionnels de la santé doivent se référer au résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'OPDIVO®.

Le professionnel de la santé traitant son patient par OPDIVO® ou OPDIVO® en association au VERNIVO® doit compléter la section « Coordonnées de mon médecin spécialiste de cette Carte d'Alerte Patient ».

OPDIVO
nivolumab 10 mg/mL
Solution à diluer pour perfusion

Carte d'Alerte Patient

Cette carte est destinée aux patients de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité Médicament et Produits de Santé), contient des informations importantes relatives à la sécurité d'emploi dont vous devez prendre connaissance avant, pendant et après votre traitement.

Information importante pour les Patients

Veuillez conserver cette carte avec vous de façon sécurisée. Elle vous sera remise au moment de votre première consultation par OPDIVO® (nivolumab) ou OPDIVO® en association au VERNIVO® (pembrolizumab).

16 100 2021 161002021-09-2011

Si vous recevez un quelconque effet indésirable, contactez votre médecin traitant, votre médecin spécialiste ou le service patient mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère de la Santé www.signalement-sante.gouv.fr ou à l'adresse suivante : securite@medicines-santefr.fr. Déclarez un effet indésirable « sur le site internet de l'ANSM » : <http://ansm.sante.fr>. En signalant les effets indésirables, vous contribuerez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Pour plus d'information sur OPDIVO® ou OPDIVO® en association au VERNIVO®, vous pouvez également contacter le service d'information médicale de Bristol Myers Squibb par téléphone au 01 88 83 84 84 ou par e-mail à l'adresse suivante : Informations.com

©2020 Bristol Myers Squibb Company. OPDIVO® et les logos commerciaux de OPDIVO® et Bristol Myers Squibb Company sont des marques commerciales de Bristol Myers Squibb Company.

IMPORTANT

Si vous présentez des signes ou symptômes, prévenez immédiatement votre médecin spécialiste

- Théraz (cœur et poumons)** : Difficultés à respirer, toux, respiration sifflante, toux et diarrhées, rythme cardiaque anormal, palpitations (cœur atterré à votre rythme cardiaque).
- Système digestif (estomac et intestins)** : Diarrhées (selles liquides, molles ou pertes de selles), présence de sang ou de mucus dans les selles, douleur, soif, vomissements, douleur ou sensibilité au niveau de l'estomac ou de l'abdomen.
- Foie** : Jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse), douleur du côté droit de l'abdomen.
- Rein** : Changement du volume et/ou de la fréquence urinaire.
- Peau** : Eruption cutanée, démangeaisons, cloques et/ou desquamation de la peau (pouvant être facial), ulcères, peau sèche, nodules cutanés.

1. Historique d'utilisation du médicament OPDIVO®

IMPORTANT

Informez votre médecin de vos antécédents médicaux, notamment dans le cas d'une greffe de cellules souches utilisant les cellules souches d'un donneur (alloogénique).

- Une évaluation et une prise en charge précoce des effets indésirables par votre médecin réduisent la probabilité de suspendre ou d'arrêter définitivement votre traitement par OPDIVO® ou OPDIVO® en association au VERNIVO®.
- Ces signes et symptômes peuvent sembler bénins mais peuvent rapidement s'aggraver s'ils ne sont pas traités.
- NESSAYEZ PAS** de traiter vous-même vos symptômes.
- Les signes et symptômes peuvent apparaître de manière retardée, de quelques semaines à quelques mois après la dernière injection.

Pour une information complète sur OPDIVO®, veuillez lire attentivement la notice.

Informations importantes

- Le patient est traité par **OPDIVO®** ou **OPDIVO®** en association au **VERNIVO®**.
- Des effets indésirables d'origine immunologique peuvent apparaître à tout moment au cours du traitement et plusieurs mois après son arrêt.
- Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour réduire les risques de complications pouvant menacer le pronostic vital.
- Une consultation avec un oncologue ou un autre spécialiste peut faciliter la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique.
- Les professionnels de la santé doivent se référer au résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'OPDIVO®.

Le professionnel de la santé traitant son patient par OPDIVO® ou OPDIVO® en association au VERNIVO® doit compléter la section « Coordonnées de mon médecin spécialiste de cette Carte d'Alerte Patient ».

OPDIVO
nivolumab 10 mg/mL
Solution à diluer pour perfusion

Carte d'Alerte Patient

Cette carte est destinée aux patients de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité Médicament et Produits de Santé), contient des informations importantes relatives à la sécurité d'emploi dont vous devez prendre connaissance avant, pendant et après votre traitement.

Information importante pour les Patients

Veuillez conserver cette carte avec vous de façon sécurisée. Elle vous sera remise au moment de votre première consultation par OPDIVO® (nivolumab) ou OPDIVO® en association au VERNIVO® (pembrolizumab).

16 100 2021 161002021-09-2011

Annexe 2 : Exemple de courrier de la FITC adressé aux médecins généralistes



CENTRE REFERENT _____ **MEDECIN TRAITANT** _____ **NOM DU PATIENT / AGE** _____

**VOTRE PATIENT(E) VA DEBUTER UNE IMMUNOTHERAPIE
POUR LE TRAITEMENT DE SON CANCER**

Une immunothérapie est susceptible d'augmenter le risque de survenue de pathologies auto-immunes variées et en particulier de type :

- Pneumopathie interstitielle
- Colite
- Hépatite
- Néphrite
- Endocrinopathies auto-immunes et notamment : dysthyroïdie, Diabète de type I, hypophysite, insuffisance surrénalienne, ...
- Rash cutanés

et d'autres effets indésirables d'origine immunologique : neurologiques, hématologiques, ophtalmologiques musculaires, cardiaques ...

La prise en charge de ces toxicités dysimmunitaires est spécifique et parfois urgente. Elle nécessite impérativement une coordination sans délai avec l'équipe soignante prescriptrice.

Tout nouveau symptôme ou dégradation de symptômes pré-existant doit au minimum être surveillé de façon attentive voire être exploré afin de déterminer son étiologie et d'éliminer une cause dysimmunitaire qui pourrait être aggravée par la poursuite de l'immunothérapie.

Un effet indésirable sous immunothérapie peut survenir à tout moment : au début, pendant ou même après l'arrêt du traitement. En l'absence d'un recul suffisant, il est actuellement admis que cette vigilance doit se poursuivre au moins pendant l'année suivant l'arrêt de l'immunothérapie.

Contrairement aux toxicités habituellement observées en oncologie avec les chimiothérapies ou les thérapies ciblées qui sont habituellement rapidement réversibles à l'arrêt du traitement, il est considéré que l'identification et le traitement précoce des effets indésirables dysimmunitaires sont essentiels pour limiter la durée et la sévérité des pathologies dysimmunitaires induites.

Les patients en cancérologie pouvant présenter des séquelles de toxicités de traitements reçus antérieurement, il faut également considérer comme suspecte toute aggravation de ces séquelles.

En cas de toxicité auto-immune suspectée, il convient de se mettre en contact avec l'équipe oncologique référente du patient afin d'organiser une prise en charge spécialisée de la toxicité si nécessaire.

Annexe 3 : Questionnaire

*Obligatoire

Informations générales vous concernant

1. Vous êtes : *

Une seule réponse possible.

- Médecin généraliste
- Pharmacien d'officine

2. Vous exercez : *

Une seule réponse possible.

- En zone rurale
- En zone urbaine

3. Vous exercez en région :

Une seule réponse possible.

- Auvergne rhône Alpes
- Bretagne
- Centre Val de Loire
- Corse
- Grand Est
- Hauts de France
- Ile de France
- Normandie
- Nouvelle-Aquitaine
- Occitanie
- Pays de la Loire
- Provence Alpes Cote d'Azur
- Territoires d'Outre-Mer
- Bourgogne-Franche-Comté

4. Vous exercez depuis: *

Une seule réponse possible.

- Moins de 5 ans
 Entre 5 et 10 ans
 Entre 11 et 20 ans
 Plus de 20 ans

5. Avez-vous suivi une formation spécialisée dans le domaine de l'oncologie au cours des 5 dernières années ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

Concernant le suivi de vos patients atteints de cancer

6. A quelle fréquence les informations suivantes vous sont-elles communiquées par l'hôpital et/ou les spécialistes en oncologie ?

Plusieurs réponses possibles.

	Toujours	Souvent (plus d'une fois sur deux)	Parfois (moins d'une fois sur deux)	Jamais
Compte rendu de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dossier communicant en cancérologie (DCC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Programme personnalisé de soin (PPS)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dossier Pharmaceutique (DP)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effets indésirables attendus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Environ combien de vos patients reçoivent, ou ont reçu, un traitement par immunothérapie anti-PD-1/PDL-1 ou anti CTLA-4 :

(nivolumab OPDIVO®, ipilimumab YERVOY®, Pembrolizumab KEYTRUDA®, Atezolizumab TECETRIQ®, Durvalumab IMFINZI®, Avelumab BAVENCIO)

Une seule réponse possible.

- 0
 1 - 5
 6 - 10
 > 10

8. Ces patients vous-ont-ils présenté la carte d'alerte patient concernant les effets indésirables immunologiques ?

Ne répondez que si vous avez dans votre patientèle des patients sous immunothérapie

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

9. Avez-vous déjà été confronté à la gestion d'effets indésirables immunologiques des inhibiteurs de checkpoint durant votre exercice ?

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

Concernant votre perception des effets indésirables des inhibiteurs de checkpoint immunitaire

10. Les immunothérapies (inhibiteurs de checkpoint) anti-cancéreuses ci-dessous * vous sont-elles familières ?

(cochez celles que vous connaissez)

Plusieurs réponses possibles.

- Nivolumab (OPDIVO)
 Pembrolizumab (KEYTRUDA)
 Ipilimumab (YERVOY)
 Durvalumab (IMFINZI)
 Atezolizumab (TECENTRIQ)
 Avelumab (BAVENCIO)
 Je ne connais pas ces molécules

11. Ces immunothérapies peuvent entraîner des effets indésirables immunologiques spécifiques affectant de nombreux organes. Certaines études rapportent que l'incidence des effets indésirables tout grade confondu concernerait près de 90% des patients traités. Le saviez-vous pour les effets indésirables suivants ?

Une seule réponse possible par ligne.

	Oui	Non
Dermatologiques (Rash, prurit)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gastro-entérologiques (colite, diarrhées immunologiques)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hépatotoxicité (hépatite immunologique)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Néphrotoxicité (néphrite immunologique)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Endocrinologiques (trouble de la thyroïde, insuffisance surrénalienne, hypophysite)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pulmonaires (pneumopathie d'origine immunologique)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rhumatologiques (arthralgie, polyarthrite)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neurologique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

12. La prise en charge de ces effets indésirables est spécifique et nécessite en fonction des grades de toxicité un traitement par corticoïde (per os, ou IV) et parfois, la suspension ou l'arrêt du traitement par inhibiteur de checkpoint. Le saviez-vous ?

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

13. Les délais d'apparition de ces toxicités sont variables, et ces effets indésirables peuvent parfois se manifester même après l'arrêt du traitement. Le saviez-vous ?

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

Concernant la perception de votre rôle dans la gestion de ces effets indésirables immunologiques

14. Selon vous, votre rôle dans la détection/vigilance à l'égard de ces effets indésirables immunologiques devrait-être ? *

Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas important	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Très important

15. Selon vous, votre rôle dans la prise en charge des patients présentant ces effets indésirables immunologiques devrait-être ?

Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas important	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Très important

16. Aujourd'hui, pensez-vous que vous rencontreriez des difficultés dans la prise en charge d'un patient présentant un potentiel effet indésirable immunologique ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Oui, dans l'identification de la potentielle toxicité
 Oui, dans la conduite à tenir en lien avec les équipes oncologiques
 Pas de difficultés particulières
 Autre : _____

17. Seriez-vous favorable à être informé des effets indésirables attendus lorsque l'un de vos patient est traité par immunothérapie ? *

Une seule réponse possible.

- Tout à fait d'accord
 Plutôt d'accord
 Plutôt pas d'accord
 Pas du tout d'accord

18. Par quels moyens souhaiteriez-vous ou non, être informé concernant la gestion spécifique de ces toxicités ?

Plusieurs réponses possibles.

- Par les équipes oncologiques au moment adéquat
- Par des brochures d'information/guides pratique (institutionnels ou des laboratoires pharmaceutiques)
- Par la presse médicale générale (non spécialisée)
- Par un enseignement spécifique/formation
- Je ne souhaite pas être informé
- Autre : _____

LES EFFETS INDESIRABLES DES INHIBITEURS DE CHECKPOINTS IMMUNITAIRES EN ONCOLOGIE – PERCEPTION ET ROLE DES PROFESSIONNELS DE SANTE DE VILLE.

RESUME en français

Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires ont révolutionné la prise en charge de nombreux cancers. Depuis quelques années, le nombre de patients bénéficiant de ce type de traitement d'immunothérapie se voit toujours plus grandissant. Les toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoints sont spécifiques et nécessitent une vigilance accrue, et une prise en charge précoce et appropriée. Devant des thérapies réservées à l'usage hospitalier, le large panel d'effets indésirables induits, de diagnostics différentiels, et une cinétique variable, ce travail a pour objectif, au moyen d'une étude quantitative réalisée auprès de 75 médecins généralistes et pharmaciens, d'apprécier la perception et la place des professionnels de santé de ville dans la surveillance et la gestion des effets indésirables immunologiques.

Titre et résumé en Anglais :

IMMUNE RELATED ADVERSE EVENT OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN ONCOLOGY – PERCEPTION AND ROLE OF NON-ONCOLOGIC PROFESSIONAL HEALTHCARE INVOLVED IN THE PATIENT JOURNEY

Immune checkpoint inhibitors have considerably changed the management landscape of numerous cancers. For a few years, the number of patients treated by these immunotherapies is continuously evolving. Immune related adverse events are specific and require both close monitoring and early specific management. As these therapies are restricted to the hospital use, affects many different organs in a large interval of time and present numbers of differential diagnosis, this work aim to explore the perception and role of non-oncologic professional healthcare involved in the patient journey. Seventy-five general practitioners and pharmacist have been included in a quantitative study.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES :

Inhibiteurs de checkpoint immunitaire – Effets indésirables immunologiques – Professionnels de santé de ville – Immunothérapies – Lien ville-hôpital – Oncologie

Directeur de thèse : Madame COLACIOS Céline