

UNIVERSITE TOULOUSE III- Paul Sabatier

FACULTE DE MÉDECINE

---

Année 2014

2014-TOU3-1045

**THESE**

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
SPECIALITE MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement le **8 juillet 2014**

Par **Valérie DUFOSSÉ**

**Evaluation de la transmission de l'information à destination du médecin généraliste impliqué dans la prise en charge de patients traités par Vemurafenib pour un mélanome métastatique**

Directeurs de thèse : **Docteur Marie-Ève ROUGÉ-BUGAT,**  
**Docteur Nicolas MEYER**

Jury :

Monsieur le **Professeur Stéphane OUSTRIC**  
Monsieur le **Professeur Jean-Pierre DELORD**  
Monsieur le **Professeur Carle PAUL**  
Madame le **Docteur Marie-Ève ROUGÉ-BUGAT**  
Monsieur le **Docteur Nicolas MEYER**

Président  
Assesseur  
Assesseur  
Assesseur  
Assesseur

UNIVERSITE TOULOUSE III- Paul Sabatier

FACULTE DE MÉDECINE

---

Année 2014

2014-TOU3-1045

## **THESE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
SPECIALITE MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement le **8 juillet 2014**

Par **Valérie DUFOSSÉ**

**Evaluation de la transmission de l'information à destination du médecin généraliste impliqué dans la prise en charge de patients traités par Vemurafenib pour un mélanome métastatique**

Directeurs de thèse : **Docteur Marie-Ève ROUGÉ-BUGAT,**  
**Docteur Nicolas MEYER**

Jury :

Monsieur le **Professeur Stéphane OUSTRIC**  
Monsieur le **Professeur Jean-Pierre DELORD**  
Monsieur le **Professeur Carle PAUL**  
Madame le **Docteur Marie-Ève ROUGÉ-BUGAT**  
Monsieur le **Docteur Nicolas MEYER**

Président  
Assesseur  
Assesseur  
Assesseur  
Assesseur

# REMERCIEMENTS

Au Président du jury,

Monsieur le **Professeur OUSTRIC**,

Médecin généraliste,

Professeur des Universités,

Expert près de la Cour d'Appel de Toulouse

Conseiller National de l'Ordre des Médecins

Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse. Merci de l'intérêt que vous portez à notre travail.

En tant qu'ancienne interne toulousaine, je vous remercie, vous ainsi que tous les membres du Département Universitaire de Médecine Générale de Toulouse, pour la qualité de la formation dispensée aux internes de médecine générale.

Aux membres du jury,

Monsieur le **Professeur DELORD**,

Professeur Universitaire

Praticien Hospitalier

Oncologue,

Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse. Merci pour l'intérêt que vous portez à notre travail.

C'est un honneur de pouvoir échanger avec vous sur un sujet qui rassemble la cancérologie, la dermatologie et la médecine générale.

Monsieur le **Professeur PAUL**,

Professeur Universitaire,

Praticien Hospitalier,

Dermatologue,

Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse. Merci pour l'intérêt que vous portez à notre travail.

J'ai pu assister avec plaisir à vos cours de dermatologie au cours de mon externat, et j'ai l'honneur aujourd'hui de pouvoir échanger avec vous sur un sujet qui fait le lien entre votre discipline et la mienne.

Madame le **Docteur ROUGÉ-BUGAT**,

Médecin Généraliste,

Maître de Conférences des Universités,

DESC de cancérologie,

Merci d'avoir encadré ce travail et pour tes précieux conseils.

Merci également pour ta bonne humeur et ton soutien tout au long de la réalisation de ce travail.

Monsieur le **Docteur MEYER**,

Praticien Hospitalier,

Dermatologue

Merci de m'avoir permis de mener à bien ce travail de thèse avec toi.

Merci pour ta disponibilité, tes conseils avisés et ta rigueur.

Enfin merci de m'avoir fait partager ta compétence et ton expérience.

*Je tiens à remercier d'une manière générale tous les médecins et toutes les personnes que j'ai eu le plaisir de côtoyer au cours de ces longues années d'études.*

Merci aux équipes hospitalières, médicales et paramédicales, du **service de gériatrie du Centre Hospitalier (CH) d'Auch, du service des urgences du CH de Tarbes, et du service des urgences pédiatriques du CHU de Toulouse**, pour leur accueil et la formation qui m'y a été dispensée.

Merci aux médecins généralistes et maîtres de stage avec qui j'ai eu le plaisir de découvrir la discipline de médecine générale, et qui m'ont fait partager leur passion pour ce métier.

Merci aux **Docteurs Jean-Richard DUGAST, Cyrille GOUNOT, Patrick VEYSSIERE, Alain BENDENOUN, Philippe POINOT, Lara PELLIZZA, Sophie COT et Éric JORDAN.**

Merci au **Docteur Jean-Pierre BLAUWART**, pour m'avoir accueilli dans votre cabinet au commencement de mes études. Cette expérience m'a conforté dans le choix des études de médecine et a contribué à m'orienter vers la spécialité de médecine générale.

Merci à **Lucie et Caro**, pour votre soutien et votre amitié tout au long des études, merci pour tous ces bons moments passés et à venir.

Merci à **Lise**, mon ancienne sous colleuse, mon amie. La distance ne nous a heureusement pas séparées.

Merci à **Nico**, tu as été présent dès les premières soirées de médecine où tu as dû/su m'écouter patiemment, jusqu'à aujourd'hui. Merci pour tes conseils en matière de statistiques.

Merci à tous mes amis de la faculté de médecine de Toulouse Purpan : **Arnaud et Claire, Arnold, Gaby, Aurélie, Sébastien, David, Greg, Tanguy** et bien d'autres !

Merci à mes anciens co-internes et néanmoins amis, avec qui j'ai passé des moments inoubliables : **Bastien (et Claudie), Lauriane, Joëlle, Camille, Youri, Carole, David...**

Merci à ma famille, pour son soutien et sa présence dans les bons comme dans les mauvais moments.

Merci à mes beaux-frères, **Arnaud et Fred**.

Merci à mes neveux et nièces, **Aurélien, Raphaël, Mathis, Alix et Noa**.

Merci à **Nadège et Véro**, mes grandes sœurs.

Merci **Nadège**, pour ton soutien et toutes ces vacances partagées avec vous, ce qui a permis de combler la distance (kilométrique) qu'il y a entre nous.

Merci **Véro**, d'avoir été très présente tout au long de mes années passées à Toulouse, de m'avoir permis de me détendre les week-ends, de m'avoir fait partager ta vie quand la mienne ne tournait qu'autour de la médecine.

Merci **Papa et Maman**, de m'avoir permis d'en arriver où j'en suis aujourd'hui, de m'avoir soutenue et encouragée dans tout ce que j'ai entrepris. Je n'ai jamais manqué de rien et je ne pourrai jamais assez vous en remercier.

Enfin merci à mon fiancé, **Yoann**, pour ton amour, ta patience, ton soutien, ta générosité, ton optimisme et j'en passe ! Je suis fière et heureuse de construire ma vie avec toi.

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

- Intervalle de confiance à 95% : IC95
- Odds Ratio : OR
- Autorisation de Mise sur le Marché : AMM
- Médecin Généraliste : MG
- Loi Hôpital Santé Patients Territoire : loi HPST
- Dossier Communiquant de Cancérologie : DCC
- Réunion de Concertation Pluridisciplinaire : RCP
- Projet Personnalisé de Soins : PPS
- Autorisation Temporaire d'Utilisation : ATU
- Institut Claudius Regaud : ICR
- Centre Hospitalier Universitaire : CHU
- Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires : DESC
- Diplôme Universitaire : DU
- Comprimés : cp

# TABLE DES MATIÈRES

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
I.1. LE MÉLANOME.....	1
<i>I.1.a. Épidémiologie</i> .....	1
<i>I.1.b. Traitement</i> .....	2
I.2. LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE.....	4
<i>I.2.a. Rôle dans la prise en charge des cancers</i> .....	4
<i>I.2.b. Plans cancer 2009-2013 et 2014-2019</i> .....	4
<i>I.2.c. Parcours d'un patient atteint de cancer</i> .....	5
I.3. HYPOTHÈSE DE TRAVAIL.....	6
<b>II. MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	<b>7</b>
II.1. OBJECTIF PRINCIPAL.....	7
II.2. SCHÉMA DE L'ÉTUDE.....	7
II.3. POPULATION ÉTUDIÉE .....	7
II.4. QUESTIONNAIRE DE L'ÉTUDE.....	8
II.5. ANALYSE STATISTIQUE .....	9
<b>III. RESULTATS</b> .....	<b>10</b>
III.1. POPULATION ÉTUDIÉE .....	10
<i>III.1.a. Sélection de la population</i> .....	10
<i>III.1.b. Données professionnelles et démographiques de la population étudiée</i> .....	10
III.2. NIVEAU DE CONNAISSANCE THÉORIQUE ET PRATIQUE DE LA MOLÉCULE .....	12
III.3. ORIGINE DES CONNAISSANCES ET MODALITÉS DE L'INFORMATION SUR LA MOLÉCULE.....	15
III.4. NIVEAU DE SATISFACTION DES PRATICIENS SUR L'INFORMATION REÇUE .....	16
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	<b>17</b>
<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>21</b>
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	<b>22</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>24</b>

# I. INTRODUCTION

## I.1. Le mélanome

### I.1.a. Épidémiologie

Le mélanome cutané est une tumeur maligne qui se développe aux dépens des mélanocytes. Il concerne une minorité des cancers de la peau mais il s'agit du plus grave d'entre eux : près de 80% des décès par cancer cutané lui sont imputés.

Il représente en France la 6<sup>ème</sup> cause de cancer chez la femme et la 9<sup>ème</sup> cause de cancer chez l'homme avec respectivement 5429 et 5747 nouveaux cas chez l'homme et la femme en 2012. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 64 ans chez la femme et 61 ans chez l'homme. C'est le premier cancer en termes d'incidence avec une augmentation entre 1980 et 2012 de 3.2% par an chez la femme et 4.7% par an chez l'homme. Il est de bon pronostic s'il est diagnostiqué tôt : le taux de survie moyen à 5 ans est de 85 % pour les stades localisés contre 18% pour les situations métastatiques. (1)

*Image 1 : umvf.univ-nantes.fr : Mélanome superficiel extensif avec un nodule invasif*



## *I.1.b. Traitement*

### *Principes généraux*

Il existe plusieurs catégories de traitements adaptées au type et à l'extension du mélanome : une chirurgie dans tous les cas, plus ou moins associée à une radiothérapie, une immunothérapie ou encore une chimiothérapie.

Jusqu'à récemment, il n'existait que peu de solutions thérapeutiques au stade de mélanome métastatique, expliquant la faible durée de survie. La chimiothérapie par Dacarbazine représentait alors le traitement standard.

Depuis 2011, deux avancées majeures ont permis une amélioration significative de la survie des patients souffrant de mélanome métastatiques :

- L'immunothérapie ciblée par inhibition du CTLA4 (Ipilimumab, Yervoy<sup>®</sup>), dont l'efficacité a été montrée dans deux études de phase 3,
- Les thérapies dites « *ciblées* » inhibitrices de BRAF V600 (Vemurafenib, Zelboraf<sup>®</sup> et Dabrafenib, Tafinlar<sup>®</sup>).

Ces thérapies sont dites « *ciblées* », car elles ciblent spécifiquement une protéine ou un mécanisme impliqué dans le développement de la tumeur. Elles représentent actuellement une alternative thérapeutique d'avenir pour certaines formes de mélanomes métastatiques.

(2)(3)(4)

### *Thérapie ciblée du mélanome muté V600 : le Vemurafenib*

Le Vemurafenib (Zelboraf<sup>®</sup>) est un inhibiteur des sérines/thréonines kinases sélectif de la kinase BRAF mutée V600 qui a prouvé son efficacité dans le traitement des mélanomes métastatiques et/ou non résecables présentant une mutation BRAF V600 (40 à 60 % des mélanomes cutanés).

Il a montré une augmentation de la survie globale et de la survie sans progression à 6 mois de suivi en comparaison avec la Dacarbazine dans les études de phase III : survie globale significativement plus importante dans le groupe « *Vemurafenib* » : 84% (Intervalle de confiance à 95% IC95 [(78-89)]) ( avec une réduction de 63% du risque de décès) versus 64% (IC95 [(56-73)]) dans le groupe « *Dacarbazine* » ; et survie médiane sans progression significativement plus longue dans le groupe « *Vemurafenib* » : 5.3 mois versus 1.6 mois dans le groupe « *Dacarbazine* » ( Odds Ratio OR 0.26, IC95[(0.20-0.33)], p<0.001) (réduction de 73% de la progression tumorale dans le groupe « *Vemurafenib* »)(5)(6).

C'est une thérapeutique anticancéreuse à délivrance hospitalière qui s'administre par voie orale bi-quotidiennement, permettant une prise en charge ambulatoire des patients concernés. Ces derniers ne bénéficient donc d'aucune surveillance directe au moment de la prise du traitement.

Le Vemurafenib n'est pas dénué d'effets indésirables. Dans les études de phase III, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient : asthénie, arthralgies, alopecie et effets secondaires cutanés à type de photosensibilisation, éruptions et carcinomes épidermoïdes.(5)(7)

Son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est récente (17 février 2012), son indication est le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Le nombre de patients traités par cette molécule est encore restreint : les effets secondaires et la gestion quotidienne du traitement sont de ce fait encore mal connus de la population médicale.

## **I.2. Le médecin généraliste**

### ***I.2.a. Rôle dans la prise en charge des cancers***

Le médecin généraliste (MG), ou « *spécialiste ambulatoire de premier recours* », tel que défini par l'article L4130-1 du Code de Santé Publique au sein de la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) de 2009, est l'un des pivots de notre système de soins (8). Il est notamment un acteur central dans la prise en charge des patients atteints de cancer.

De par son activité de soins primaires, il agit au premier plan dans le dépistage, le suivi de traitements et le diagnostic d'éventuelles récurrences par le recours aux examens complémentaires et aux avis spécialisés. Il est l'interlocuteur incontournable des intervenants participant à la prise en charge globale du patient, notamment des médecins spécialistes d'organe et des acteurs de soins de recours secondaire ou tertiaire.

### ***I.2.b. Plans cancer 2009-2013 et 2014-2019***

Le plan cancer 2009-2013 souligne la complexité de la prise en charge en cancérologie, et la nécessité d'une meilleure coordination afin d'améliorer l'accompagnement des patients dans le suivi de leur pathologie et du traitement. Pour cela, le MG doit être informé et disposer de tous les éléments afin d'assurer un suivi de proximité de qualité. Le relais doit être fait entre les médecins spécialistes et les acteurs de soins primaires. (9)

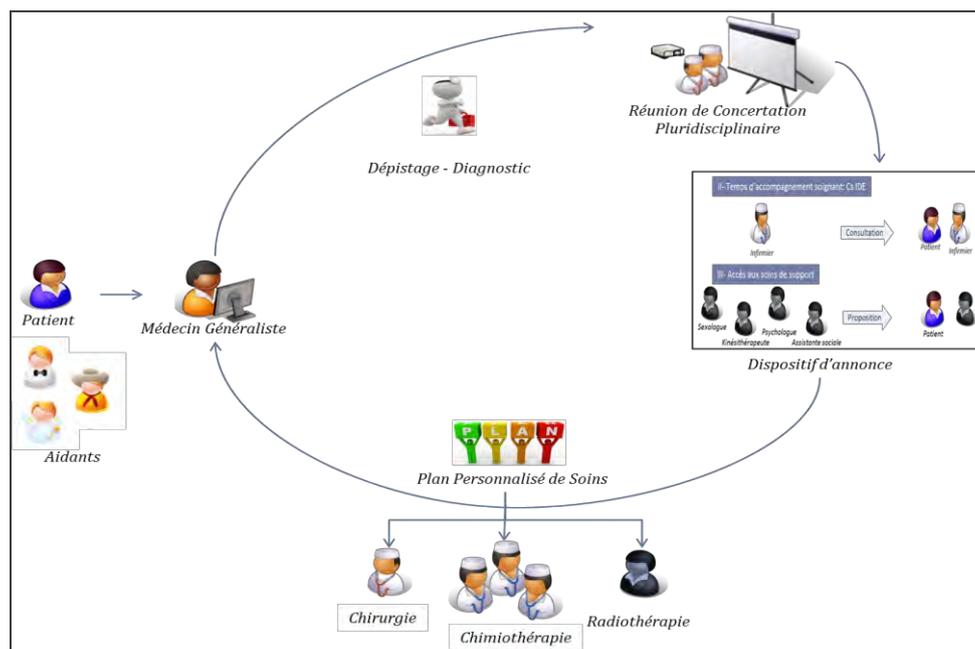
Le nouveau plan cancer 2014-2019 insiste sur cette meilleure coordination entre les professionnels en charge du patient et un meilleur transfert d'informations réciproque de l'un à l'autre. Pour cela, l'année 2015 connaîtra la mise en place de l'accès au Dossier Communiquant de Cancérologie (DCC) par les MG ; et la télémédecine continuera à se développer. (10)

### ***1.2.c. Parcours d'un patient atteint de cancer***

La mise en place de ces différents « plans cancer » a permis d'encadrer le parcours d'un patient atteint de cancer, qui est schématisé dans la **figure 1**. Ainsi le patient consulte son MG, le diagnostic est posé, puis son dossier est discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

Le patient bénéficie ensuite d'un dispositif d'annonce, et son Projet Personnalisé de Soins (PPS) (projet confié aux patients, qui comporte les différentes étapes de leur traitement) lui est remis, ainsi qu'à son MG, avant l'initiation des traitements spécifiques.

**Figure 1. Parcours d'un patient atteint de cancer**



### **I.3. Hypothèse de travail**

Notre hypothèse était que l'évaluation de la qualité de la transmission d'informations depuis les centres de recours secondaires et tertiaires vers les MG permettrait de mieux caractériser les éléments d'information devant être transmis et les moyens de les transmettre avec efficacité.

## **II. MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### **II.1. Objectif principal**

Evaluer la qualité de l'information transmise par les centres d'oncodermatologie aux MG impliqués dans la prise en charge de patients traités par Vemurafenib pour un mélanome métastatique dans la région Midi-Pyrénées.

### **II.2. Schéma de l'étude**

Nous avons réalisé une étude transversale observationnelle auprès des MG ayant pris en charge des patients traités par Vemurafenib pour un mélanome métastatique dans notre région.

### **II.3. Population étudiée**

Les MG ont été identifiés par le dossier administratif des patients traités par Vemurafenib entre le 07 avril 2011 (date d'obtention de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative) et le 1<sup>er</sup> février 2013. Les patients ont été identifiés par le biais des listes de délivrance du Vemurafenib des pharmacies hospitalières de l'Institut Claudius Regaud (ICR) (Toulouse) et du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse (médicament à délivrance hospitalière stricte tout au long de la période d'étude).

L'identification des patients et médecins cibles de l'étude a été contrôlée par vérification des volumes de délivrance de la molécule au sein de la région Midi-Pyrénées au cours de l'étude auprès du laboratoire commercialisant le produit (Laboratoires Roche).

Plus de 95 % des prescriptions et délivrances de produit sur la durée d'étude avaient été effectuées par les CHU de Toulouse et l'ICR, validant la méthode d'identification de la population cible.

## II.4. Questionnaire de l'étude

Les MG concernés ont été interrogés à l'aide d'un questionnaire à choix multiple auto-administré. Le questionnaire, accompagné d'un courrier explicatif, était adressé directement et de manière nominale au médecin par voie électronique et par voie postale. En cas de non-réponse après 4 semaines, le médecin était relancé par voie téléphonique par l'équipe investigatrice, et au besoin le questionnaire était rempli directement au cours d'un entretien téléphonique entre l'équipe investigatrice et le MG. Les réponses au questionnaire étaient anonymisées avant analyse.

Élaboration du questionnaire :

Le questionnaire (*annexe 1*) composé de 38 questions avait été élaboré par l'équipe investigatrice et explorait les dimensions suivantes :

- les caractéristiques démographiques et professionnelles du médecin,
- la connaissance des modalités d'administration et des effets secondaires du Vemurafenib par le médecin interrogé,
- les modalités et la qualité de l'information qui leur avait été transmise par l'équipe d'onco-dermatologie en charge du traitement du mélanome métastatique.

## II.5. Analyse statistique

Les variables continues sont présentées par moyenne (intervalle de confiance à 95%-IC95) ou médiane (interquartile range – IQR) selon la distribution. Les variables discrètes sont présentées en pourcentage des répondants. Les analyses en sous-groupes ont été réalisées à l'aide du *test t de Student*, *test du Chi2*, ou du *test de Mann-Whitney* selon la distribution. Les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel *Graphad Prism V5.0*.

## **III. RESULTATS**

### **III.1. Population étudiée**

#### ***III.1.a. Sélection de la population***

56 patients traités par Vemurafenib entre le 7 avril 2011 et le 1<sup>er</sup> février 2013 ont été identifiés dans les unités d'oncodermatologie du CHU de Toulouse et de l'ICR. Pour 5 patients, le MG n'était pas identifiable et/ou avait interrompu son activité clinique avant le début de la période de recueil des données. Un total de 51 médecins ont été identifiés et contactés par voie postale pour participer au recueil de données. 19 médecins ont répondu après le premier envoi et 11 après relance téléphonique et/ou postale (une relance maximum). Un total de 30 questionnaires (taux de réponses = 59%) a été retourné et a pu être analysé (CHU Toulouse n=13, ICR n = 17).

#### ***III.1.b. Données professionnelles et démographiques de la population étudiée***

Parmi les 30 réponders, 15 étaient des femmes. L'âge moyen des réponders était de 54 ans (IC95 : 51-57 ans), les MG déclaraient exercer depuis une durée moyenne de 24 ans (IC95 : 21-28 ans). La majorité des réponders déclaraient exercer à temps plein (86%) dans des cabinets de groupe (77%). Ils exerçaient dans des contextes urbains pour 30% d'entre eux, semi-urbain (« *Rurbain* ») pour 40% d'entre eux, et rural pour 30% d'entre eux.

Deux tiers des répondants déclaraient avoir acquis une compétence complémentaire à leur spécialité de médecine générale, aucun ne déclarait être titulaire d'un Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires (DESC) ou d'un Diplôme Universitaire (DU) de cancérologie. Le détail des compétences complémentaires est résumé dans le *tableau 1*.

*Tableau 1. Détails des compétences complémentaires acquises par les médecins généralistes*

	Nombre	Proportion
<b>DIPLÔMES UNIVERSITAIRES</b>	13	43 %
Médecine du sport	5	17 %
Maître de stage	2	7 %
Médecine hyperbare et plongée	2	7 %
Homéopathie	2	7 %
Ostéopathie	1	3 %
Phytothérapie	1	3 %
Médecine de catastrophe	1	3 %
Mésothérapie	1	3 %
Sexologie	1	3 %
Approfondissement des connaissances médicales	1	3 %
<b>DIPLÔMES D'ÉTUDES SUPÉRIEURES COMPLÉMENTAIRES</b>	1	3 %
Urgences	1	3 %
<b>CAPACITÉS</b>	8	27 %
Gériatrie	4	13 %
Médecine aéronautique	2	7 %
Médecine d'urgence	2	7 %
Médecine biologique et sport	1	3 %

## III.2. Niveau de connaissance théorique et pratique de la molécule

Parmi les 30 répondants, 17 (57%) avaient une connaissance des modalités d'administration du traitement qui était jugée erronée ou incomplète par l'équipe investigatrice. Les principales erreurs portaient sur la dose d'administration quotidienne. Le détail des erreurs de connaissance sur les modalités d'administration est résumé dans le *tableau 2a*.

26 des répondants sur 30 (85%) déclaraient connaître au moins partiellement le profil d'effets indésirables de la molécule, alors que 12 (40%) rapportaient des effets indésirables non-imputables à la molécule. Le détail des erreurs de connaissance sur les effets indésirables de la molécule est résumé dans le *tableau 2b*.

*Tableau 2a. Erreurs de connaissance sur les modalités d'administration du Vemurafenib par les médecins généralistes.*

Le Vemurafenib s'administre per os à raison de 1920 mg par jour répartis en 960 mg 2 fois par jour, soit 4 comprimés (cp) à 240mg 2fois/jour

Réponses erronées (surlignées en jaune) / réponses exactes

VOIE D'ADMINISTRATION	Nombre	Proportion
Per os	26	86 %
Ne sait pas	4	13 %
Intraveineuse	0	0 %
Sous-cutanée	0	0 %
Intramusculaire	0	0 %

DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION	Nombre	Proportion
Ne sait pas	11	37 %
960 mg 2 fois/jour	8	27 %
1920mg/jour en 2 fois/jour	3	10 %
240 mg 2 fois/jour	2	7 %
4 cp à 240 mg 2 fois/jour	2	7 %
3 cp à 240 mg 2 fois/jour	1	3 %
240mg 4 fois/jour	1	3 %
960 mg 4 fois/jour	1	3 %
1240 mg 2 fois/jour	1	3 %

CONNAISSANCE DES MODALITÉS D'ADMINISTRATION DU VEMURAFENIB	Nombre	Proportion
Connaissance correcte	13	43 %
Ne sait pas	11	37 %
Connaissance erronée	6	20 %

*Tableau 2b. Erreurs de connaissance sur les effets indésirables du Vemurafenib par les médecins généralistes*

<b>CONNAISSANCE SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES DU VEMURAFENIB</b>	Connaissance théorique	Connaissance par confrontation
	Nombre (Proportion)	Nombre (proportion)
		18 (60%)
Asthénie	14 (47%)	8 (27%)
Eruptions cutanées	11 (37%)	8 (27%)
Photosensibilisation	11 (37%)	7 (23%)
Perturbation du bilan hépatique	11 (37%)	6 (20%)
Arthralgies	8 (27%)	5 (17%)
Alopécie	5 (17%)	4 (13%)
Diarrhées	5 (17%)	2 (7%)
Ne sait pas	4 (13%)	
Hypertension artérielle	3 (10%)	3 (10%)
Carcinomes épidermoïdes	3 (10%)	1 (3%)
Infections	2 (7%)	2 (7%)
Autres	2 (7%)	
Pas de réponse	1 (3%)	2 (7%)
Prise de poids	0 (0%)	0 (0%)
Xérose cutanée		2 (7%)
Hyperséborrhée		1 (3%)
Anorexie		1 (3%)
Vertiges		1 (3%)
Trouble de la libido		1 (3%)

Connaissance correcte au moins partiellement	14 (47%)
Connaissance erronée	12 (40%)
Ne sait pas	4 (13%)

Enfin, 18 des 30 répondants (60%) déclaraient avoir été confrontés à l'un des effets indésirables du Vemurafenib ; et 8 d'entre eux (44%) déclaraient avoir réussi à les prendre en charge seul. Parmi les 10 répondants qui déclaraient avoir requis une aide, 8 (80%) avaient finalement obtenu une solution à leur problème auprès de l'équipe d'onco-dermatologie ayant initié le traitement, et seulement 2 (20%) avaient obtenu une réponse auprès d'un correspondant local spécialisé en dermatologie.

### **III.3. Origine des connaissances et modalités de l'information sur la molécule**

Concernant l'information sur la prise en charge globale du patient, 93% des MG déclaraient avoir reçu une information sur le traitement mis en œuvre chez le patient.

Les répondants déclaraient avoir reçu un exemplaire de la fiche de RCP dans 80% des cas, et un double du PPS dans 23% des cas. Une proportion de 20% des répondants rapportaient avoir été contactés directement par l'équipe d'onco-dermatologie en charge du patient.

Les informations sur le traitement concernaient les modalités d'administration dans 76% des cas, les modalités de surveillance dans 60% des cas, le profil d'effets indésirables dans 37% des cas et sur la conduite à tenir en cas d'effet indésirable dans 20% des cas.

Les sources d'informations sur le traitement les plus fréquemment rapportées étaient un courrier adressé au répondant dans 63% des cas et un appel téléphonique dans 20% des cas.

Le détail des sources de l'information est résumé dans le *tableau 3*.

**Tableau 3. Détail de l'origine des connaissances sur la molécule.**

<b>MODALITES D'INFORMATION</b>	<b>Nombre</b>	<b>Proportion</b>
Courrier	19	63 %
Téléphone	6	20 %
Site « <i>Oncomip</i> » (Réseau de Cancérologie de Midi-Pyrénées)	3	10 %
Patient	2	7 %
E-mail	1	3 %
Revue « prescrire »	1	3 %

### **III.4. Niveau de satisfaction des praticiens sur l'information reçue**

Le niveau de satisfaction des répondeurs était évalué par une échelle d'évaluation cotée de 1 (très satisfait) à 5 (très insatisfait). Le niveau de satisfaction des MG était estimé être moyen. Le score moyen de satisfaction globale en matière d'information reçue était de 2.87 (IC95 [2.43-3.31]) ; et le score moyen de satisfaction concernant l'aide apportée en cas d'effet indésirable était de 2.48 (IC95 [2.09-2.87]).

L'équipe investigatrice a également procédé en fin de questionnaire à un recueil des attentes des MG vis-à-vis de cette information. Certaines remarques jugées pertinentes et constructives par l'équipe investigatrice sont reportées dans *l'annexe 2*.

## IV. DISCUSSION

Nous rapportons ici une évaluation de l'information transmise aux MG par les centres d'oncodermatologie dans le cadre du traitement par Vemurafenib des patients souffrant de mélanome métastatique en Midi-Pyrénées.

Comme le souligne l'article 60 du Code de Déontologie (article r.4127-60 du Code de Santé Publique), le médecin spécialiste, a l'issue de la consultation, « *informe par écrit le médecin traitant de ses constatations, conclusions et éventuelles prescriptions.* » L'article 64 du Code de Déontologie (article r.4127-64 du Code de Santé Publique) décrit que « *lorsque plusieurs médecins collaborent à l'examen ou au traitement d'un malade, ils doivent se tenir mutuellement informés ; chacun des praticiens assume et veille à l'information du malade* ».

Nous rapportons un niveau satisfaisant d'information entre les intervenants de premier, second et troisième recours impliqués dans la prise en charge des mélanomes métastatiques : 93 % des MG déclaraient avoir reçu une information sur le traitement mis en œuvre chez leur patient.

Notre étude porte sur un faible effectif de MG, ce qui en limite la portée et l'interprétation. Néanmoins, notre échantillon était panaché et intégrait en proportions équilibrées des praticiens exerçant dans des conditions différentes. Cet échantillon semble comparable à la population et aux divers modes d'exercices des MG de la région Midi-Pyrénées. En 2013, la région Midi-Pyrénées comptait un effectif de 9131 MG en activité régulière, ayant un âge moyen de 52 ans et composé de 41.5% de femmes. (11)

Notre étude montre que l'information transmise par voie écrite est celle dont l'efficacité est la plus grande : les principales sources d'informations citées par les répondeurs étaient la fiche de RCP (80 % des MG déclaraient avoir reçu cette fiche) et les résumés de prise en charge hospitalière (63 % des répondeurs déclaraient avoir reçu une information par courrier). Seulement 20% des MG déclaraient avoir reçu une information par contact téléphonique.

Ce résultat peut s'expliquer soit par un transfert d'information préférentiellement effectué par voie postale, soit par le schéma de notre étude (rétrospective et auto-déclarative), qui peut avoir induit un biais de remémoration.

Cependant, la mise en perspective de ce résultat avec les modalités de la pratique médicale quotidienne du MG souligne la nécessité d'une information pouvant être archivée au dossier du patient et ré exploitée en temps utile. Seule une information écrite répond correctement à ce besoin, et semble donc devoir être privilégiée pour le transfert des informations pratiques.

Notre étude montre également que le contenu de l'information transmise était, au moins partiellement, inadapté aux missions du MG : les informations transmises portaient principalement sur le type de molécule administrée et ses modalités d'administration (76%), alors que seulement 60 %, 37 % et 20 % des répondeurs déclaraient avoir reçu une information concernant respectivement les modalités de surveillance du traitement, ses effets indésirables potentiels et la conduite à tenir en cas de survenue de ces effets indésirables.

Ce résultat pourrait être en rapport avec un biais de réponse socialement attendue. Les MG interrogés ont pu répondre au questionnaire de manière à fournir des bonnes réponses et non de façon spontanée, pensant être jugés sur leurs connaissances du traitement. Cependant, notre questionnaire était formulé de manière à limiter ce biais et intégrait des informations erronées permettant de prendre ce biais en compte.

La prescription et le suivi d'efficacité de ce traitement relevant plus particulièrement de l'activité du praticien de second et troisième recours, une information détaillée sur les modalités pratiques d'administration du traitement ne se traduit pas pour le MG en information pratique utile pour le patient.

L'activité clinique du MG et sa disponibilité par la proximité l'exposent à des demandes de prise en charge des effets indésirables du traitement. Il apparaît donc plus pertinent de transmettre au MG des informations claires et pratiques sur le repérage et la gestion immédiate des effets indésirables. Ce n'était pas le cas dans notre étude.

Plusieurs études rapportent une inadéquation entre les attentes des MG et le niveau d'information transmis par l'équipe de soins de second et/ou troisième recours. Cette inadéquation porte principalement sur le niveau de transmission de l'information (information transmise de façon inconstante) ou sur la qualité de l'information transmise (informations jugées parcellaires et/ou inadaptées aux besoins de la médecine de premier recours) (12)(13)(14).

Plusieurs équipes ont tenté de répondre à cette attente des MG en adaptant les supports de transmission de l'information. Une équipe d'oncologie pédiatrique a notamment développé un kit informatif reprenant des informations sur la pathologie, le traitement, l'organisation de l'unité de second/troisième recours, et les contacts téléphoniques. Ce kit d'information était jugé utile et pertinent par la totalité des MG interrogés sur ce vecteur multimodal d'information (15).

Une étude menée au Danemark rapporte que la mise en place d'un programme de soins partagés, comportant notamment un courrier détaillé standardisé adressé rapidement après la prise en charge hospitalière, améliore la perception de la transmission de l'information par les MG, la communication avec les équipes hospitalières, et replace le MG dans la prise en charge du patient (16).

Ces résultats sont congruents avec ceux de notre étude qui rapportent également une plus grande efficacité et une meilleure perception de l'information transmise par voie écrite.

Notre étude souligne l'intérêt d'une modification des vecteurs et contenus de l'information transmise aux MG dans le contexte de l'instauration et du suivi de traitements anti-cancéreux.

Nos résultats suggèrent qu'une démarche de standardisation de documents écrits transmis de manière systématique et rapide par courrier serait une des pistes les plus pertinentes à développer pour améliorer la qualité de la transmission de l'information entre intervenants de santé. Cela conduirait également à une meilleure efficacité dans la prise en charge des patients et contribuerait ainsi à limiter les dépenses de santé.

Nous émettons l'hypothèse que le développement de fiches pratiques et synthétiques adaptables reprenant les principaux effets indésirables et les algorithmes de leur prise en charge ainsi qu'un résumé des modalités de contact des praticiens de second / troisième recours serait un outil pertinent dans le contexte.

Il existe déjà de telles fiches reprenant les effets indésirables des chimiothérapies en sénologie, pneumologie et gastro-entérologie sur le site [www.oncomip.fr](http://www.oncomip.fr). Ces fiches sont faciles d'accès et facilement réalisables.

Dans notre étude, seuls 10% des MG ont déclaré avoir eu recours au site « *Oncomip* » pour résoudre leur problème. Il serait également pertinent de rappeler l'existence et le mode d'emploi de ce site internet aux MG.

Notre étude questionne également sur l'intérêt de systématiser une action de coordination par l'implication de praticiens de santé dédiés (coordonnateurs de parcours de soins).

## V. CONCLUSION

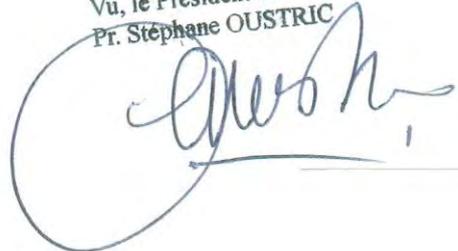
Le niveau de transmission de l'information entre praticiens impliqués dans la prise en charge des malades atteints de mélanome métastatique est satisfaisant en quantité mais inadapté en qualité. Nos résultats suggèrent que la transmission systématique de fiches dédiées pourrait améliorer le niveau de satisfaction des MG en leur fournissant une information adaptée à leur pratique.

Toulouse le 10.06.14

Vu permis d'Imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Purpan  
J.P. VINEL



19-5-14  
Vu, le Président du Jury  
Pr. Stéphane OUSTRIC



## RÉFÉRENCES

1. 11505-les-cancers-en-france-edition-2013.pdf [Internet]. [cité 19 mars 2014]. Disponible sur: [http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc\\_download/11505-les-cancers-en-france-edition-2013](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/11505-les-cancers-en-france-edition-2013)
2. Kushnir I, Merimsky O. The evolution in melanoma treatment as a reflection of precision-oriented medicine. *Oncol Lett.* févr 2013;5(2):424-426.
3. Banaszynski M, Kolesar JM. Vemurafenib and ipilimumab: new agents for metastatic melanoma. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 juill 2013;70(14):1205-1210.
4. Olszanski AJ. Current and future roles of targeted therapy and immunotherapy in advanced melanoma. *J Manag Care Pharm JMCP.* avr 2014;20(4):346-356.
5. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 30 juin 2011;364(26):2507-2516.
6. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, Ribas A, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 [cité 4 mai 2014];30(suppl; abstr 8502^). Disponible sur: <http://meetinglibrary.asco.org/content/97795-114>
7. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol.* 26 févr 2014;
8. Code de la santé publique - Article L4130-1. Code de la santé publique.

9. plancancer20092013\_02112009.pdf [Internet]. [cité 19 mars 2014]. Disponible sur: [http://www.plan-cancer.gouv.fr/images/stories/fichiers/plancancer20092013\\_02112009.pdf](http://www.plan-cancer.gouv.fr/images/stories/fichiers/plancancer20092013_02112009.pdf)
10. Axe 4: Soins [Internet]. [cité 19 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.plan-cancer.gouv.fr/le-plan-cancer/5-axes-30-mesures/axe-soins/mesure-18.html>
11. midi\_pyrenees\_2013.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2014]. Disponible sur: [http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/midi\\_pyrenees\\_2013.pdf](http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/midi_pyrenees_2013.pdf)
12. Sussman J, Baldwin L-M. The interface of primary and oncology specialty care: from diagnosis through primary treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(40):18-24.
13. Johansson B, Berglund G, Hoffman K, Glimelius B, Sjöden P-O. [A study of 20 general practitioners' role in the care of patients with cancer in Uppsala. Detailed specialist information facilitates the determination of support needs]. *Läkartidningen.* 21 févr 2002;99(8):771-773.
14. Tattersall MH, Griffin A, Dunn SM, Monaghan H, Scatchard K, Butow PN. Writing to referring doctors after a new patient consultation. What is wanted and what was contained in letters from one medical oncologist? *Aust N Z J Med.* oct 1995;25(5):479-482.
15. James JA, Harris DJ, Mott MG, Oakhill A. Paediatric oncology information pack for general practitioners. *Br Med J Clin Res Ed.* 9 janv 1988;296(6615):97-98.
16. Nielsen JD, Palshof T, Mainz J, Jensen AB, Olesen F. Randomised controlled trial of a shared care programme for newly referred cancer patients: bridging the gap between general practice and hospital. *Qual Saf Health Care.* août 2003;12(4):263-272.

# ANNEXES

## *Annexe 1: questionnaire de l'étude*

---

### **I/ Caractéristiques du patient :**

Nom, prénom

Date de la 1ère délivrance du traitement

Age

Sexe

- M
- F

Degré de sévérité de la pathologie (ligne de traitement)

### **II/ A propos de vos propres caractéristiques, quels sont?**

Votre sexe?

- M
- F

Votre âge?

L'année de validation de votre thèse?

L'année de votre installation?

Vos diplômes supplémentaires?

- Diplôme Universitaire
- DESC
- Capacité(s)
- Autre :

Le(s)quel(s) ?

Votre mode d'activité?

- rurale
- urbaine
- semi-urbaine
  
- seul(e)
- en groupe

Votre type d'activité clinique?

- temps plein
- temps partiel

**III/ Votre patient(e) a été traité(e) par Vemurafenib (Zelboraf®). A propos de ce traitement, connaissez-vous :**

Sa forme d'administration ?

- Orale
- Intraveineuse
- Intramusculaire
- Sous-cutanée

Sa posologie ?

- 240 mg
- 480 mg
- 960 mg
- 1240 mg
- Autre :

Sa fréquence d'administration?

- 1x / jour
- 2x / jour
- 3x / jour
- 4x / jour
- Autre :

**IV/ Concernant l'équipe spécialisée qui a initié ce traitement pour votre patient(e) :**

Où était/est située cette équipe ?

- CHU Larrey
- ICR (Institut Claudius Regaud)
- CHG local
- clinique locale
- Autre :

**A un moment donné du suivi de votre patient(e) :**

Cette équipe vous a-t-elle contacté(e)?

- oui
- non

Avez-vous reçu les résultats de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire?

- oui
- non

Du Programme Personnalisé de Soins?

- oui
- non

**Avez-vous été informé(e)?**

Du traitement qu'allait recevoir votre patient(e)?

- oui
- non

De ses modalités d'administration?

- oui
- non

De la surveillance?

- oui
- non

De son profil principal d'effets indésirables?

- oui
- non

De la conduite à tenir en cas de survenue de ces effets indésirables?

- oui
- non

**Avez-vous recherché ces informations sur le site "Oncomip"?**

- oui
- non

**Si vous avez été informé(e), par quel moyen avez-vous reçu les informations?**

- courrier
- e-mail
- téléphone
- Autre :

**V/ Concernant les effets indésirables de ce traitement :**

Quels effets indésirables sont, d'après vous, les plus fréquemment rencontrés avec ce traitement ? (plusieurs réponses possibles)

- arthralgies
- prise de poids
- diarrhées
- asthénie
- carcinomes épidermoïdes
- éruptions cutanées
- infections
- photosensibilisation
- alopécie
- HTA
- perturbations du bilan hépatique
- Autre :

**Avez-vous déjà été confronté(e) à l'un de ces effets indésirables?**

- oui
- non

Si oui, le(s)quel(s) ?

**Avez-vous réussi à les gérer seul(e)?**

- oui
- non

**Ou avez-vous eu besoin d'aide?**

- oui
- non

Si oui, à qui vous êtes-vous adressé(e)?

- laboratoire commercialisant le produit
- Centre Hospitalier Universitaire Larrey
- ICR (Institut Claudius Regaud)
- Centre Hospitalier local
- clinique locale
- spécialiste correspondant local
- confrère généraliste
- Autre :

**Avez-vous obtenu une solution à votre problème?**

- oui
- non

Si non, avez-vous eu recours à d'autres correspondants? Le(s)quel(s)?

- laboratoire commercialisant le produit
- CHU Larrey
- ICR (Institut Claudius Regaud)
- CHG local
- clinique locale
- spécialiste correspondant local
- confrère généraliste
- Autre :

**VI/ Concernant votre satisfaction :**

D'une manière générale, avez-vous été satisfait(e) de l'information reçue concernant ce traitement?

	1	2	3	4	5	
très satisfait(e)	<input type="checkbox"/>	très insatisfait(e)				

Avez-vous été satisfait(e) de l'aide apportée quand vous en avez eu besoin?

	1	2	3	4	5	
très satisfait(e)	<input type="checkbox"/>	très insatisfait(e)				

**VII/ Concernant vos attentes:**

Quelles sont vos attentes vis-à-vis des équipes spécialisées en matière d'informations relatives au suivi des traitements administrés à vos patient(e)s ?

*Annexe 2 : recueil des attentes des MG vis-à-vis des équipes spécialisées*

- 1/ « Meilleure coordination des soins et meilleure information »
- 2/ « Etre informé rapidement, ne pas recevoir le courrier 1 mois ½ plus tard »
- 3/ « Recevoir des documents écrits plus précis et adaptés à notre position de premier recours/ disponibilité téléphonique rapide (ligne directe) des spécialistes »
- 4/ « S'agissant des nouvelles molécules, j'aurais aimé avoir la liste des effets indésirables et interactions éventuelles. L'information m'a été donnée à ma demande.»
- 5/ « Avoir un contact personnalisé, pour être sensibilisé à la surveillance et prise en charge des effets indésirables. Je n'ai pas été impliqué, j'ai été témoin de la prise en charge à travers des courriers exhaustifs mais souvent tardifs. »
- 6/ « Avoir plus de contact téléphonique pour le relationnel »
- 7/ « Meilleure disponibilité des spécialistes »
- 8/ « Avoir un contact téléphonique. Aucune information directe donnée, information par courriers en décalage. »
- 9/ « information/ écoute, disponibilité »
- 10/ « Etre informé des effets indésirables potentiels. Avoir un référent à contacter en cas de problème. »
- 11/ « Manque d'information et retard des courriers »
- 12/ « Avoir des informations sur les effets indésirables et le protocole des conduites à tenir »
- 13/ « Avoir un contact téléphonique régulier sur l'évolution du patient et son traitement »
- 14/ « Prise en charge entièrement gérée par le service spécialisé »
- 15/ « Plus de disponibilité des spécialistes »

16/ « Le cas a été pris en charge par les médecins de Toulouse. Je n'ai été qu'un correspondant, non intégré à l'équipe de soins (courriers reçus avec retard, décalage++). Je n'ai plus aucune attente en 30 ans de médecine. Le MG n'est plus au centre du système de soins. Il doit y retrouver une place ou disparaître. Je fais maintenant de l'ostéopathie comme activité principale. L'avenir du MG est l'intégration dans une équipe pluridisciplinaire dans de grosses structures. »

17/ « Courriers reçus régulièrement, le médecin m'a appelé pour m'informer des effets secondaires. Pas de problème par rapport au suivi réalisé, qui était très rapproché. »

18/ « Traitements non maîtrisés par les MG. J'ai à chaque fois été informé en particulier des effets indésirables potentiels et interactions. »

**Evaluation of the quality of the transmission of the information to the General Practitioner involved in the care of patients treated with Vemurafenib for metastatic melanoma.**

Supported in Toulouse, July 08, 2014

---

Aim: Evaluation of the quality of the transmission of information between Onco-Dermatology specialists and the General Practitioners (GP) in the follow-up of patients treated by Vemurafenib for metastatic melanoma in “Midi-Pyrénées”.

Methods: Observational cross-sectional study from April 2011 to February 2013. A multiple choice questionnaire was sent to the GP through electronic or postal.

Results: On 51 contacted physicians, 59% responded. 93% of them reported having been informed on the treatment. The information mainly concerned the terms of administration and follow-up (76% and 60%), and least the profile of adverse effects (37%). 40% gave a wrong answer on the adverse effects of the treatment.

Conclusion: The content of this information seems unsuited to the missions of the GP: it would be more appropriate to inform him on the identification and management of adverse effects. The development of practical and synthetic sheets resuming adverse events and giving a decision tree would be relevant.

---

**Evaluation de la transmission de l'information à destination du médecin généraliste impliqué dans la prise en charge de patients traités pour un mélanome métastatique.**

Soutenue à Toulouse, le 08 juillet 2014

---

Objectif : Evaluation de la qualité de l'information transmise par les centres d'oncodermatologie au MG dans le cadre du suivi des patients traités par Vemurafenib pour un mélanome métastatique en Midi-Pyrénées.

Matériel et Méthodes : Etude transversale observationnelle d'avril 2011 à février 2013. Un questionnaire à choix multiples a été adressé aux MG par voie électronique et/ou postale.

Résultats : Sur 51 médecins contactés, 59 % ont répondu. 93% d'entre eux ont déclaré avoir été informés sur le traitement. Les principales sources d'information rapportées étaient la fiche RCP (80%) et le courrier de synthèse (63%). Les informations reçues concernaient majoritairement les modalités d'administration et de surveillance (76% et 60%), moins le profil d'effets indésirables (37%). 40% des MG ont donné une réponse erronée sur les effets indésirables de la molécule.

Discussion : Le contenu de cette information semble inadapté aux missions du MG : le profil d'effets indésirables et leur gestion sont mal connus des MG qui sont pourtant le premier recours dans un contexte de traitement ambulatoire.

Conclusion : La constitution de fiches standardisées, incluables au dossier du patient, et adressées systématiquement au MG, permettrait une information plus efficace.

---

**Discipline administrative** : MEDECINE GENERALE

---

**Mots-Clés** : information-médecin généraliste- mélanome- traitement- Vemurafenib

---

Faculté de Médecine Rangueil-133 route de Narbonne-31062 TOULOUSE Cedex 04 –France

---

**Directeurs de thèse** : ROUGÉ-BUGAT Marie-Ève, MEYER Nicolas