



**HAL**  
open science

# Prise en charge par le médecin généraliste d'un patient traité par immunothérapie ou thérapie ciblée pour un cancer cutané

Damien Tachon

## ► To cite this version:

Damien Tachon. Prise en charge par le médecin généraliste d'un patient traité par immunothérapie ou thérapie ciblée pour un cancer cutané. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03430761

**HAL Id: dumas-03430761**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03430761v1>**

Submitted on 16 Nov 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Prise en charge par le médecin généraliste d'un patient traité  
par immunothérapie ou thérapie ciblée pour un cancer cutané**

# **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 19 Octobre 2021**

**Par Monsieur Damien TACHON**

**Né le 12 janvier 1989 à Chatenay-Malabry (92)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur GAUDY-MARQUESTE Caroline**

**Président**

**Monsieur le Professeur SALAS Sébastien**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur AMATORE Florent**

**Directeur**

**Monsieur le Docteur (MCA) BARGIER Jacques**

**Assesseur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Prise en charge par le médecin généraliste d'un patient traité  
par immunothérapie ou thérapie ciblée pour un cancer cutané**

# **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 19 Octobre 2021**

**Par Monsieur Damien TACHON**

**Né le 12 janvier 1989 à Chatenay-Malabry (92)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur GAUDY-MARQUESTE Caroline**

**Président**

**Monsieur le Professeur SALAS Sébastien**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur AMATORE Florent**

**Directeur**

**Monsieur le Docteur (MCA) BARGIER Jacques**

**Assesseur**



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

|  |   |                             |
|--|---|-----------------------------|
| <b>Doyen</b>                                     | : | <b>Pr. Georges LEONETTI</b> |
| Vice-Doyen aux affaires générales                | : | Pr. Patrick DESSI           |
| Vice-Doyen aux professions paramédicales         | : | Pr. Philippe BERBIS         |
| Conseiller                                       | : | Pr. Patrick VILLANI         |
| <b>Assesseurs :</b>                              |   |                             |
| ➤ aux études                                     | : | Pr. Kathia CHAUMOITRE       |
| ➤ à la recherche                                 | : | Pr. Jean-Louis MEGE         |
| ➤ à l'unité mixte de formation continue en santé | : | Pr. Justin MICHEL           |
| ➤ pour le secteur NORD                           | : | Pr. Stéphane BERDAH         |
| ➤ Groupements Hospitaliers de territoire         | : | Pr. Jean-Noël ARGENSON      |
| ➤ aux masters                                    | : | Pr. Pascal ADALIAN          |

### **Chargés de mission :**

|  |   |                         |
|--|---|-------------------------|
| ➤ sciences humaines et sociales            | : | Pr. Pierre LE COZ       |
| ➤ relations internationales                | : | Pr. Stéphane RANQUE     |
| ➤ DU/DIU                                   | : | Pr. Véronique VITTON    |
| ➤ DPC, disciplines médicales & biologiques | : | Pr. Frédéric CASTINETTI |
| ➤ DPC, disciplines chirurgicales           | : | Dr. Thomas GRAILLON     |

## ÉCOLE DE MEDECINE

**Directeur** : **Pr. Jean-Michel VITON**

### **Chargés de mission**

|                           |   |                             |
|---------------------------|---|-----------------------------|
| ▪ PACES – Post-PACES      | : | Pr. Régis GUIEU             |
| ▪ DFGSM                   | : | Pr. Anne-Laure PELISSIER    |
| ▪ DFASM                   | : | Pr. Marie-Aleth RICHARD     |
| ▪ DFASM                   | : | Pr. Marc BARTHET            |
| ▪ Préparation aux ECN     | : | Dr Aurélie DAUMAS           |
| ▪ DES spécialités         | : | Pr. Pierre-Edouard FOURNIER |
| ▪ DES stages hospitaliers | : | Pr. Benjamin BLONDEL        |
| ▪ DES MG                  | : | Pr. Christophe BARTOLI      |
| ▪ Démographie médicale    | : | Dr. Noémie RESSEGUIER       |
| ▪ Etudiant                | : | Elise DOMINJON              |



### ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

### ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

### ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

|    |                         |    |                           |
|----|-------------------------|----|---------------------------|
| MM | AGOSTINI Serge          | MM | DEVRED Philippe           |
|    | ALDIGHERI René          |    | DJIANE Pierre             |
|    | ALESSANDRINI Pierre     |    | DONNET Vincent            |
|    | ALLIEZ Bernard          |    | DUCASSOU Jacques          |
|    | AQUARON Robert          |    | DUFOUR Michel             |
|    | ARGEME Maxime           |    | DUMON Henri               |
|    | ASSADOURIAN Robert      |    | ENJALBERT Alain           |
|    | AUFFRAY Jean-Pierre     |    | FAUGERE Gérard            |
|    | AUTILLO-TOUATI Amapola  |    | FAVRE Roger               |
|    | AZORIN Jean-Michel      |    | FIECHI Marius             |
|    | BAILLE Yves             |    | FARNARIER Georges         |
|    | BARDOT Jacques          |    | FIGARELLA Jacques         |
|    | BARDOT André            |    | FONTES Michel             |
|    | BERARD Pierre           |    | FRANCES Yves              |
|    | BERGOIN Maurice         |    | FRANCOIS Georges          |
|    | BERLAND Yvon            |    | FUENTES Pierre            |
|    | BERNARD Dominique       |    | GABRIEL Bernard           |
|    | BERNARD Jean-Louis      |    | GALINIER Louis            |
|    | BERNARD Jean-Paul       |    | GALLAIS Hervé             |
|    | BERNARD Pierre-Marie    |    | GAMERRE Marc              |
|    | BERTRAND Edmond         |    | GARCIN Michel             |
|    | BISSET Jean-Pierre      |    | GARNIER Jean-Marc         |
|    | BLANC Bernard           |    | GAUTHIER André            |
|    | BLANC Jean-Louis        |    | GERARD Raymond            |
|    | BOLLINI Gérard          |    | GEROLAMI-SANTANDREA André |
|    | BONGRAND Pierre         |    | GIUDICELLI Sébastien      |
|    | BONNEAU Henri           |    | GOUDARD Alain             |
|    | BONNOIT Jean            |    | GOUIN François            |
|    | BORY Michel             |    | GRILLO Jean-Marie         |
|    | BOTTA Alain             |    | GRIMAUD Jean-Charles      |
|    | BOTTA-FRIDLUND Danielle |    | GRISOLI François          |
|    | BOURGADE Augustin       |    | GROULIER Pierre           |
|    | BOUVENOT Gilles         |    | HADIDA/SAYAG Jacqueline   |
|    | BOUYALA Jean-Marie      |    | HASSOUN Jacques           |
|    | BREMOND Georges         |    | HEIM Marc                 |
|    | BRICOT René             |    | HOUEL Jean                |
|    | BRUNET Christian        |    | HUGUET Jean-François      |
|    | BUREAU Henri            |    | JAQUET Philippe           |
|    | CAMBOULIVES Jean        |    | JAMMES Yves               |
|    | CANNONI Maurice         |    | JOUBE Paulette            |
|    | CARTOUZOU Guy           |    | JUHAN Claude              |
|    | CAU Pierre              |    | JUIN Pierre               |
|    | CHABOT Jean-Michel      |    | KAPHAN Gérard             |
|    | CHAMLIAN Albert         |    | KASBARIAN Michel          |
|    | CHARPIN Denis           |    | KLEISBAUER Jean-Pierre    |
|    | CHARREL Michel          |    | LACHARD Jean              |

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène



## EMERITAT

### 2008

|                   |                   |            |
|-------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur  | LEVY Samuel       | 31/08/2011 |
| Mme le Professeur | JUHAN-VAGUE Irène | 31/08/2011 |
| M. le Professeur  | PONCET Michel     | 31/08/2011 |
| M. le Professeur  | KASBARIAN Michel  | 31/08/2011 |
| M. le Professeur  | ROBERTOUX Pierre  | 31/08/2011 |

### 2009

|                  |                 |            |
|------------------|-----------------|------------|
| M. le Professeur | DJIANE Pierre   | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2012 |

### 2010

|                  |                |            |
|------------------|----------------|------------|
| M. le Professeur | MAGNAN Jacques | 31/12/2014 |
|------------------|----------------|------------|

### 2011

|                  |                   |            |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | DI MARINO Vincent | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MARTIN Pierre     | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | METRAS Dominique  | 31/08/2015 |

### 2012

|                  |                      |            |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | AUBANIAC Jean-Manuel | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles      | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | CAMBOULIVES Jean     | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger          | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles       | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel      | 31/08/2015 |

### 2013

|                  |                            |            |
|------------------|----------------------------|------------|
| M. le Professeur | BRANCHEREAU Alain          | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | CARAYON Pierre             | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick            | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean               | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | HENRY Jean-François        | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | LE GUICHAOUA Marie-Roberte | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | RUFO Marcel                | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard            | 31/08/2016 |

### 2014

|                  |                     |            |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | FUENTES Pierre      | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | GAMERRE Marc        | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy         | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | PERAGUT Jean-Claude | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2017 |

**2015**

|                  |                      |            |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | COULANGE Christian   | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | COURAND François     | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger          | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles       | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel      | 31/08/2016 |

**2016**

|                  |                   |            |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre   | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles   | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | BRUNET Christian  | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | CAU Pierre        | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick   | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger       | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FONTES Michel     | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | JAMMES Yves       | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge    | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles    | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | POITOUT Dominique | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard   | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | VIALETTE Bernard  | 31/08/2019 |

**2017**

|                  |                     |            |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | ALESSANDRINI Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles     | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | CHAUVEL Patrick     | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre      | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean        | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger         | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles      | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | SEBBAHOUN Gérard    | 31/08/2018 |

**2018**

|                  |                      |            |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | MARANINCHI Dominique | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles      | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre       | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean         | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger          | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles       | 31/08/2019 |

**2019**

|                  |                      |            |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | BERLAND Yvon         | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CHARPIN Denis        | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FRANCES Yves         | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CAU Pierre           | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick      | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean         | 31/08/2020 |

|                  |                     |            |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | FAVRE Roger         | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | FONTES Michel       | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy         | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge      | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles      | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2020 |

2020

|                  |                      |            |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | DELPERO Jean-Robert  | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | GRIMAUD Jean-Charles | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SAMBUC Roland        | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SEITZ Jean-François  | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | BERLAND Yvon         | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CHARPIN Denis        | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FRANCES Yves         | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre      | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick      | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger          | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | FONTES Michel        | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge       | 31/08/2021 |

## Honoris causa

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>1967</b>         |   |
| MM. les Professeurs | DADI (Italie)<br>CID DOS SANTOS (Portugal)  |
| <b>1974</b>         |   |
| MM. les Professeurs | MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)<br>T.A. LAMBO (Suisse)   |
| <b>1975</b>         |   |
| MM. les Professeurs | O. SWENSON (U.S.A.)<br>Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)  |
| <b>1976</b>         |   |
| MM. les Professeurs | P. FRANCHIMONT (Belgique)<br>Z.J. BOWERS (U.S.A.)   |
| <b>1977</b>         |   |
| MM. les Professeurs | C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)<br>C.GIBBS (U.S.A.)<br>J. DACIE (Grande-Bretagne)   |
| <b>1978</b>         |   |
| M. le Président     | F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)   |
| <b>1980</b>         |   |
| MM. les Professeurs | A. MARGULIS (U.S.A.)<br>R.D. ADAMS (U.S.A.)   |
| <b>1981</b>         |   |
| MM. les Professeurs | H. RAPPAPORT (U.S.A.)<br>M. SCHOU (Danemark)<br>M. AMENT (U.S.A.)<br>Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)<br>S. REFSUM (Norvège) |
| <b>1982</b>         |   |
| M. le Professeur    | W.H. HENDREN (U.S.A.)   |
| <b>1985</b>         |   |
| MM. les Professeurs | S. MASSRY (U.S.A.)<br>KLINSMANN (R.D.A.)  |
| <b>1986</b>         |   |
| MM. les Professeurs | E. MIHICH (U.S.A.)<br>T. MUNSAT (U.S.A.)<br>LIANA BOLIS (Suisse)<br>L.P. ROWLAND (U.S.A.)                                   |

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>1987</b>         |  |
| M. le Professeur    | P.J. DYCK (U.S.A.)   |
| <b>1988</b>         |  |
| MM. les Professeurs | R. BERGUER (U.S.A.)<br>W.K. ENGEL (U.S.A.)<br>V. ASKANAS (U.S.A.)<br>J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)<br>A. DAVIGNON (Canada)<br>A. BETTARELLO (Brésil) |
| <b>1989</b>         |  |
| M. le Professeur    | P. MUSTACCHI (U.S.A.)  |
| <b>1990</b>         |  |
| MM. les Professeurs | J.G. MC LEOD (Australie)<br>J. PORTER (U.S.A.)   |
| <b>1991</b>         |  |
| MM. les Professeurs | J. Edward MC DADE (U.S.A.)<br>W. BURGDORFER (U.S.A.)   |
| <b>1992</b>         |  |
| MM. les Professeurs | H.G. SCHWARZACHER (Autriche)<br>D. CARSON (U.S.A.)<br>T. YAMAMURO (Japon)  |
| <b>1994</b>         |  |
| MM. les Professeurs | G. KARPATI (Canada)<br>W.J. KOLFF (U.S.A.)   |
| <b>1995</b>         |  |
| MM. les Professeurs | D. WALKER (U.S.A.)<br>M. MULLER (Suisse)<br>V. BONOMINI (Italie)   |
| <b>1997</b>         |  |
| MM. les Professeurs | C. DINARELLO (U.S.A.)<br>D. STULBERG (U.S.A.)<br>A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)<br>P.I. BRANEMARK (Suède)                                     |
| <b>1998</b>         |  |
| MM. les Professeurs | O. JARDETSKY (U.S.A.)  |
| <b>1999</b>         |  |
| MM. les Professeurs | J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  |

D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDA (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

|                              |                                |                                     |
|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| AGOSTINI FERRANDES Aubert    | CHOSSEGROS Cyrille             | GUIEU Régis                         |
| ALBANESE Jacques             | COLLART Frédéric               | GUIS Sandrine                       |
| ALIMI Yves                   | COSTELLO Régis                 | GUYE Maxime                         |
| AMABILE Philippe             | COURBIERE Blandine             | GUYOT Laurent                       |
| AMBROSI Pierre               | COWEN Didier                   | <i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>  |
| ANDRE Nicolas                | CRAVELLO Ludovic               | HABIB Gilbert                       |
| ARGENSON Jean-Noël           | CUISSET Thomas                 | HARDWIGSEN Jean                     |
| ASTOUL Philippe              | DA FONSECA David               | HARLE Jean-Robert                   |
| ATTARIAN Shahram             | DAHAN-ALCARAZ Laetitia         | HOUVENAEGHEL Gilles                 |
| AUDOUIN Bertrand             | DANIEL Laurent                 | JACQUIER Alexis                     |
| AUQUIER Pascal               | DARMON Patrice                 | JOURDE-CHICHE Noémie                |
| AVIERINOS Jean-François      | DAVID Thierry                  | JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles     |
| AZULAY Jean-Philippe         | D'ERCOLE Claude                | KARSENTY Gilles                     |
| BAILLY Daniel                | D'JOURNO Xavier                | <i>KERBAUL François détachement</i> |
| BARLESI Fabrice              | DEHARO Jean-Claude             | KRAHN Martin                        |
| BARLIER-SETTI Anne           | DELAPORTE Emmanuel             | LAFFORGUE Pierre                    |
| BARLOGIS Vincent             | DENIS Danièle                  | LAGIER Jean-Christophe              |
| BARTHET Marc                 | DISDIER Patrick                | LAMBAUDIE Eric                      |
| BARTOLI Christophe           | DODDOLI Christophe             | LANCON Christophe                   |
| BARTOLI Jean-Michel          | DRANCOURT Michel               | LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck      |
| BARTOLI Michel               | DUBUS Jean-Christophe          | LAVIEILLE Jean-Pierre               |
| BARTOLOMEI Fabrice           | DUFFAUD Florence               | LE CORROLLER Thomas                 |
| BASTIDE Cyrille              | DUFOUR Henry                   | LECHEVALLIER Eric                   |
| BENSOUSSAN Laurent           | DURAND Jean-Marc               | LEGRE Régis                         |
| BERBIS Philippe              | DUSSOL Bertrand                | LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale       |
| BERBIS Julie                 | EBBO Mikaël                    | LEONE Marc                          |
| BERDAH Stéphane              | EUSEBIO Alexandre              | LEONETTI Georges                    |
| BEROUD Christophe            | FABRE Alexandre                | LEPIDI Hubert                       |
| BERTUCCI François            | FAKHRY Nicolas                 | LEVY Nicolas                        |
| BLAISE Didier                | FELICIAN Olivier               | MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard     |
| BLIN Olivier                 | FENOLLAR Florence              | MANCINI Julien                      |
| BLONDEL Benjamin             | FIGARELLA/BRANGER Dominique    | MEGE Jean-Louis                     |
| BONIN/GUILLAUME Sylvie       | FLECHER Xavier                 | MERROT Thierry                      |
| BONELLO Laurent              | FOUILLOUX Virginie             | METZLER/GUILLEMAIN Catherine        |
| BONNET Jean-Louis            | FOURNIER Pierre-Edouard        | MEYER/DUTOUR Anne                   |
| <i>BOUBLI Léon Surnombre</i> | FRANCESCHI Frédéric            | MICCALEF/ROLL Joëlle                |
| BOUFI Mourad                 | FUENTES Stéphane               | MICHEL Fabrice                      |
| BOYER Laurent                | GABERT Jean                    | MICHEL Gérard                       |
| BREGEON Fabienne             | GABORIT Bénédicte              | MICHEL Justin                       |
| BRETELLE Florence            | GAINNIER Marc                  | MICHELET Pierre                     |
| BROUQUI Philippe             | GARCIA Stéphane                | MILH Mathieu                        |
| BRUDER Nicolas               | GARIBOLDI Vlad                 | MILLION Matthieu                    |
| BRUE Thierry                 | GAUDART Jean                   | MOAL Valérie                        |
| BRUNET Philippe              | GAUDY-MARQUESTE Caroline       | MORANGE Pierre-Emmanuel             |
| BURTEY Stéphane              | GENTILE Stéphanie              | MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent       |
| CARCOPINO-TUSOLI Xavier      | GERBEAUX Patrick               | NAUDIN Jean                         |
| CASANOVA Dominique           | GEROLAMI/SANTANDREA René       | NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier       |
| CASTINETTI Frédéric          | GILBERT/ALESSI Marie-Christine | NICOLLAS Richard NGUYEN Karine      |
| CECCALDI Mathieu             | GIORGI Roch                    | OLIVE Daniel                        |
| CHAGNAUD Christophe          | GIOVANNI Antoine               | OLLIVIER Matthieu                   |
| CHAMBOST Hervé               | GIRARD Nadine                  | OUAFIK L'Houcine                    |
| CHAMPSAUR Pierre             | GIRAUD/CHABROL Brigitte        | OVAERT-REGGIO Caroline              |
| CHANEZ Pascal                | GONCALVES Anthony              | PADOVANI Laetitia                   |
| CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle | GRANEL/REY Brigitte            |                                     |
| CHARREL Rémi                 | GRANVAL Philippe               |                                     |
| CHAUMOITRE Kathia            | GREILLIER Laurent              |                                     |
| CHIARONI Jacques             | GROB Jean-Jacques              |                                     |
| CHINOT Olivier               | GUEDJ Eric                     |                                     |

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

|   |                            |   |
|---|----------------------------|---|
| PAGANELLI Franck                        | ROCHE Pierre-Hugues        | TURRINI Olivier                         |
| <i>PANUEL Michel Surnombre</i>          | ROCH Antoine               | VALERO René                             |
| PAPAZIAN Laurent                        | ROCHWERGER Richard         | VAROQUAUX Arthur Damien                 |
| PAROLA Philippe                         | ROLL Patrice               | VELLY Lionel                            |
| <i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i> | ROSSI Dominique            | VEY Norbert                             |
| PELISSIER-ALICOT Anne-Laure             | ROSSI Pascal               | VIDAL Vincent                           |
| PELLETIER Jean                          | ROUDIER Jean               | VIENS Patrice                           |
| PERRIN Jeanne                           | SALAS Sébastien            | VILLANI Patrick                         |
| PETIT Philippe                          | SARLON-BARTOLI Gabrielle   | VITON Jean-Michel                       |
| PHAM Thao                               | SCAVARDA Didier            | VITTON Véronique                        |
| PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique        | SCHLEINITZ Nicolas         | <i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i> |
| PIQUET Philippe                         | SEBAG Frédéric             | VIVIER Eric                             |
| PIRRO Nicolas                           | SIELEZNEFF Igor            | XERRI Luc                               |
| POINSO François                         | SIMON Nicolas              |   |
| RACCAH Denis                            | STEIN Andréas              |   |
| RANQUE Stéphane                         | TAIEB David                |   |
| <i>RAOULT Didier Surnombre</i>          | THOMAS Pascal              |   |
| REGIS Jean                              | THUNY Franck               |   |
| REYNAUD/GAUBERT Martine                 | TREBUCHON-DA FONSECA Agnès |   |
| REYNAUD Rachel                          | TRIGLIA Jean-Michel        |   |
| RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth           | TROPIANO Patrick           |   |
| RICHERI Raphaëlle                       | TSIMARATOS Michel          |   |

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre



|  |                                    |                                       |
|--|------------------------------------|---------------------------------------|
| AHERFI Sarah                                 | ELDIN Carole                       | PAULMYER/LACROIX Odile                |
| ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> ) | FAURE Alice                        | PESENTI Sébastien                     |
| ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )     | FOLETTI Jean- Marc                 | RADULESCO Thomas                      |
| BEGE Thierry                                 | FRANKEL Diane                      | RESSEGUIER Noémie                     |
| BELIARD Sophie                               | FROMNOT Julien                     | ROBERT Philippe                       |
| BENYAMINE Audrey                             | GASTALDI Marguerite                | ROBERT Thomas                         |
| BERTRAND Baptiste                            | GELSI/BOYER Véronique              | ROMANET Pauline                       |
| BEYER-BERJOT Laura                           | GIUSIANO Bernard                   | SABATIER Renaud                       |
| BIRNBAUM David                               | GIUSIANO COURCAMBECK Sophie        | SARI-MINODIER Irène                   |
| BONINI Francesca                             | GONZALEZ Jean-Michel               | SAVEANU Alexandru                     |
| BOUCRAUT Joseph                              | GOURIET Frédérique                 | <i>SECQ Véronique (disponibilité)</i> |
| BOULAMERY Audrey                             | GRAILLON Thomas                    | STELLMANN Jan-Patrick                 |
| BOULLU/CIOCCA Sandrine                       | GUERIN Carole                      | SUCHON Pierre                         |
| BOUSSEN Salah Michel                         | GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné          | TABOURET Emeline                      |
| BUFFAT Christophe                            | GUIDON Catherine                   | TOGA Caroline                         |
| CAMILLERI Serge                              | GUIVARCH Jokthan                   | TOGA Isabelle                         |
| CARRON Romain                                | HAUTIER/KRAHN Aurélie              | TOMASINI Pascale                      |
| CASSAGNE Carole                              | HRAIECH Sami                       | TOSELLO Barthélémy                    |
| CERMOLACCE Michel                            | KASPI-PEZZOLI Elise                | TROUSSE Delphine                      |
| CHAUDET Hervé                                | L'OLLIVIER Coralie                 | TUCHTAN-TORRENTS Lucile               |
| CHRETIEN Anne-Sophie                         | LABIT-BOUVIER Corinne              | VELY Frédéric                         |
| COZE Carole                                  | LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina   | VION-DURY Jean                        |
| CUNY Thomas                                  | LAGARDE Stanislas                  | ZATTARA/CANNONI Hélène                |
| <i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>       | <i>LAGIER Aude (disponibilité)</i> |                                       |
| DALES Jean-Philippe                          | LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude   |                                       |
| DARIEL Anne                                  | LEVY/MOZZICONACCI Annie            |                                       |
| DAUMAS Aurélie                               | LOOSVELD Marie                     |                                       |
| DEGEORGES/VITTE Joëlle                       | MAAROUF Adil                       |                                       |
| DELLIAUX Stéphane                            | MACAGNO Nicolas                    |                                       |
| DESPLAT/JEGO Sophie                          | MAUES DE PAULA André               |                                       |
| DEVILLIER Raynier                            | MEGE Diane                         |                                       |
| DUBOURG Grégory                              | MOTTOLA GHIGO Giovanna             |                                       |
| DUCONSEIL Pauline                            | NINOVE Laetitia                    |                                       |
| DUFOUR Jean-Charles                          | NOUGAIREDE Antoine                 |                                       |

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

|                        |                              |                |
|------------------------|------------------------------|----------------|
| ABU ZAINEH Mohammad    | DESNUES Benoît               | RUEL Jérôme    |
| BARBACARU/PERLES T. A. | MARANINCHI Marie             | THOLLON Lionel |
| BERLAND Caroline       | MERHEJ/CHAUVEAU Vicky        | THIRION Sylvie |
| BOYER Sylvie           | MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte | VERNA Emeline  |
| COLSON Sébastien       | POGGI Marjorie               |                |
| DEGIOANNI/SALLE Anna   | POUGET Benoît                |                |

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
 THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)  
FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*  
 DARIEL Anne (MCU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)  
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,****RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)  
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre  
 BRETTELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/MITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH) détachement  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2020) FUENTES Stéphane (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
TOGA Isabelle (MCU-PH)**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**ANDRE Nicolas (PU-PH)  
BARLOGIS Vincent (PU-PH)  
CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
FABRE Alexandre (PU-PH)  
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
MICHEL Gérard (PU-PH)  
MILH Mathieu (PU-PH)  
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)  
REYNAUD Rachel (PU-PH)  
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
BREGEON Fabienne (PU-PH)  
GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)BONINI Francesca (MCU-PH)  
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*  
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**BAILLY Daniel (PU-PH)  
LANCON Christophe (PU-PH)  
NAUDIN Jean (PU-PH)  
RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**ASTOUL Philippe (PU-PH)  
BARLESI Fabrice (PU-PH)  
CHANEZ Pascal (PU-PH)GREILLIER Laurent (PU PH)  
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
GIRARD Nadine (PU-PH)  
JACQUIER Alexis (PU-PH)  
MOULIN Guy (PU-PH)  
*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*  
PETIT Philippe (PU-PH)  
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**GUIS Sandrine (PU-PH)  
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
PHAM Thao (PU-PH)  
ROUDIER Jean (PU-PH)**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**AMBROSI Pierre (PU-PH)  
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)



## REMERCIEMENTS

### **Aux membres du jury :**

Madame le Professeur GAUDY-MARQUESTE Caroline, merci d'avoir accepté de présider ma thèse.

Monsieur le Professeur SALAS Sébastien, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'avoir accompagné lors de mon stage en soins palliatifs durant mon internat.

Au Docteur AMATORE Florent, merci de m'avoir accompagné pour le choix de ce sujet et durant la réalisation de ce travail de thèse.

Monsieur le Docteur BARGIER Jacques, merci d'avoir accepté d'évaluer ce travail final de thèse.

### **A ma famille :**

#### **QUE J'AIME !**

Merci à mes parents d'avoir toujours été là pour moi. Merci de m'avoir soutenu dans tous mes projets.

A mes frères, merci d'être vous ! Ne changez rien, j'ai beaucoup de chance de vous avoir !

A mes belles sœurs qui sont si belles !! Merci de vous occuper de mes frères !! Merci d'être les mamans de mes neveux et nièce(s) !!

A Elliot, Victor, Coline et Stella et... Merci d'être là !! Je suis le plus chanceux des tontons !!

A mes grands-parents : Brigitte, Pierre, Jacqueline et Jean (toujours dans mes pensées) : merci pour votre gentillesse, votre écoute, votre accompagnement ! J'ai vraiment beaucoup de chance !

A mes oncles, à Henri (qui me manque beaucoup), à mes tantes, cousins, cousines, merci pour votre enthousiasme et votre joie de vivre !

### **A Margaux**

Merci de m'accompagner (presque tous les jours !) depuis ces quelques années ! J'ai énormément de love. On part où ? Quand ? On fait quoi ?

Merci « Pat et Kiki », Agathe et Gaby pour votre bienveillance et votre présence !

### **A mes Amis**

Merci de faire partie de ma vie !! J'ai énormément de chance et je vous aime !

### **A mes co-internes, toutes les personnes rencontrées durant mes études, et à Christian, Fabien et Gérard :**

Merci de m'avoir accompagné durant ces études et le début de ma pratique ! Votre compagnie était indispensable !!!!!

## LISTE DES ABREVIATIONS

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>ADN</b>       | Acide Désoxyribonucléique                     |
| <b>AINS</b>      | Anti inflammatoire non stéroïdien             |
| <b>AJCC</b>      | American Joint Committee on Cancer            |
| <b>Anti-Braf</b> | Inhibiteurs de la protéines kinases Raf       |
| <b>Anti-Mek</b>  | Inhibiteurs de la kinase Mek                  |
| <b>CT-CAE</b>    | Common Terminology Criteria For Adverse Event |
| <b>CTLA-4</b>    | Cytotoxique T lymphocyte antigène-4           |
| <b>DT</b>        | Dabrafenib et Trametinib                      |
| <b>EB</b>        | Encorafenib et Binimetinib                    |
| <b>EI</b>        | Effet Indésirable                             |
| <b>ESMO</b>      | European Society for Medical Oncology         |
| <b>IT</b>        | Immunothérapie                                |
| <b>IV</b>        | Intraveineux                                  |
| <b>kg</b>        | Kilogramme                                    |
| <b>LT</b>        | Lymphocyte T                                  |
| <b>MAPK</b>      | Mitogen-Activated Protein Kinases             |
| <b>mg</b>        | Milligramme                                   |
| <b>MG</b>        | Médecin Généraliste                           |
| <b>PEC</b>       | Prise en charge                               |
| <b>PD-1</b>      | Programmed cell Death protéine 1              |
| <b>PD-L1</b>     | Programmed Death-Ligand 1                     |
| <b>TC</b>        | Thérapie Ciblée                               |
| <b>VC</b>        | Vemurafenib et Cobimetinib                    |
| <b>VHB</b>       | Virus Hépatite B                              |
| <b>VHC</b>       | Virus Hépatite C                              |
| <b>VIH</b>       | Virus Immunodéficience Humaine                |

## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>   | <b>2</b>  |
| I) Généralités sur le mélanome.....   | 2         |
| II) Les immunothérapies.....  | 6         |
| III) Les thérapies ciblées (TC).....  | 14        |
| IV) Le système de soins en cancérologie et la place du médecin généraliste (MG) ..... | 18        |
| <br>  |           |
| <b>MATERIELS ET METHODES .....</b>  | <b>21</b> |
| I) Recueil de données .....   | 21        |
| II) Analyse statistique.....  | 23        |
| <br>  |           |
| <b>RESULTATS .....</b>  | <b>24</b> |
| I) Les médecins .....   | 24        |
| II) Les patients .....  | 33        |
| <br>  |           |
| <b>DISCUSSION .....</b>   | <b>40</b> |
| <br>  |           |
| <b>CONCLUSION.....</b>  | <b>43</b> |
| <br>  |           |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>  | <b>44</b> |
| <br>  |           |
| <b>ANNEXES.....</b>   | <b>49</b> |
| <br>  |           |
| <b>RESUME EN ANGLAIS/ABSTRACT.....</b>  | <b>54</b> |

## INTRODUCTION

### 1) Généralités sur le mélanome :

Le mélanome est une tumeur cutanée maligne développée au dépend des mélanocytes. Il est le troisième cancer de la peau le plus fréquent, après les carcinomes basocellulaires et épidermoïdes. En France, environ 15 500 mélanomes sont diagnostiqués par an, le classant au 8<sup>ème</sup> rang des causes de cancers chez les hommes et au 6<sup>ème</sup> rang chez les femmes (1,2). En revanche, c'est le cancer le plus fréquent de l'adulte jeune, et c'est celui dont l'incidence a le plus augmenté au cours des 50 dernières années, notamment entre 1990 et 2018 où elle a été multipliée par cinq chez l'homme et par trois chez la femme (3). Le pic d'incidence se situe entre 40 et 50 ans. Concernant la mortalité, le mélanome est au 14<sup>ème</sup> rang des cancers solides les plus meurtriers, occasionnant environ 14 000 décès par an en Europe. Le taux de survie à 5 ans du mélanome, tout stade confondu, est de 91%, mais certains mélanomes biologiquement agressifs, dont ceux dits « à croissance rapide », sont de mauvais pronostic.

Plusieurs facteurs de risque de développer un mélanome sont connus :

- Le phototype clair (peau claire, cheveux roux ou blonds, nombreuses éphélides...)
- Les facteurs environnementaux et comportementaux : exposition intermittentes et intenses aux rayons UV (surtout dans l'enfance), expositions artificielles...
- Un nombre important de naevus et un syndrome des naevus atypiques
- Des facteurs génétiques : antécédent familial de mélanome chez les parents au 1<sup>er</sup> degré, certaines mutations génétiques impliquant les gènes CDKN2A et CDK4...
- L'immunodépression innée ou acquise.

Le mélanome peut apparaître sur une peau saine (70 à 80% des cas) ou résulter de la transformation maligne d'un naevus. La suspicion clinique de mélanome repose, entre autre, sur la « règle » ABCDE (A= asymétrie, B= bords irréguliers, C= couleur hétérogène, D= diamètre > 6 mm, E=évolution récente) mais ces critères n'ont pas une sensibilité ni une spécificité parfaite. D'autres symptômes comme un prurit, un

saignement spontané ou une différence flagrante de forme, taille ou couleur par rapport aux autres naevus du patient (signe du « vilain petit canard ») sont également en faveur du diagnostic de mélanome. Le dépistage à l'œil nu peut être amélioré par l'utilisation d'outils tel que le dermatoscope. Le dermatoscope utilisé par une personne entraînée permet de dépister un mélanome avec une sensibilité avoisinant les 89 %, et à un stade plus précoce (4).

En cas de doute diagnostique, l'exérèse complète de la lésion (ou la biopsie, en fonction de la taille et de la localisation) afin de réaliser un examen anathomopathologique est la règle. Celui-ci confirme le diagnostic et renseigne le type histologique de mélanome et les facteurs histologiques pronostiques, dont les principaux sont l'épaisseur (indice de Breslow), la présence d'une ulcération, le niveau d'invasion (indice de Clark), l'index mitotique et la présence d'une régression.

Une fois le diagnostic posé, tout mélanome invasif doit bénéficier d'un bilan d'extension clinique et radiologique ainsi qu'une déclaration en RCP. Si aucune métastase n'est détectée, une reprise chirurgicale doit être réalisée, dont les marges latérales dépendent de l'indice de Breslow :

- Mélanome in situ : marges à 5 mm
- Mélanome de Dubreuilh in situ : marges à 10 mm
- Mélanome de Breslow < 1 mm : reprise à 10 mm
- Mélanome de Breslow > 1 mm : reprise à 20 mm et réalisation de la technique du ganglion sentinelle afin de dépister une micrométastase ganglionnaire.

Dans certains centres d'onco-dermatologies français, une technique du ganglion sentinelle est proposée pour les mélanomes de Breslow >0.8 mm.

Le stade de la maladie selon la classification American Joint Committee on Cancer (AJCC) est ainsi définie (5).

Pour les mélanomes de Breslow <1 mm (stade I), ou >1 mm avec ganglion sentinelle négatif (stade II), la prise en charge recommandée est une surveillance clinico-radiologique, bien que des essais cliniques évaluent actuellement l'intérêt de traitements systémiques adjuvants pour les mélanomes épais et ulcérés.

En cas de ganglion sentinelle positif (stade III), le curage ganglionnaire n'est plus recommandé. La prise en charge consiste alors en la prescription d'un traitement adjuvant par thérapie ciblée ou immunothérapie pendant 1 an. Avant la prescription du traitement adjuvant, le statut mutationnel BRAF V600 doit être recherché soit sur la tumeur primitive, soit sur la métastase ganglionnaire. Pour les patients dont la tumeur n'exprime pas de mutation BRAF, le traitement adjuvant est une immunothérapie par anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab). Pour les patients ayant une mutation de BRAF, le traitement peut être soit l'immunothérapie, soit une thérapie associant un anti-BRAF et un anti-MEK. Le choix se fera alors en fonction du profil du patient et de ses comorbidités.

Pour les mélanomes oligo-métastatiques, un traitement chirurgical des métastases suivi d'un traitement adjuvant peut être discuté. Pour les mélanomes multi-métastatiques ou inopérables (stade IV ou stade III inopérable), le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne sera discuté en RCP en prenant en compte les AMM et les remboursements des molécules disponibles :

- L'inclusion dans essai thérapeutique, qui doit être privilégiée
- Pour les patients en bon état général, dont le statut BRAF est sauvage et en l'absence de métastase cérébrale symptomatique : une double immunothérapie par anti-CTLA-4 et anti-PD-1, suivi d'un entretien par anti-PD-1
- Pour les autres patients : soit une immunothérapie par anti-PD-1, soit une thérapie ciblée par anti-BRAF et anti-MEK (uniquement les patients ayant une mutation de BRAF). Le choix dépend alors notamment de l'évolutivité de la maladie, de la masse tumorale et des comorbidités du patient.

Les métastases cérébrales sont traitées, dès que possible, par chirurgie ou radiochirurgie stéréotaxique (Gamma-knife®). La chimiothérapie n'a plus de place dans la prise en charge du mélanome métastatique, sauf en dernière ligne chez certains patients. La radiothérapie externe n'a qu'un intérêt symptomatique.

La société française de dermatologie, sous l'égide de l'INCa, a rédigé des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge des mélanomes de stade III inopérable ou de stade IV dont l'algorithme synthétique est présenté en Figure 1.

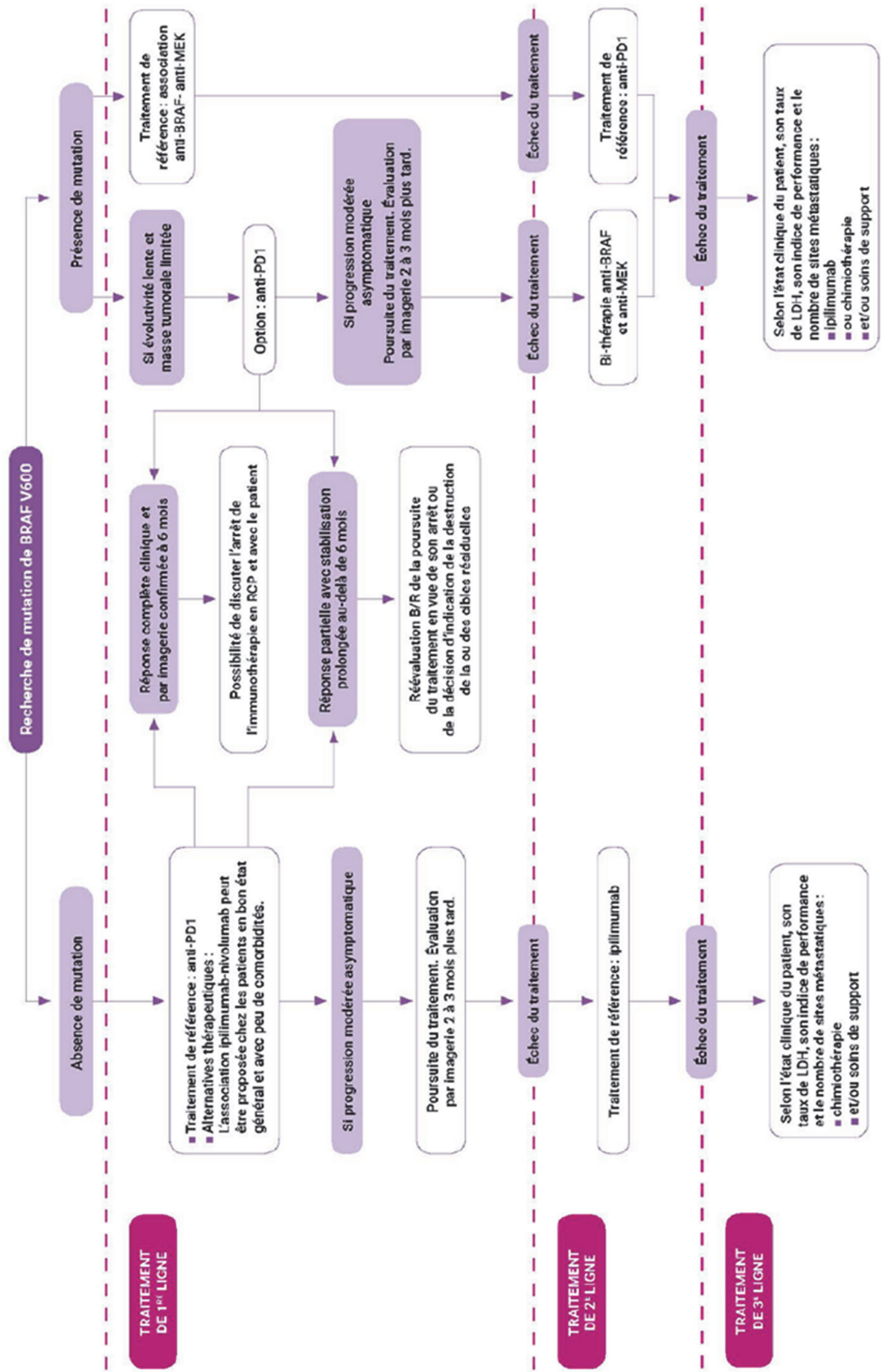


Figure 1 : Algorithme de prise en charge des mélanomes de stade III inopérable ou de stade IV (Société Française de Dermatologie, 2017).

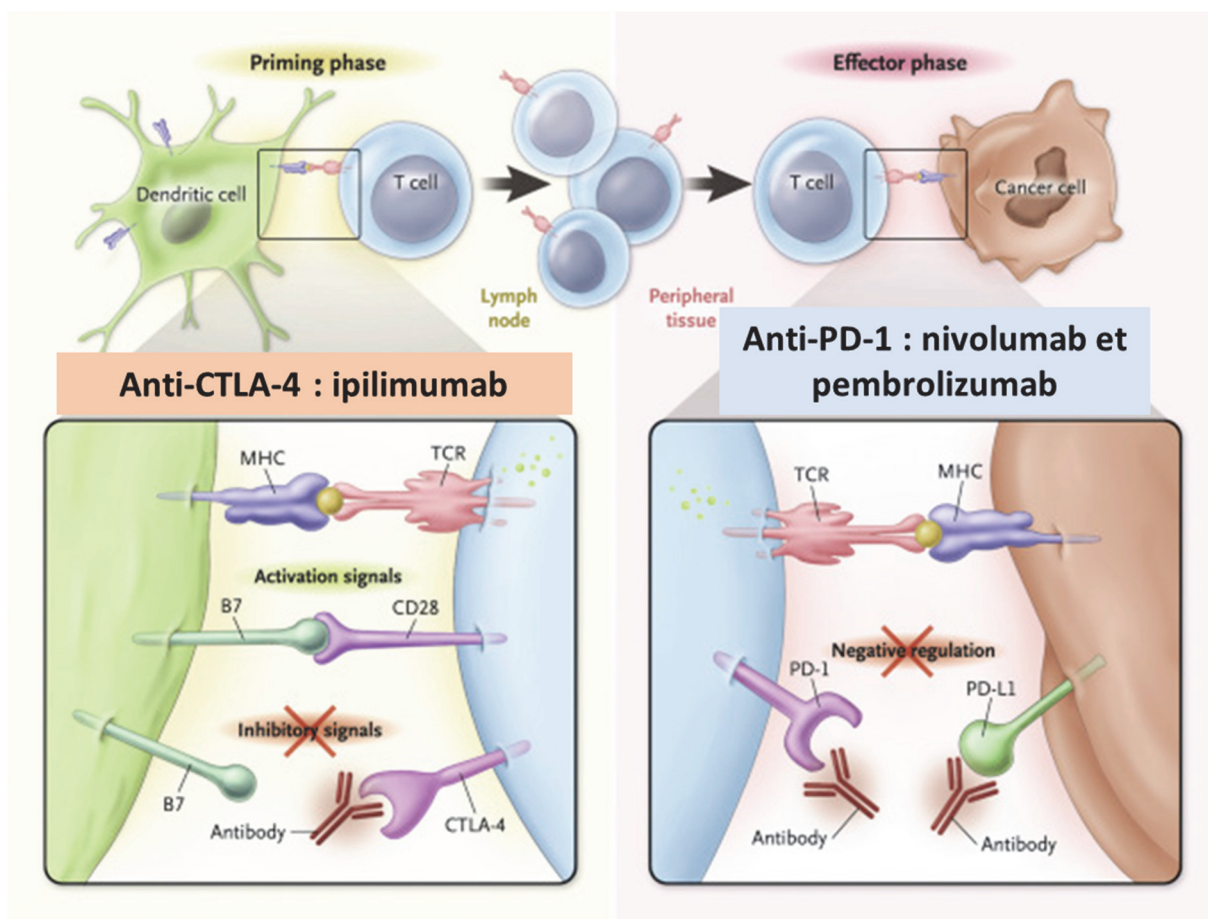


L'arrivée il y a une dizaine d'année des immunothérapies et des thérapies ciblées a considérablement révolutionné le pronostic des patients atteints de mélanomes de stade III et IV. Mais l'utilisation massive de ces nouvelles molécules, d'abord dans les essais cliniques puis en « vraie-vie », s'est accompagnée de la découverte d'un nouveau type d'effets indésirables, que la communauté médicale a progressivement appris à gérer.

## II) Les immunothérapies :

### ➤ Généralités :

L'immunothérapie consiste en l'exploitation thérapeutique du système immunitaire antitumoral. Les principaux acteurs de la réponse immunitaire dirigée contre les cellules cancéreuses sont les lymphocytes T (LT). Les LT utilisent pour cela le TCR qui leur permet de reconnaître des antigènes tumoraux présentés par les cellules dendritiques, puis à la surface des cellules tumorales, pour engager une action immunitaire efficace. Le TCR fonctionne avec de nombreuses molécules qui peuvent moduler son activité positivement (molécules de costimulation) ou négativement (molécules co-inhibitrices ou « check-points immunitaires », dont font partie PD-1 et CTLA-4). PD-1 et CTLA-4 agissent ainsi comme des freins de la réponse immunitaire, dans le but de maintenir une balance entre défense contre la cellule tumorale et respect des éléments du soi. En d'autres termes, PD-1 et CTLA-4 entraînent une diminution de la réponse immunitaire pour éviter l'apparition de phénomènes auto-inflammatoires ou auto-immuns. Ainsi, leur inhibition favorise une hyperactivation du système immunitaire lymphocytaire contre les cellules cancéreuses. Ce principe représente la base de l'onco-immunologie moderne. Deux types d'immunothérapies sont donc utilisées dans le mélanome : les anti-CTLA-4 et les anti-PD-1 (Figure 2).



**Figure 2 :** Représentation des deux principaux « check-point immunitaires » : CTLA-4 qui agit en diminuant la réaction immunitaire lors de la reconnaissance de l'antigène tumoral présenté par la cellule dendritique, et PD-1 qui agit en freinant la réponse du lymphocyte T contre la cellule tumorale. Leur blocage par des anticorps thérapeutiques inhibe la régulation négative du système immunitaire, et favorise donc un état d'hyper-immunité contre le cancer. Schéma d'après Ribas A, Tumor immunotherapy directed at PD-1, N Engl J Med 2012.

L'anticorps monoclonal anti-CTLA-4 (cytotoxique T lymphocyte antigène-4) ou ipilimumab est le premier à avoir obtenu une AMM pour le mélanome métastatique en 2011 en montrant sa supériorité par rapport au placebo (6). En 2015, deux autres anticorps monoclonaux anti-PD-1, le nivolumab puis le pembrolizumab, ont obtenu l'AMM dans cette même indication. Le nivolumab a en effet montré sa supériorité en termes de survie globale et de survie sans progression en comparaison à la chimiothérapie(7,8), et le pembrolizumab en comparaison à l'ipilimumab (9).

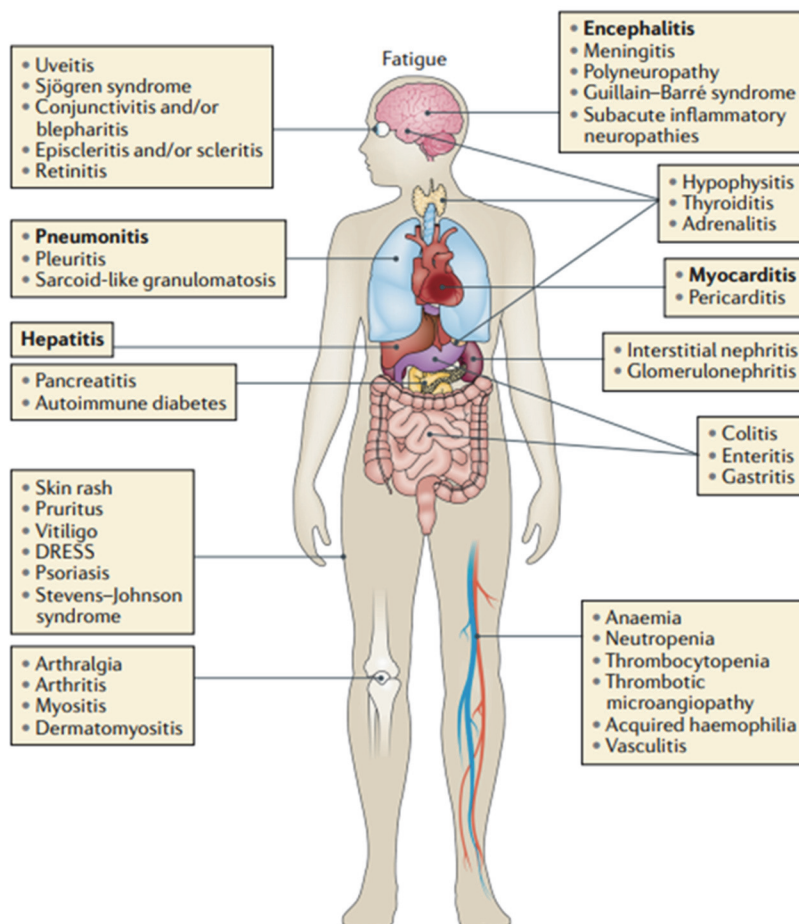
La combinaison ipilimumab + nivolumab a ensuite montré sa supériorité par rapport aux deux autres molécules en monothérapie (10) dans le mélanome métastatique. Les données de survie actualisée à 5 ans montrent que 52 % des patients étaient vivants dans le groupe ipilimumab + nivolumab, 44% des patients du groupe nivolumab et 26% des patients du groupe ipilimumab. La médiane de survie globale était de 60 mois pour le groupe ipilimumab + nivolumab, 36.9 mois pour le groupe nivolumab et 19.9 mois pour le groupe ipilimumab (11). En revanche, la tolérance est marquée par deux fois plus d'effets indésirables de grade > 3 dans le groupe ipilimumab + nivolumab que dans le groupe nivolumab seul (55% versus 27.3%).

En 2018, le nivolumab a obtenu l'AMM en traitement adjuvant après résection chirurgicale complète (stade ganglionnaire ou métastatique) en montrant une diminution de moitié du risque de récurrence (12).

Les immunothérapies sont administrées par voie intra-veineuse, toutes les 2 ou 4 semaines pour le nivolumab, et toutes 3 ou 6 semaines pour le pembrolizumab. L'ipilimumab s'administre toutes les 3 semaines en association au nivolumab, pour un total de 4 perfusions, suivi de l'administration du nivolumab en monothérapie.

➤ **Les effets indésirables (EI) :**

A la différence des chimiothérapies qui ciblent les cellules qui se multiplient rapidement, l'immunothérapie agit en accentuant la réponse immunitaire anti-tumorale. De fait, les lymphocytes hyperactivés peuvent engager une réaction anormale contre les éléments du soi, entraînant un nouveau type d'EI, les EI auto-immuns (EIAI). Ces EIAI peuvent toucher tous les organes (figure 3) :



*Figure 3 : Le spectre des EAI : 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.*

Les profils des EAI selon les molécules utilisées (anti-CTLA-4 et anti-PD-1) sont semblables mais la fréquence varie en fonction de la thérapeutique utilisée. Dans l'étude de phase III évaluant le nivolumab versus chimiothérapie (7), le nivolumab était associé 74.3% d'EI et à 11.7% d'EI de grade 3-4. Au total, 6.8% des patients interrompaient le traitement en raison d'EI, et 5.8% des patients pour des EI de grade 3-4. Par ordre de fréquence, les principaux EI étaient : asthénie (19.9% des patients), prurit (17%), nausée (16.5%) et diarrhée (16%).

Dans une autre étude de phase III évaluant le nivolumab seul versus ipilimumab versus l'association nivolumab-ipilimumab (10), le *nivolumab* en monothérapie était associé à 82.1% d'EI et à 16% d'EI de grade 3-4. 7.7% des patients avaient interrompu le traitement pour des EI et 5.1% pour des EI de grade 3-4. Par ordre de fréquence, les EI les plus communs étaient : fatigue (34.2%), rash (25.9%), diarrhée (19.2%), prurit (18.8%) et nausée (13.1%). Il y avait 0.3% de décès causé par le nivolumab.

L'association *nivolumab-ipilimumab* était associée à 95.5% d'EI et 55% d'EI de grade 3-4. Aucun décès en lien direct avec la toxicité de l'association n'a été constaté. Au total, 36.4% des patients avaient interrompu le traitement pour des EI, 29% pour des EI de grade 3-4. Les EI les plus fréquents étaient : diarrhée (44.1%), rash (40%), fatigue (35.1%), prurit (33.2%).

Dans l'étude de phase III évaluant le pembrolizumab (toutes les 2 semaines versus toutes les 3 semaines) versus ipilimumab(9) le profil de tolérance des groupes sous pembrolizumab étaient relativement proches de ceux retrouvés pour le nivolumab.

Des EI plus rares mais plus graves ont été décrits et peuvent mettre en jeu le pronostic vital : neurologiques (myasthénie, syndrome de Guillain-Barré, encéphalites...), cardiaques (myocardites...), hématologiques (neutropénie, anémies hémolytiques...), rénales, ophtalmologiques (13), dermatologiques (DRESS syndrome, syndrome de Stevens-Johnson...), digestives (perforation compliquant une colite), et endocriniennes (14).

Les EI peuvent être précoces après l'instauration du traitement ou retardés. L'ensemble des EI ont été répertoriés et classés en fonction du type et de leurs sévérités. La classification de référence est la Common Terminology Criteria For Adverse Event (CTCAE) (15). Chaque EI y est classé selon 5 grades (1 : EI léger, 2 : EI modéré, 3 : EI sévère, 4 : EI mettant en jeu le pronostic vital, 5 : EI entraînant le décès). La gestion des EI dépend de leur grade.

➤ **Gestion des EI :**

L'information et l'éducation des patients, de l'entourage et des professionnels de santé à l'égard des EIAI sont primordiales afin de les prévenir, de les diagnostiquer précocement (16). Les facteurs de risque de développer un EIAI sont mal connus, mais il est nécessaire de rechercher un antécédent de maladie auto-immune qui pourrait s'aggraver (13). Un bilan pré-thérapeutique comprenant un examen physique, des examens biologiques et d'imageries est recommandé (tableau 1).

|   |  |
|---|--|
| Physical examination  | Cortisol and ACTH at 8 am  |
| Performance status  | LH FSH estradiol testosterone  |
| Weight, size, body mass index   | Proteinuria: morning sample, fasting if possible (g/l with concomitant dosing creatinine in mmol/l)—better than an urine dipstick to detect low levels of proteinuria and tubular proteinuria                          |
| Heart rate and blood pressure   | Urinary sediment   |
| General symptoms such as asthenia or appetite should be evaluated as they are frequently affected   | Quantiferon tuberculosis or TST in case of anterior exposure   |
| Particularly pay attention to pre-existing symptoms regarding: intestinal transit, dyspnea and coughing, rash, nausea, headaches, signs of motor or sensory neuropathy and arthralgia | Virology: HIV, HCV and HBV serology  |
| History of fever or recent infection must be checked and investigated appropriately   | Antibody: ANA, TPO Ab, Tg Ab   |
| Baseline electrocardiogram  | If doable, we recommend a plasma/serum biobanking before the beginning of immunotherapy to retrospectively titrate at baseline any other factor of interest in case of development of toxicity with biological marker. |
| Ongoing treatment   | Imaging  |
| Laboratory test   | X-ray chest imaging reference is recommended at baseline   |
| Complete CBC  | The conventional pretherapeutic thoracic CT scan should be performed with thin sections with and without injection to have a baseline reference in case a pulmonary toxicity occurs.                                   |
| Serum electrolytes: Na, K, alkaline reserve, calcium, phosphorus, uric acid, urea, creatinine with estimated GFR (MDRD or CKD EPI)  |  |
| Glycemia  |  |
| Total bilirubin, AST, ALT, GGT, PAL   |  |
| Albuminemia, CRP  |  |
| TSH, T4   | Any other evaluation may also be necessary before starting immunotherapy depending on patient's history, symptoms or diseases detected at baseline.  |

***Tableau 1 : Bilan pré-thérapeutique avant instauration immunothérapie : Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. avr 2016;27(4):559-74.***

Les principes généraux de la prise en charge des EIAI sont résumés dans le tableau 2 :

| Severity—<br>CTCAE grade | Ambulatory versus<br>inpatient care                | Corticosteroids  | Other immunosuppressive drugs  | Immunotherapy  |
|--------------------------|--|--|--|--|
| 1                        | Ambulatory   | Not recommended  | Not recommended  | Continue   |
| 2                        | Ambulatory   | Topical steroids<br>or<br>Systemic steroids<br>oral<br>0.5–1 mg/kg/day                                 | Not recommended  | Suspend temporarily <sup>a</sup>   |
| 3                        | Hospitalization                                    | Systemic steroids<br>Oral or i.v.<br>1–2 mg/kg/day for 3 days then<br>reduce to 1 mg/kg/day            | To be considered for patients with<br>unresolved symptoms after 3–5 days<br>of steroid course<br>Organ Specialist referral advised | Suspend and discuss resumption based<br>on risk/benefit ratio with patient |
| 4                        | Hospitalization<br>consider intensive<br>care unit | Systemic steroids i.v.<br>methylprednisolone<br>1–2 mg/kg/day for 3 days then<br>reduce to 1 mg/kg/day | To be considered for patients with<br>unresolved symptoms after 3–5 days<br>of steroid course<br>Organ specialist referral advised | Discontinue permanently  |

Some dysimmune toxicities may follow a specific management: this has to be discussed with the organ specialist.  
<sup>a</sup>Outside skin or endocrine disorders where immunotherapy can be maintained.

*Tableau 2 : Principes de prise en charge des EIAI : Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. avr 2016;27(4):559-74.*

La corticothérapie générale est le traitement de référence pour les EIAI de grade  $\geq 3$ . Elle se discute pour les EIAI de grade 2 en fonction de l'organe atteint.

Pour les EIAI de grade  $\geq 3$ , l'avis du spécialiste d'organe peut être sollicité et un immunosuppresseur peut être ajouté en cas d'échec de la corticothérapie générale (infliximab, vedolizumab, mycophénolate-mofétil, immunoglobulines intraveineuses...).

Après l'interruption de l'immunothérapie et la résolution de l'EI, se pose la question d'une reprise de l'immunothérapie. Elle peut être réinstaurée si l'EI est stabilisé au grade 1 et/ou que la dose quotidienne de corticoïde est inférieure ou égale à 10 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent en l'absence d'autre traitement immunosuppresseur.

L'arrêt est définitif est discuté devant :

-Un EI de grade 4 (sauf ES endocrinien)

-Un EI de grade 3 récidivant

-Un EI de grade 2 persistant durant plus de 3 mois malgré un traitement approprié (17)

Rappelons que la survenue d'un EIAI est un signe de bon pronostic (notamment la survenue d'un vitiligo dans le mélanome) et l'effet bénéfique du traitement peut se prolonger y compris à l'arrêt (18). De plus, la récurrence d'un EIAI n'est pas systématique après la reprise de l'immunothérapie.



### III) Les thérapies ciblées (TC) :

#### ➤ Généralités :

Tout comme l'immunothérapie, les thérapies ciblées ont pris une place importante dans l'arsenal thérapeutique contre le mélanome métastatique.

La voie des MAP kinases est une voie de signalisation intracellulaire dont les principaux rôles sont la prolifération cellulaire, la survie, et la différenciation. A l'état physiologique, cette voie est activée par des facteurs de croissance. Dans le mélanome ainsi que dans d'autres cancers, des mutations des gènes codant pour ces kinases peuvent entraîner une activation constitutive de la voie de signalisation, et donc une prolifération cellulaire autonome et une inhibition de l'apoptose (Figure 4).

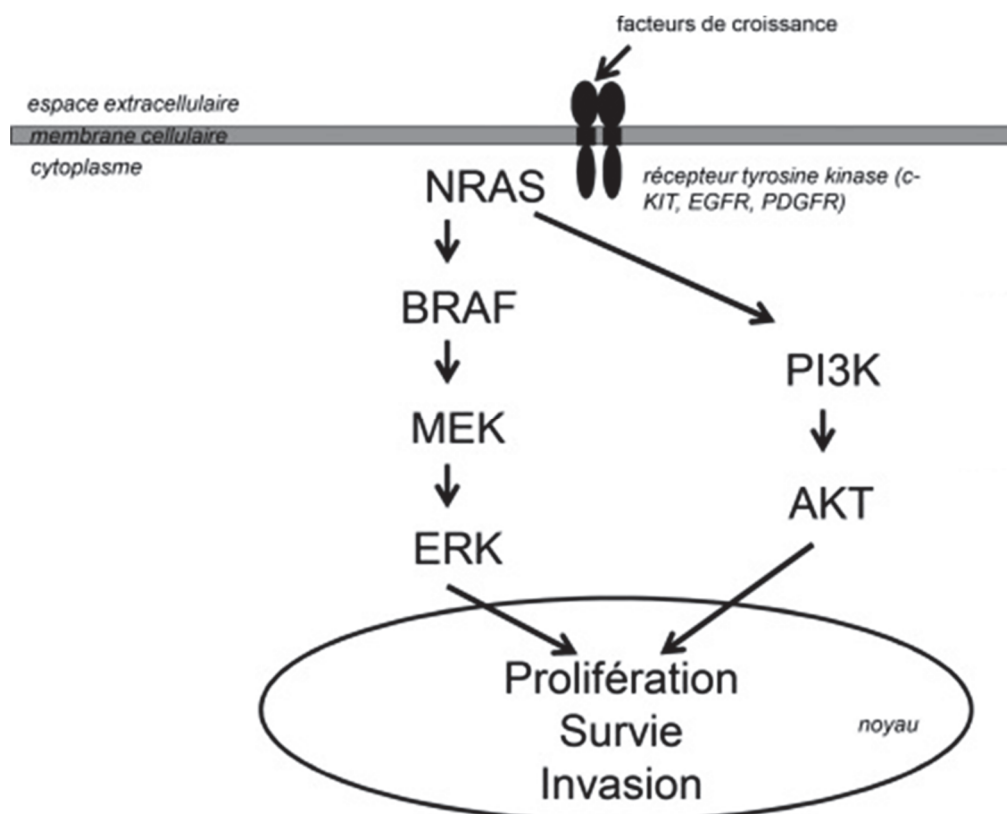


Figure 4. Représentation schématique de la voie des MAP-kinases.

La mutation la plus fréquente et la mieux connue concerne le gène BRAF(19), situé sur le chromosome 7. Il s'agit, dans la grande majorité des cas, d'une inversion d'une valine par un acide glutamique en position 600. La mutation est ainsi nommée BRAF V600E. Les TC agissent donc sur la voie de signalisation. Contrairement aux immunothérapies, les TC s'administrent quotidiennement par voie orale, en une ou deux prises (20–25).

Les premiers traitements développés ne ciblaient que la kinase RAF mutée, mais les cellules tumorales développaient précocement des résistances. Des traitements ciblant la protéine kinase MEK ont alors été développés. Utilisés séparément, les inhibiteurs de la protéine kinase (anti-Braf) et les inhibiteurs de la protéine kinase MEK (anti-Mek) étaient supérieurs en termes d'efficacité par rapport aux anciens traitements (26–28).

Puis, il a été montré que l'association d'un anti-Braf avec un anti-Mek présentait un bénéfice supérieur (29–32). Trois associations d'anti-Braf + anti-Mek ont obtenu une AMM dans le mélanome stade III inopérable ou métastatique : dabrafenib et trametinib (DT), vemurafenib et cobimetinib (VC), encorafenib et binimetinib (EB) (33).

La première combinaison de thérapie ciblée à avoir eu l'AMM pour le mélanome métastatique est l'association DT en 2012, dont les données de survie à long terme montrent une survie globale de 44 % à 3 ans et 28 % à 5 ans, avec une médiane de 26.1 mois (34,35). L'association VC puis EB ont obtenu respectivement une AMM pour le mélanome non résecable ou métastatique en 2015 et 2018. Il n'y a pas de différence dans les données d'efficacité entre ces trois associations.

En adjuvant, l'association DT a obtenu une AMM en 2018 après l'étude de phase III Combi-AD(36) versus placebo qui montrait que la survie sans récurrence était de 58 % à 3 ans avec la TC, contre 39 % dans le groupe placebo.

La grande majorité de ces TC sont des substrats de certains cytochromes et ont aussi une action directe, inductrice ou inhibitrice, sur d'autres cytochromes. Ainsi, avant l'instauration des TC ou de tout nouveau traitement durant le suivi, il faut rechercher une potentielle interaction médicamenteuse. Les équipes de pharmaciens hospitaliers sont formés pour aider les cliniciens et accompagner les patients en ce sens (20–25).

➤ **Les effets indésirables :**

La fréquence et le type des EI dépend de la TC utilisée, même si certains EI sont communs aux 3 TC disponibles sur le marché.

Les principaux EI des TC sont résumés dans le tableau 3 :

| Fréquence des EIAI en fonction de l'association anti-Braf + anti-Mek |                            |                            |                             |
|--|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|  | Groupe DT<br>(Combi-D)(34) | Groupe VC<br>(cobrin)(31)  | Groupe EB<br>(Colombus)(37) |
| <b>EI tous grades confondus (%)</b>                                  |                            | 97%                        | 95%                         |
| <b>EI grade 3-4 (%)</b>  |                            | 48%                        | 62%                         |
| <b>EI les plus fréquents (%)</b>                                     |                            |                            |                             |
|  | Pyrexie (59%)              | Diarrhée (56%)             | Nausée (41%)                |
|  | Frissons (32%)             | Nausée (41%)               | Diarrhée (36%)              |
|  | Diarrhée (31%)             | Rash (39%)                 | Vomissement (30%)           |
|  | Vomissement (26%)          | Asthénie (33%)             | Asthénie (29%)              |
|  | Œdèmes périphériques (22%) | Arthralgie (32%)           | Arthralgie (25%)            |
|  |                            | Augmentation des CPK (31%) | Augmentation des CPK (23%)  |

Tableau 3 : Principaux EI des TC d'après les études de phase III.

➤ **Gestion des effets indésirables :**

Comme pour les immunothérapies, il faut vérifier l'absence de contre-indications avant l'instauration des TC et poursuivre une surveillance durant le traitement afin de dépister d'éventuels ES. L'European Society for Medical Oncology (ESMO) a publié des recommandations sur les examens à pratiquer avant et pendant le traitement, qui sont résumés dans le tableau 4 (33).

| Test                                       | Therapy start | Monthly control | Quarterly control |
|--|---------------|-----------------|-------------------|
| <b>Blood count</b>                         |               |                 |                   |
| Differential blood count                   | x             | x               |                   |
| <b>Clinical chemistry</b>                  |               |                 |                   |
| Electrolytes (Na, K, Ca, Mg)               | x             | x               |                   |
| Creatinine                                 | x             | x               |                   |
| CPK  | x             | x               |                   |
| Troponin                                   | x             | (x)†            | x                 |
| NT-proBNP                                  | x             | (x)†            | x                 |
| Liver transaminases (AST, ALT, γ-GT)       | x             | x               |                   |
| Bilirubin                                  | x             | x               |                   |
| <b>Examinations (non-laboratory tests)</b> |               |                 |                   |
| Skin inspection                            | x             | x‡              | x                 |
| Visual acuity control §                    | x             | (x)¶            |                   |
| Ocular OCT                                 |               | (x)¶            |                   |
| Blood pressure                             | x             | x               |                   |
| ECG  | x             | x‡              | x                 |
| Echocardiography                           | x             |                 | (x)†              |

\*In patients/situations without clinical particularities.  
†In case of clinically abnormal signs (eg, heart, chest) or increasing CPK.  
‡In months 1 and 2.  
§Visual acuity (at therapy start) to be checked/noted (ie, in patient history).  
¶In case of patient-reported visual disturbances.  
γ-GT, gamma-glutamyl transferase; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; CPK, creatine phosphokinase; LDH, lactate dehydrogenase; NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; OCT, optical coherence tomography; x, test recommended; (x), test optional.

**Tableau 4 : Recommandations de surveillance d'après l'ESMO lors d'un traitement associant un anti-Braf avec un anti-Mek. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, Hassel JC, Heller-Schenck D, Leipe J, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. ESMO Open [Internet]. 23 mai 2019 [cité 26 nov 2020];4 (3).**

Pour la plupart des EI de grades 1 et 2, la prise en charge est symptomatique et les TC sont poursuivies. Pour les EI de grade 2 dits « intolérables » et ceux de grade 3, la ou les deux TC incriminées est (sont) interrompue(s), le traitement est symptomatique et un avis au spécialiste d'organe atteint est demandé. Pour les EI de grade 4, un arrêt définitif est discuté.

Une des différences avec les immunothérapies et la possibilité de réduire la dose des TC lors de la ré-introduction. En effet, pour la plupart des EI de grade 2 dits « intolérables », les EI de grade 3 ou 4, une fois le symptôme revenu au grade 1, la TC peut être ré-introduite en diminuant la posologie. Plusieurs paliers de diminution de dose sont possibles avant d'arrêter définitivement les TC (37). L'ESMO a publié des recommandations de prise en charge générale (33), et les RCP des médicaments détaillent les prises en charge spécifique à adopter en fonction de l'EI (20–25).

#### IV) Le système de soins en cancérologie et la place du médecin généraliste (MG) :

Face à l'augmentation du nombre de patients suivis pour des cancers (382 000 nouveaux cas en 2018) et certaines particularités inhérentes à ces patients, le système de soins français a été structuré de manière à assurer une prise en charge optimale et à pouvoir répondre à ce problème de santé publique. Le suivi d'un patient en oncologie est multidisciplinaire et nécessite des soins à la fois spécifiques et de supports. Les soins sont garantis par divers structures regroupant des établissements de santé publics et/ou privés, ainsi que la médecine de ville. La lutte contre le cancer a fait l'objet de plusieurs plans à l'échelle nationale pour organiser le système de soins et lui permettre d'assurer des soins équitables et de qualités, mais aussi pour impliquer l'ensemble des acteurs de santé dans la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et l'accompagnement des malades et de leurs entourages. L'organisation est à la fois territoriale et régionale entre les différents intervenants publics et/ou libéraux. On distingue différentes entités qui ont chacune des rôles et missions différentes : les centres de coordinations de cancérologie (38), les pôles régionaux de cancérologie (38), les centres de luttés contre le cancer(39), les cancéropôles (40), les réseaux régionaux contre le cancer (41,42).

La pratique de l'oncologie est aussi très réglementée en France. Depuis 2009, le système de soins est organisé et réglementé par des autorisations accordées par l'agence régionale de santé (ARS) permettant aux différents établissements (935 établissements en 2015 (43)) agréés de dispenser des traitements contre le cancer. Pour obtenir cette autorisation, les établissements doivent remplir 3 conditions : respecter certaines mesures transversales de qualités, satisfaire des critères d'agrément déterminés par l'institut national du cancer pour les différentes thérapeutiques et avoir un seuil d'activité minimal indépendant pour chaque thérapeutique (44). Le plan cancer 2014-2019 a prévu de faire évoluer certains critères d'agrément (action 2.5), notamment lors de situations complexes durant la prise en charge. Il souhaite également faire évoluer le champ des autorisations en tenant compte des avancées technologiques, des nouveaux traitements et des modalités d'administrations (action 2.6) (45). Il prône l'encadrement et l'implication des professionnels de santé de premiers recours en ville et encourage une meilleure

communication avec eux. De plus, des accréditations pour le traitement de cancers pour les médecins de spécialités sont à l'étude.

Ainsi, une adaptation du système de soins a été nécessaire par rapport à l'afflux de patients et aux avancées technologiques qui ont entraînés des changements dans le suivi de certains patients. Le rôle du MG est jugé primordial et central. Globalement, il est établi que le MG occupe une place prépondérante dans le système de soins actuel. C'est le soignant de premier recours qui suit les patients durant toute leur vie, qui les connaît le mieux, tant sur le plan médical, social et familial. Néanmoins, en oncologie la place du MG est parfois floue. Si ses missions de préventions et de dépistages sont plutôt bien admises, la place à tenir du MG au cours des traitements et du suivi après les traitements est parfois confuse pour les patients (46,47), leurs entourages, les spécialistes (48,49) et les MG eux-mêmes (50–52). Les différents plans cancers ont clarifié les missions du MG et l'on repositionné au centre du système de soins.

Par exemple, la mesure 18 du plan cancer 2009-2013 consistait à « *personnaliser la prise en charge des malades et renforcer le rôle du médecin traitant* » à travers plusieurs actions. L'action 18.2 avait comme objectif de « *conforter la fonction de proximité du médecin traitant pendant la phase aiguë et lors de la période de surveillance* ». Pour ce faire, ce plan cancer proposait de mettre en place des « *recommandations sur la surveillance partagée entre les médecins hospitaliers et médecins traitants* » et de favoriser « *la formation médicale continue en oncologie pour les MG* ». L'action 18.3 prônait « *un partage des données médicales entre professionnels de santé* » à l'aide du dossier communicant en oncologie(53).

Le plan cancer 2014-2019 insistait également sur la nécessité d'une plus grande coordination entre la ville et l'hôpital. L'action 2.22 avançait la nécessité de « *mettre à disposition des professionnels de premiers recours des outils de bonnes pratiques pour l'organisation des soins en ambulatoire* ». Les actions 3.1,3.2,3.3 avaient elles comme objectifs « *d'accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques* » afin d'adapter la prise en charge hospitalière et en ville. Il recommandait l'élaboration de guides pour les professionnels de santé déterminants les modalités d'utilisations des nouveaux traitements, la gestion de leurs ES. Ce plan cancer mettait aussi l'accent

sur l'éducation thérapeutique des patients en impliquant les établissements hospitaliers et les MG (54).

Plusieurs études se sont déjà intéressées aux différents points de vue des MG et des patients à propos de la place occupée par le MG durant le suivi de patients pris en charge pour un cancer. Certaines études mettaient en évidence une préférence pour un modèle de soins partagés entre l'hôpital et la ville (55–57), d'autres pour un modèle fait uniquement de spécialistes (58,59). Des travaux mettaient en avant le désir à la fois des patients atteints d'un cancer (46,47,56,60–63), et des MG qui les suivaient (52,64), d'une plus grande implication de la part des MG dans la prise en charge de ces patients. Plusieurs barrières pour accentuer le rôle du MG ont été identifiées par les patients et les MG. Différentes études ont ainsi convenu que des améliorations étaient nécessaires pour faciliter l'intégration du MG dans la prise en charge de ces patients, notamment en termes de communication et de coordination entre les MG et le système hospitalier(50–52,65).

Peu d'études évaluent le rôle du MG dans le suivi de patients sous immunothérapies et/ou thérapies ciblées. Le mélanome est un bon exemple pour étudier cette question étant donné que la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique ou inopérable passe systématiquement par l'un de ces deux types de traitements oncologiques. Ces thérapeutiques étant récentes, elles engendrent des problématiques pour lesquelles la plupart des MG n'ont pas été formés durant leur cursus médical.

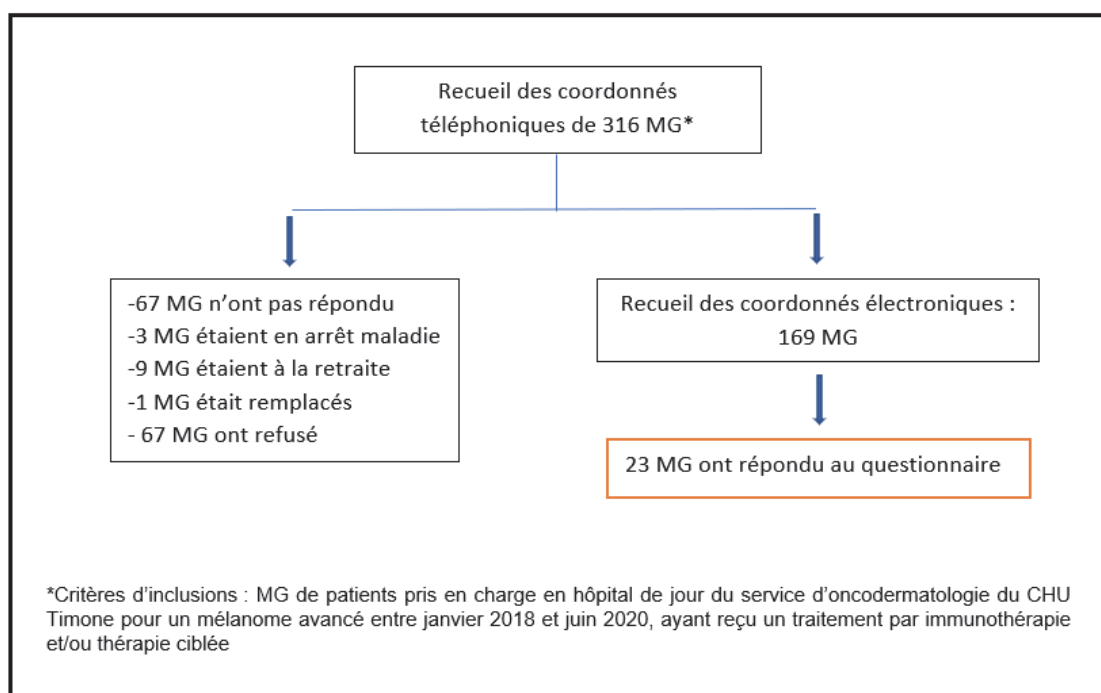
L'objectif de notre travail est donc d'évaluer la place du MG dans la prise en charge des patients sous immunothérapie et/ou thérapie ciblée pour un mélanome.

## MATERIELS ET METHODES

### l) Recueil de données :

Le travail était divisé en deux axes : le point de vue du MG, et le point de vue du patient, recueillis par questionnaires.

Les MG inclus étaient l'ensemble des MG de patients pris en charge en hôpital de jour du service d'oncodermatologie du CHU Timone, pour un mélanome avancé entre janvier 2018 et juin 2020, ayant reçu un traitement par immunothérapie et/ou thérapie ciblée hors essai thérapeutique. Sur les 436 patients suivis sur cette période, nous avons obtenu les coordonnées de 316 MG (pour les autres, le MG n'était pas renseigné, ou un MG suivait plusieurs patients) (Figure 5). Ils étaient contactés par téléphone de mai à juin 2021, afin de les informer du but de l'étude, de recueillir leur accord de participation et leur envoyer le questionnaire par courrier électronique. Soixante-sept n'ont pas répondu, 3 étaient en arrêt maladie, 9 à la retraite, 1 remplacé pour une longue durée, et 67 ont refusé par manque de temps. Le questionnaire était donc adressé à 169 MG. En l'absence de retour du questionnaire, ils étaient relancés à deux reprises. Au total, 23 MG ont renvoyé le questionnaire rempli, soit un taux de réponse de 7.35%.



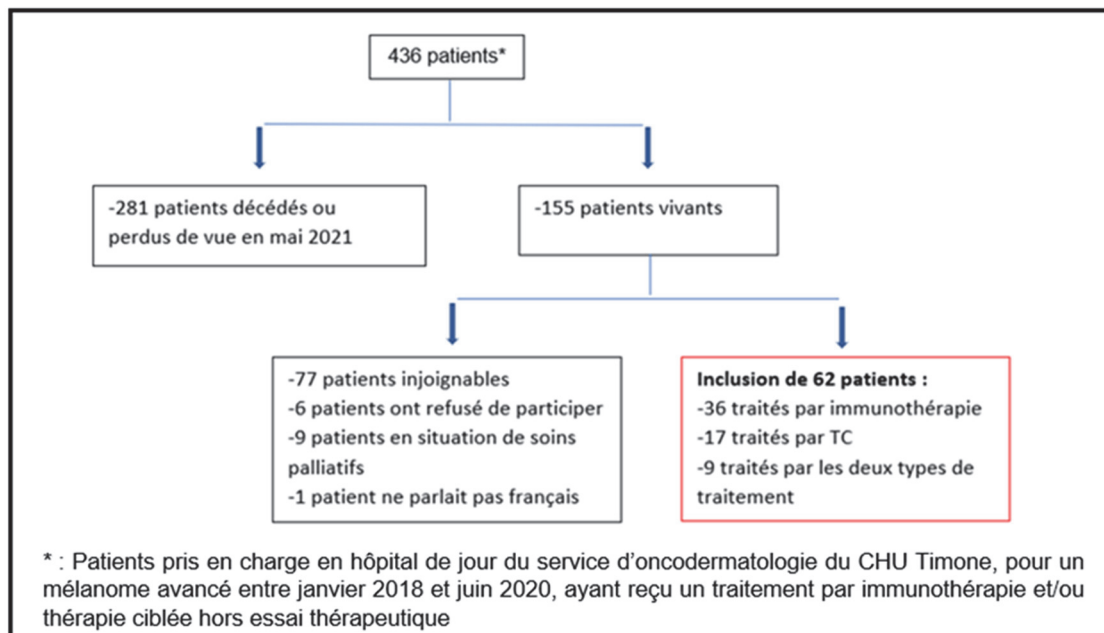
**Figure 5 : Etude du point de vue des MG : Flow chart**



Le questionnaire adressé aux MG (Annexe 1) comportait 53 questions fermées et concernaient :

- Les caractéristiques des MG
- La relation avec le patient
- Le lien avec l'hôpital
- La connaissance des traitements
- La connaissance des EI.

Sur les 436 patients, 281 étaient décédés ou perdus de vue au moment de la diffusion du questionnaire en mai 2021 (figure 6). Parmi les 155 patients vivants, 77 étaient injoignables, 6 ont refusé de participer à l'étude, 1 ne parlait pas le français, et 9 étaient en situation de soins palliatifs et difficilement interrogeables. Ainsi, 62 patients étaient inclus, dont 36 avaient été traités par immunothérapie, 17 par thérapie ciblée et 9 par les deux types de traitement. Les patients étaient informés de l'anonymisation de leurs réponses et de la possibilité de se rétracter de l'étude à tout moment. Leur consentement était recueilli oralement et notifié dans le dossier.



*Figure 6 : Etude du point de vue des patients : Flow chart*

Le questionnaire destiné aux patients (Annexe 2) était constitué de 24 questions fermées qui portaient sur :

- Les caractéristiques du patient
- Le lien entre le patient, le MG et l'hôpital
- Le rôle du MG durant le suivi du traitement
- Le rôle du MG dans la gestion des EI et interactions médicamenteuses

Cette étude a été enregistrée au registre des activités de traitement RGPD à la suite de la demande n° PADS20-387 validée par le Délégué à la protection des Personnes (DPO) de l'AP-HM. Elle est actuellement inscrite au registre RGPD/Ap-Hm sous le numéro : 2021-93.

## II) Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Python®. Les tests statistiques de Fischer et du Chi2 avec correction étaient utilisés dans le but de mettre en évidence une indépendance entre différentes variables, avec un niveau de significativité de  $p \leq 0.05$ .

## RESULTATS

### I) Les médecins :

#### ➤ Caractéristiques des MG :

| CARACTERISTIQUES DE L'ECHANTILLON(n=23) (Tableau 5)                 |                        |                 |
|---|------------------------|-----------------|
|   | Nombre de médecins (n) | Pourcentage (%) |
| SEXE  |                        |                 |
| Homme   | n=18                   | 78%             |
| Femme   | n=5                    | 22%             |
| LIEU D'EXERCICE   |                        |                 |
| Rural   | n=8                    | 35%             |
| Urbain  | n=15                   | 65%             |
| AGE   |                        |                 |
| Age médian ( <i>années</i> ) ; (min : max) 65 ans (36 ans ; 77 ans) |                        |                 |

Dix-huit hommes et 5 femmes ont répondu, 8 MG exerçaient en milieu rural et 15 ont une activité en ville (Tableau 5). L'âge médian était de 65 ans (36-77).

#### ➤ Suivi des patients :

La plupart des MG savaient que leur patient suivait un tel traitement (95.7%), mais n'organisaient pas de suivi plus rapproché (83.3%) ni ne dédiaient plus de temps lors des consultations (72.2%).

Plus de trois quarts des MG continuaient de voir leur patient en consultation durant le suivi. Les motifs de consultations étaient variables. Parmi les MG qui continuaient de suivre ces patients, un tiers ont déclaré que leur patient avait consulté pour un motif lié à la maladie ; 44.4% pour un motif lié au traitement et ses conséquences ; 11.1% pour s'informer, 66% pour d'autres motifs. A l'inverse, un quart des MG ne voyaient plus les patients (Tableau 6).

Il est important de préciser que 8 MG, soit 35 % des MG qui continuaient de voir leur patient les recevaient uniquement pour des motifs sans lien avec la maladie ou les traitements. Au total 10 MG soit environ 43 % des MG, voyaient leur patient pour des motifs en lien avec leur cancer (Tableau 6).

| <b>RELATION MEDECIN-PATIENT (Tableau 6)</b>                      |                               |                        |
|--|-------------------------------|------------------------|
|  | <i>Nombre de médecins (n)</i> | <i>Pourcentage (%)</i> |
| <b>Le médecin était informé de la prise du traitement (n=23)</b> |                               |                        |
| Oui  | n=22                          | 95,70%                 |
| Non  | n=1                           | 4,30%                  |
| <b>Le patient consultait pendant son suivi (n=23)</b>            |                               |                        |
| Oui  | n=18                          | 78,30%                 |
| Non  | n=5                           | 21,70%                 |
| <b>Organisation d'un suivi plus rapproché (n=18)</b>             |                               |                        |
| Oui  | n=3                           | 16,70%                 |
| Non  | n=15                          | 83,30%                 |
| <b>Plus de temps dédié pendant les consultations (n=18)</b>      |                               |                        |
| Oui  | n=5                           | 27,80%                 |
| Non  | n=13                          | 72,20%                 |
| <b>Motif(s) de consultation des patients (n=18)</b>              |                               |                        |
| La maladie   | n=6                           | 33,30%                 |
| Le traitement et ses conséquences                                | n=8                           | 44,40%                 |
| Demande d'information  | n=2                           | 11,10%                 |
| Autre(s) motif(s)  | n=12                          | 66,70%                 |

➤ **Relation entre les MG et l'hôpital :**

Environ deux tiers des MG avaient été informés du début du traitement par l'hôpital. Une faible proportion des MG (21.7%) était en contact avec l'hôpital et peu de médecins avaient eu besoin de communiquer avec le service (13%). Plus de la moitié des MG possédaient le contact téléphonique du service et seulement 17.4% des MG avaient reçu un livret d'information (Tableau 7).

Même si la moitié des MG étaient satisfaits de la collaboration avec l'hôpital, plus de 80 % des MG étaient favorables à une plus grande collaboration avec l'hôpital. Ils souhaitaient alors, recevoir des fiches d'informations (84%), améliorer la communication (47%) et participer à des formations (37%). Plus de la moitié des MG affirmaient ne pas se sentir impliquer dans le protocole de soins du patient, aucun MG n'a été impliqué dans le choix des traitements (Tableau 7).

| <b>RELATION DU MEDECIN GENERALISTE AVEC L'HOPITAL (Tableau 7)</b>   |                               |                        |
|---|-------------------------------|------------------------|
|   | <i>Nombre de médecins (n)</i> | <i>Pourcentage (%)</i> |
| <b>Sensation d'être impliqué dans le protocole de soins<br/>(1 : pas du tout impliqué ; 5 : très impliqué) (n=23)</b> |                               |                        |
| Un  | n=8                           | 34,80%                 |
| Deux  | n=5                           | 21,70%                 |
| Trois   | n=6                           | 26,10%                 |
| Quatre  | n=4                           | 17,40%                 |
| Cinq  | n=0                           | 0%                     |
| <b>Médecin tenu informé par l'hôpital du début du traitement (n=23)</b>   |                               |                        |
| Oui   | n=15                          | 65,20%                 |
| Non   | n=8                           | 34,80%                 |
| <b>Médecin impliqué dans le choix des traitements (n=23)</b>  |                               |                        |
| Oui   | n=0                           | 0%                     |
| Non   | n=23                          | 100%                   |
| <b>Médecin en contact avec l'oncologue ou le service (n=23)</b>   |                               |                        |
| Oui   | n=5                           | 21,70%                 |
| Non   | n=18                          | 78,70%                 |
| <b>Médecin a eu besoin de communiquer avec l'hôpital (n=23)</b>   |                               |                        |
| Oui   | n=3                           | 13%                    |
| Non   | n=20                          | 87%                    |
| <b>Si oui, le contact était facile (n=3)</b>  |                               |                        |
| Oui   | n=1                           | 33,30%                 |
| Non   | n=2                           | 66,70%                 |
| <b>Le médecin était en possession d'un contact téléphonique (n=23)</b>  |                               |                        |
| Oui   | n=13                          | 56,50%                 |
| Non   | n=10                          | 43,50%                 |
| <b>Le médecin a reçu un livret d'information sur les traitements (n=23)</b>   |                               |                        |
| Oui   | n=4                           | 17,40%                 |
| <i>(Transmis par l'hôpital : n=1 ; Transmis par le patient : n=3)</i>   |                               |                        |
| Non   | n=19                          | 82,60%                 |
| <b>Contenu de l'information du livret (n=4)</b>   |                               |                        |
| Plan de soins   | n=4                           | 100%                   |
| Potentielles toxicités  | n=3                           | 75%                    |
| Potentielles interactions médicamenteuses   | n=2                           | 50%                    |
| Gestion des effets secondaires  | n=4                           | 100%                   |
| <b>Collaboration avec l'hôpital satisfaisante (n=23)</b>  |                               |                        |
| Oui   | n=12                          | 52,20%                 |
| Non   | n=11                          | 48,80%                 |
| <b>Favorable à une plus grande collaboration avec l'hôpital (n=23)</b>  |                               |                        |
| Oui   | n=19                          | 82,60%                 |
| Non   | n=4                           | 17,40%                 |
| <b>Si oui, comment ? (n=19)</b>   |                               |                        |
| Fiche d'information   | n=16                          | 84%                    |
| Amélioration de la communication  | n=9                           | 47%                    |
| Participation à des formations  | n=7                           | 37%                    |
| Participation au plan de soins individualisés avec le spécialiste   | n=0                           | 0%                     |

➤ **Les traitements :**

Les MG semblaient peu connaître ces nouveaux traitements. En effet, plus de la moitié des MG jugeaient leurs connaissances à propos de ces traitements comme étant mauvaises voire très mauvaises (tableau 8). Aucun MG n'évaluait ses connaissances comme étant bonnes. On retrouve des résultats semblables pour l'évaluation de leurs connaissances à propos des potentielles complications ou interactions médicamenteuses engendrées par ces traitements. De plus, 82.6% des MG ne connaissaient pas de référentiel d'information à propos de ces traitements.

Par ailleurs, une grande majorité des MG ont répondu correctement aux questions concernant la possibilité de réaliser les vaccins contre le pneumocoque, la grippe, le DTP (diphtérie-tétanos-poliomyélite) et la nécessité d'une contraception particulière pendant ces traitements. Tous les MG savaient aussi qu'il était possible de réaliser des interventions chirurgicales pendant ces traitements.

A l'inverse, les MG connaissaient moins bien les modalités de prise en charge des EI. Plus de 95% des MG n'avaient pas connaissances que seules les thérapies ciblées pouvaient bénéficier d'une adaptation de posologie devant des EI, 43% des MG ne savaient pas s'il était possible d'espacer les prises d'immunothérapie et/ou de thérapie ciblée devant des EI. Pour environ un tiers des MG les traitements immunosuppresseurs n'avaient pas de place dans le traitement des EI sous immunothérapie. Cependant la majorité d'entre eux (95.7%) savaient que l'on pouvait interrompre les traitements face à des EI (Tableau 9).

| <b>LES TRAITEMENTS (Tableau 8)</b>   |                               |                        |
|--|-------------------------------|------------------------|
|  | <i>Nombre de patients (n)</i> | <i>Pourcentage (%)</i> |
| <b>Evaluation des connaissances vis-à-vis des traitements (1 : très mauvaises ; 5 : très bonnes)</b>   |                               |                        |
| Un   | n=4                           | 17,40%                 |
| Deux   | n=10                          | 43,50%                 |
| Trois  | n=9                           | 39,10%                 |
| Quatre   | n=0                           | 0%                     |
| Cinq   | n=0                           | 0%                     |
| <b>Connaissance des mécanismes d'actions des traitements</b>   |                               |                        |
| Oui  | n=16                          | 69,60%                 |
| Non  | n=7                           | 30,40%                 |
| <b>Connaissance d'un référentiel d'information à propos des traitements</b>  |                               |                        |
| Oui  | n=4                           | 17,40%                 |
| Non  | n=19                          | 82,60%                 |
| <b>Evaluation des connaissances des potentielles complications liées au traitement (1 : très mauvaises ; 5 : très bonnes)</b>                |                               |                        |
| Un   | n=4                           | 17,40%                 |
| Deux   | n=11                          | 47,80%                 |
| Trois  | n=5                           | 21,70%                 |
| Quatre   | n=3                           | 13%                    |
| Cinq   | n=0                           | 0%                     |
| <b>Evaluation des connaissances des potentielles interactions médicamenteuses liées au traitement (1 : très mauvaises ; 5 : très bonnes)</b> |                               |                        |
| Un   | n=6                           | 26,10%                 |
| Deux   | n=14                          | 60,90%                 |
| Trois  | n=2                           | 8,70%                  |
| Quatre   | n=1                           | 4,30%                  |
| Cinq   | n=0                           | 0%                     |
| <b>Ces traitements nécessitent une contraception particulière</b>  |                               |                        |
| Oui  | n=18                          | 78,30%                 |
| Non  | n=5                           | 21,70%                 |
| <b>Il est possible de réaliser le vaccin contre la grippe pendant ces traitements</b>  |                               |                        |
| Oui  | n=22                          | 95,70%                 |
| Non  | n=1                           | 4,30%                  |
| <b>Il est possible de réaliser le vaccin contre le pneumocoque pendant ces traitements</b>   |                               |                        |
| Oui  | n=22                          | 95,70%                 |
| Non  | n=1                           | 4,30%                  |
| <b>Il est possible de réaliser le vaccin contre le DTP pendant ces traitements</b>   |                               |                        |
| Oui  | n=22                          | 95,70%                 |
| Non  | n=1                           | 4,30%                  |
| <b>Il est possible de réaliser une chirurgie pendant ces traitements</b>   |                               |                        |
| Oui  | n=23                          | 100%                   |
| Non  | n=0                           | 0%                     |

| <b>LES TRAITEMENTS (suite) (Tableau 9)</b>   |                                   |                            |
|--|-----------------------------------|----------------------------|
|  | <i>Nombre de<br/>médecins (n)</i> | <i>Pourcentage<br/>(%)</i> |
| <b>Il est possible d'entreprendre une corticothérapie par voie générale pendant ces traitements</b>                        |                                   |                            |
| Oui, uniquement avec l'immunothérapie  | n=1                               | 4,30%                      |
| Oui, uniquement avec la thérapie ciblée  | n=0                               | 0%                         |
| Oui, avec les deux traitements   | n=14                              | 60,90%                     |
| Non, avec les deux traitements   | n=3                               | 13%                        |
| Ne sait pas  | n=5                               | 21,70%                     |
| <b>Il est possible d'adapter la posologie du traitement devant des effets secondaires</b>                                  |                                   |                            |
| Oui, uniquement avec l'immunothérapie  | n=0                               | 0%                         |
| Oui, uniquement avec la thérapie ciblée  | n=1                               | 4,30%                      |
| Oui, avec les deux traitements   | n=10                              | 43,50%                     |
| Non, avec les deux traitements   | n=3                               | 13%                        |
| Ne sait pas  | n=9                               | 39,10%                     |
| <b>Il est possible d'espacer les prises des traitements devant des effets secondaires</b>                                  |                                   |                            |
| Oui, uniquement avec l'immunothérapie  | n=0                               | 0%                         |
| Oui, uniquement avec la thérapie ciblée  | n=0                               | 0%                         |
| Oui, avec les deux traitements   | n=13                              | 56,50%                     |
| Non avec les deux traitements  | n=0                               | 0,00%                      |
| Ne sait pas  | n=10                              | 43,50%                     |
| <b>Il est possible de suspendre le traitement devant des effets secondaires</b>  |                                   |                            |
| Oui  | n=22                              | 95,70%                     |
| Non  | n=1                               | 4,30%                      |
| <b>Il est possible de prendre en charge des effets secondaires uniquement avec un traitement symptomatique</b>             |                                   |                            |
| Oui  | n=19                              | 82,60%                     |
| Non  | n=4                               | 17,40%                     |
| <b>Les traitements immunosuppresseurs ont une place dans la prise en charge des effets secondaires sous immunothérapie</b> |                                   |                            |
| Oui  | n=7                               | 30,40%                     |
| Non  | n=16                              | 69,60%                     |



➤ **Les effets indésirables :**

Les MG étaient pour la plupart sensibilisés à l'importance de la prise en charge précoce des EI. 87% des MG ont déclaré faire de la prévention auprès de leur patients et 65.2% recherchaient systématiquement des EI lors des consultations. Un peu moins d'un tiers des MG ont reçu leur patient pour des EI. Les MG ont dans ce cas tous mis en place des traitements symptomatiques (Tableau 10). 42% des médecins demandaient alors systématiquement un avis spécialisé. Au total un peu plus de la moitié des MG étaient satisfaits de leur prise en charge. Pour les autres, le défaut de connaissance était la principale cause de leur mécontentement. Aucun MG ne connaissait de classification pour évaluer la sévérité des EI. Un seul MG connaissait un référentiel pour l'aider dans la gestion des EI.

| <b>LES EFFETS INDESIRABLES (Tableau 10)</b>  |                               |                        |
|--|-------------------------------|------------------------|
|  | <i>Nombre de médecins (n)</i> | <i>Pourcentage (%)</i> |
| Vous faites de la prévention auprès des patients sur l'intérêt d'une prise en charge précoce des effets secondaires (n=23) |                               |                        |
| Oui  | n=20                          | 87%                    |
| Non  | n=3                           | 13%                    |
| Vous recherchez systématiquement des effets secondaires durant les consultations (n=23)                                    |                               |                        |
| Oui  | n=15                          | 65,20%                 |
| Non  | n=8                           | 34,80%                 |
| Si oui, comment ? (n=23)   |                               |                        |
| Examen clinique  | n=14                          | 93,30%                 |
| Examens complémentaires  | n=9                           | 60%                    |
| Les effets secondaires peuvent concerner tous les organes (n=23)   |                               |                        |
| Oui  | n=20                          | 87%                    |
| Non  | n=3                           | 13%                    |
| Le patient vous a consulter pour prendre en charge des effets secondaires (n=23)   |                               |                        |
| Oui  | n=7                           | 30,40%                 |
| Non  | n=16                          | 69,60%                 |
| Si oui, vous les avez pris en charge (n=7)   |                               |                        |
| Oui  | n=7                           | 100%                   |
| Non  | n=0                           | 0%                     |
| Si oui, comment ? (n=7)  |                               |                        |
| Un traitement symptomatique  | n=7                           | 100%                   |
| Un traitement immunosuppresseur  | n=0                           | 0%                     |
| Suspension de traitement   | n=0                           | 0%                     |
| Vous demandiez un avis spécialisé systématiquement (n=7)   |                               |                        |
| Oui  | n=3                           | 42,90%                 |
| Non  | n=4                           | 57,10%                 |

|   |      |        |
|---|------|--------|
| Vous étiez satisfait de votre prise en charge (n=7)   |      |        |
| Oui   | n=4  | 57,10% |
| Non   | n=3  | 42,90% |
| Si non, pourquoi ? (n=3)  |      |        |
| Un défaut de connaissance   | n=2  | 66,70% |
| Inadapté en ambulatoire   | n=0  | 0,00%  |
| Autre   | n=1  | 33,30% |
| Vous connaissez une classification pour évaluer la sévérité des effets secondaires (n=23)                 |      |        |
| Oui   | n=0  | 0%     |
| Non   | n=23 | 100%   |
| Vous connaissez un référentiel pour prendre en charge les effets secondaires (n=23)                       |      |        |
| Oui   | n=1  | 4,30%  |
| Non   | n=22 | 95,70% |
| Les trois effets secondaires les plus fréquents sous immunothérapie parmi ces propositions sont : (n=23)  |      |        |
| Diarrhée  | n=22 | 95,70% |
| Asthénie  | n=20 | 87%    |
| Rash cutané   | n=17 | 73,90% |
| Myocardite  | n=6  | 26,10% |
| Myasthénie  | n=4  | 17,40% |
| Les trois effets secondaires les plus fréquents sous thérapie ciblée parmi ces propositions sont : (n=23) |      |        |
| Fièvre ou frissons  | n=22 | 95,70% |
| Arthralgie  | n=13 | 56,50% |
| Nausée  | n=12 | 52,20% |
| Neutropénie   | n=12 | 52,20% |
| Pneumonie   | n=10 | 43,50% |
| Les effets secondaires peuvent survenir tardivement après l'arrêt des immunothérapies (n=23)              |      |        |
| Oui   | n=14 | 60,90% |
| Non   | n=9  | 39,10% |
| Les effets secondaires peuvent survenir tardivement après l'arrêt des thérapies ciblées (n=23)            |      |        |
| Oui   | n=16 | 69,60% |
| Non   | n=7  | 30,40% |

➤ **Analyses statistiques entre plusieurs variables :**

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les MG exerçant en milieu rural ou urbain et :

- Leur implication dans le protocole de soins ( $p = 0.85$ ).
- Le fait qu'ils aient été informés ou non du début du traitement par l'hôpital ( $p = 0.66$ ).
- Le fait qu'ils étaient ou non en contact avec l'oncologue durant le suivi ( $p=0.62$ ).
- Le fait qu'ils aient eu besoin de communiquer avec l'hôpital ( $p = 1$ ).

-Le fait qu'ils étaient ou non en possession du numéro de téléphone du service ( $p = 0.38$ )

-Le fait qu'ils étaient en possession ou non d'un livret d'information ( $p = 0.25$ )

-le fait qu'ils trouvaient ou non la collaboration satisfaisante ( $p = 0.67$ )

De plus, aucune association significative n'a été retrouvée entre le niveau de connaissance des MG à propos des traitements et de la maladie et :

-le fait que les patients consultaient pour des motifs en lien avec le cancer et les traitements ( $p = 0.69$ )

-le fait que les patients consultaient devant un EI ( $p = 0.27$ ).

- le sentiment d'implication des MG dans le protocole de soins ( $p = 0.08$ ).

Enfin, aucun lien statistique significatif n'a été retrouvé entre la satisfaction des MG lors de la prise en charge des EI de leur patient et :

-Leur niveau d'implication dans le protocole de soins du patients ( $p = 0.06$ )

-Leur niveau de connaissance vis-à-vis des potentielles complications du traitements ( $p = 0.07$ )

-Leur satisfaction ou non vis-à-vis de la collaboration avec l'hôpital ( $p = 0.59$ )

Le fait que les patients continuaient d'aller voir leur MG était indépendant du type de traitement administré (immunothérapie ou TC) ( $p = 0.51$ ).

## II) Les patients :

### ➤ Caractéristiques des patients :

| <b>CARACTERISTIQUES DE L'ECHANTILLON DE PATIENTS : (n=62) (Tableau 11)</b> |                               |                      |
|--|-------------------------------|----------------------|
|  | <i>Nombre de patients (n)</i> | <i>Pourcentage %</i> |
| <b>Sexe</b>  |                               |                      |
| Homme  | n=37                          | 59,70%               |
| Femme  | n=25                          | 40,30%               |
| <b>Traitement(s) reçu(s)</b>   |                               |                      |
| Immunothérapie   | n=36                          | 58,10%               |
| Thérapie ciblée  | n=17                          | 27,40%               |
| Les deux   | n=9                           | 14,50%               |
| <b>Nombre d'année(s) de la relation médecin-patient</b>                    |                               |                      |
| < 5 ans  | n=22                          | 35,50%               |
| 5-10 ans   | n=20                          | 32,30%               |
| 10-20 ans  | n=10                          | 16,10%               |
| > 20 ans   | n=10                          | 16,10%               |
| <b>Date du début de la maladie, en année(s)</b>                            |                               |                      |
| < 1 ans  | n=0                           | 0%                   |
| 1-5 ans  | n=38                          | 61,30%               |
| 5-10 ans   | n=15                          | 24,20%               |
| > 10 ans   | n=9                           | 14,50%               |
| Age médian (en années) ; (min ; max) 60,5 ans (25 ans ; 85 ans)            |                               |                      |

Parmi les 62 patients inclus, 37 étaient des hommes et 25 femmes. L'âge médian était de 60.5 ans (25 - 85). Plus de la moitié des patients avaient reçu une immunothérapie, 27.4 % une thérapie ciblée et moins de 15 % avaient été traités successivement par une immunothérapie et une thérapie ciblée ou inversement (Tableau 11). Plus de la moitié des patients étaient suivis par leur MG depuis moins de 10 ans. Pour environ 60 % des patients, leur maladie s'était déclarée entre 1 et 5 ans. Pour les autres patients, elle avait été diagnostiquée depuis plus longtemps.

➤ **Communication entre les MG et hôpital :**

La quasi-totalité des patients avait informé leur MG qu'ils suivaient ce type de traitement. Même si 82 % des patients déclaraient avoir fourni une information écrite éditée par le service d'oncodermatologie, plus de la moitié pensaient qu'il serait bénéfique d'en apporter davantage (Tableau 12). Durant le suivi, environ 70 % des patients ressentaient que leur MG n'était pas ou très peu en contact avec le service hospitalier. A l'inverse, selon 8 % des patients le contact était très fréquent entre le MG et l'hôpital. Une grande majorité des patients n'ont pas trouvé que l'hôpital insistait sur le rôle du MG. L'évaluation de la communication entre les MG et le service hospitalier est répartie de façon équilibrée entre les patients satisfaits ou insatisfaits.

| <b>LA COMMUNICATION ENTRE L'HOPITAL ET LES MG (Tableau 12)</b>   |                        |                 |
|--|------------------------|-----------------|
|  | Nombre de patients (n) | Pourcentage (%) |
| Vous avez informé votre généraliste (MG) que vous suiviez ce traitement  |                        |                 |
| Oui  | n=59                   | 95,20%          |
| Non  | n=3                    | 4,80%           |
| Vous avez transmis une information écrite en provenance de l'hôpital à votre généraliste à propos des traitements    |                        |                 |
| Oui  | n=51                   | 82,30%          |
| Non  | n=11                   | 17,70%          |
| Vous pensez qu'il serait bénéfique de fournir davantage d'information au MG à propos des traitements                 |                        |                 |
| Oui  | n=36                   | 58,10%          |
| Non  | n=26                   | 41,90%          |
| Votre MG était en contact avec le service hospitalier<br>( 1 : jamais ; 5 : très souvent)                            |                        |                 |
| Un   | n=30                   | 48,40%          |
| Deux   | n=12                   | 19,40%          |
| Trois  | n=8                    | 12,90%          |
| Quatre   | n=7                    | 11,30%          |
| Cinq   | n=5                    | 8,10%           |
| La communication entre MG et l'hôpital est satisfaisante<br>(1 : pas du tout satisfaisante ; 5 : très satisfaisante) |                        |                 |
| Un   | n=16                   | 25,80%          |
| Deux   | n=11                   | 17,70%          |
| Trois  | n=12                   | 19,40%          |
| Quatre   | n=10                   | 16,10%          |
| Cinq   | n=13                   | 21%             |
| Le service hospitalier insistait sur le rôle du MG   |                        |                 |
| Oui  | n=12                   | 19,40%          |
| Non  | n=50                   | 80,60%          |

➤ **Rôle attribué au MG durant le suivi et traitements :**

Le MG n'était pas le correspondant vers lequel se tournait les patients en priorité pour des questions liées à la maladie ou au traitement (Tableau 13). Seul 21 % des patients contactaient leur MG. Parmi ces patients, ils se référaient au MG car ils estimaient que le MG était : le premier contact dans le système de soins (61.5 %), la personne qui connaissait le mieux les patient (61.5%), plus disponible et accessible (53.8 %), qu'ils avaient plus confiance en leur MG (23.1 %) ou que le service hospitalier était difficile à contacter (15.4 %). Les patients qui ne contactaient pas leur MG l'ont justifié par la plus grande confiance accordée aux spécialistes (59.2 % des cas). Environ un tiers des patients qui ne consultaient pas leur MG pensaient que ce n'était pas du ressort du MG. Le manque de connaissance du MG était aussi mis en avant pour 30.6 % des patients.

L'évaluation des patients concernant l'implication de leur MG était répartie équitablement entre ceux qui trouvaient leur MG très impliqué, impliqué, moyennement impliqué, peu impliqué et très peu impliqué mais la plupart étaient favorable à une accentuation du rôle du MG pendant le suivi. Enfin, moins de 20 % des patients ont évalué la capacité de leur MG à répondre à leurs questions à propos du traitement comme étant bonne ou totale.

| <b>LE MEDECIN GENERALISTE PENDANT LE SUIVI (Tableau 13)</b>  |                               |                        |
|--|-------------------------------|------------------------|
|  | <i>Nombre de patients (n)</i> | <i>Pourcentage (%)</i> |
| Pour des questions liées à la maladie ou au traitement vous contactiez votre MG ( <i>n=62</i> )                    |                               |                        |
| Oui  | n=13                          | 21%                    |
| Non  | n=49                          | 79%                    |
| Si oui, la ou les raison(s) : ( <i>n=13</i> )  |                               |                        |
| MG premier contact dans le système de soins  | n=8                           | 61,50%                 |
| Le MG est la personne qui vous connaît le mieux  | n=8                           | 61,50%                 |
| MG plus accessible et disponible   | n=7                           | 53,80%                 |
| Plus grande confiance en votre MG  | n=3                           | 23,10%                 |
| Service hospitalier difficile à contacter  | n=2                           | 15,40%                 |
| Si non, la ou les raison(s) : ( <i>n=49</i> )  |                               |                        |
| Plus de confiance envers les spécialistes  | n=29                          | 59,20%                 |
| Pas le rôle du MG de prendre en charge la maladie et les conséquences du traitement                                | n=17                          | 34,70%                 |
| Manque de connaissance du MG par rapport au spécialiste  | n=15                          | 30,60%                 |
| Autre  | n=7                           | 14,30%                 |
| MG en mesure de répondre aux questions concernant le traitement (1 : pas du tout ; 5 : totalement) ( <i>n=62</i> ) |                               |                        |
| Un   | n=15                          | 24,20%                 |
| Deux   | n=17                          | 27,40%                 |
| Trois  | n=19                          | 30,60%                 |
| Quatre   | n=49                          | 6,50%                  |
| Cinq   | n=7                           | 11,30%                 |
| MG impliqué durant le suivi de votre maladie (1 : pas du tout ; 5 : totalement) ( <i>n=62</i> )                    |                               |                        |
| Un   | n=10                          | 16,10%                 |
| Deux   | n=14                          | 22,60%                 |
| Trois  | n=15                          | 24,20%                 |
| Quatre   | n=13                          | 21%                    |
| Cinq   | n=10                          | 16,10%                 |
| MG a organisé un suivi plus rapproché ( <i>n=62</i> )  |                               |                        |
| Oui  | n=11                          | 17,70%                 |
| Non  | n=51                          | 82,30%                 |
| Patients en faveur d'une accentuation du rôle du MG durant leur maladie ( <i>n=62</i> )                            |                               |                        |
| Oui  | n=48                          | 77,4%                  |
| Non  | n=14                          | 22,6%                  |

➤ **Les effets indésirables :**

Un peu plus de la moitié des patients ont été sensibilisés par leur MG à la nécessité de consulter en cas de nouveau symptôme (Tableau 14). Un peu moins de 75 % des patients ont dit avoir eu des EI relatifs aux traitements. Deux tiers d'entre eux l'ont signalé à leur MG. D'après les patients, environ la moitié des MG ont essayé de les prendre en charge. Les patients étaient en grande partie satisfaits de la prise en charge des EI par leur MG. 71.4 % des patients ont affirmé que leur MG avait été en mesure de les prendre en charge. Environ la moitié des patients (43.5 %) ont présenté des EI qu'ils ont considéré comme graves. Une interruption des traitements a été nécessaire pour plus de 59.3 % des patients. Dans cette situation, la décision d'interruption de traitement n'a jamais été prise par le MG.

Concernant les interactions médicamenteuses, peu de patients (11.3 %) y ont été confrontés. Cependant, d'après les patients (62.9%), les MG ne semblaient pas informés des interactions engendrées par ces traitements. Parallèlement à cela, 66.1% des patients estimaient que leur MG n'était pas en mesure de les prévenir ou prendre en charge.



| <b>EFFETS SECONDAIRES ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES : (Tableau 14)</b>                                     |                               |                        |
|--|-------------------------------|------------------------|
|  | <i>Nombre de patients (n)</i> | <i>Pourcentage (%)</i> |
| Votre MG vous sensibiliser sur l'importance de consulter devant l'apparition de tout nouveau symptôme (n=62) |                               |                        |
| Oui  | n=35                          | 56,50%                 |
| Non  | n=27                          | 43,50%                 |
| Vous avez eu des effets secondaires (n=62)   |                               |                        |
| Oui  | n=46                          | 74,20%                 |
| Non  | n=16                          | 25,80%                 |
| Vous l'avez signalé à votre MG (n=46)  |                               |                        |
| Oui  | n=32                          | 69,60%                 |
| Non  | n=14                          | 30,40%                 |
| Si oui, votre MG a essayé de les prendre en charge (n=32)  |                               |                        |
| Oui  | n=15                          | 46,90%                 |
| Non  | n=17                          | 53,10%                 |
| Selon vous, il a été en mesure de les prendre en charge (n=14)   |                               |                        |
| Oui  | n=10                          | 71,40%                 |
| Non  | n=4                           | 28,60%                 |
| Vous avez eu des effets secondaires graves (n=62)  |                               |                        |
| Oui  | n=27                          | 43,50%                 |
| Non  | n=35                          | 56,50%                 |
| Si oui, vous avez dû interrompre votre traitement (n=27)   |                               |                        |
| Oui  | n=16                          | 59,30%                 |
| Non  | n=11                          | 40,70%                 |
| Le MG a pris une décision vis-à-vis de votre traitement (arrêt, réduction de dose) (n=16)                    |                               |                        |
| Oui  | n=0                           | 0%                     |
| Non  | n=16                          | 100%                   |
| Vous avez eu des interactions médicamenteuses (n=62)   |                               |                        |
| Oui  | n=7                           | 11,30%                 |
| Non  | n=55                          | 88,70%                 |
| Le MG semblait informé des interactions médicamenteuses (n=62)   |                               |                        |
| Oui  | n=23                          | 37,10%                 |
| Non  | n=39                          | 62,90%                 |
| Le MG était en mesure de les prévenir et/ou prendre en charge (n=62)   |                               |                        |
| Oui  | n=21                          | 33,90%                 |
| Non  | n=41                          | 66,10%                 |

➤ **Analyses statistiques entre les variables :**

Il existait un lien significatif entre le fait que l'hôpital insistait sur le rôle du MG et le fait que les patients consultaient leur MG pour des questions en lien avec le traitement ou la maladie ( $p = 0.001$  ;  $OR=10.26$ ).

En revanche, la capacité des MG à répondre aux différentes questions des patients à propos de leur maladie et leur traitement était indépendante du fait que :

- Le patient avait transmis au MG une information écrite au sujet des traitements
- Les MG étaient en contact avec le service hospitalier d'après les patients
- Les patient étaient satisfaits de la communication entre le MG et l'hôpital

De plus, avoir transmis un support d'information au MG n'était statistiquement pas associé au fait que le MG essayait de prendre en charge l'effet secondaire ( $p = 1$ ).

Il n'y avait pas de différence significative entre patients sous immunothérapie ( $n=36$ ) et patients sous TC ( $n=17$ ) concernant :

- Les MG sensibilisaient ou non sur l'importance de consulter devant tout nouveau symptôme ( $p = 0.56$ ).
- Le MG était en mesure de prendre en charge les EI ( $p = 0.51$ ).

En revanche, les patients sous immunothérapie considéraient meilleure la capacité des MG à répondre à leurs questions que les patients sous TC ( $p = 0.01$ ).

## DISCUSSION

Notre étude examine la place du MG dans le système de soin des patients suivis en oncodermatologie pour un mélanome avancé sous immunothérapie ou thérapie ciblée.

Nous mettons tout d'abord en évidence que les patients ne se tournent pas en priorité vers leur MG pour tout ce qui se rapporte à leur maladie et aux traitements. Même si 78 % des MG affirmaient toujours suivre ces patients, seulement 43 % des MG disaient les avoir pris en charge pour des motifs liés au cancer. Parallèlement à cela, seulement 21 % des patients ont déclaré s'adresser à leur MG pour des questions relatives au cancer, notamment du fait de la proximité établie avec le MG et de sa disponibilité. La large proportion de patients qui ne s'adressaient pas au MG pour des questions relatives au cancer expliquaient qu'ils avaient une plus grande confiance envers leur spécialiste, qu'ils pensaient que cela n'était pas du ressort du MG, ou que le MG manquait de connaissances à ce sujet.

Cependant, les patients consultaient davantage leur MG si l'hôpital avait insisté auprès d'eux sur le rôle du MG dans le suivi. Cela est concordant avec les données de la littérature (56). Or, cela n'était fait que dans 20 % des cas. Nous montrons donc que l'hôpital a un rôle à jouer pour maintenir le lien MG-patient, et pour rassurer le patient sur la confiance qu'il peut avoir envers son MG. A l'heure où les services hospitaliers, souvent en manque de personnel médical et paramédical, doivent être désengorgés, nous mettons en évidence que les médecins hospitaliers pourraient favoriser le suivi du patient par son MG en les rassurant sur leurs compétences et sur la possibilité d'une étroite collaboration.

Nous montrons également que quel que soit leur lieu d'exercice, les MG se sentaient peu impliqués et estimaient avoir peu de relation avec l'hôpital. Une très grande majorité des MG étaient favorables à une plus grande collaboration avec l'hôpital, surtout par la transmission de fiche d'information, l'amélioration de la communication et la participation à des formations. Un effort important est à faire sur ces points, d'autant plus que la majorité des patients inclus dans notre étude souhaitent une accentuation du rôle du MG.

Notre étude ne précise pas les domaines pour lesquels les patients souhaitent davantage d'implication du MG. Les données de la littérature divergent sur ce point.

En effet, plusieurs études canadiennes (46,66), européennes (55,61,67) et australiennes (68), rapportent que les patients suivis pour différents cancers souhaitent que le MG ait surtout un rôle de soutien psychologique, d'accompagnement, de conseil et d'informations sur la maladie et les traitements, pour eux et leur entourage, ou bien pour faciliter le lien avec l'hôpital (46,55,62,66–68). D'autres études suggèrent en revanche que les patients attendent avant tout une prise en charge médicale holistique (47,50) ou au moins des effets secondaires (67) par leur MG. Il y a en revanche peu de données sur le degré d'implication souhaité par les MG, et les domaines dans lesquels ils souhaitent favoriser le lien patient-MG.

Notre étude souligne que les MG ont le sentiment de mal connaître les nouveaux traitements oncologiques et leur gestion au quotidien, y compris lorsque le patient remettait une fiche d'information fournie par l'hôpital. Rappelons que dans le service d'oncodermatologie de la Timone, les patients reçoivent lors de l'initiation du traitement une fiche format A4 qui résume le principe du traitement et les principaux EI. Il leur est demandé de remettre cette fiche à leur MG. Notre étude met ainsi en avant un problème dans la communication entre l'hôpital et le MG : alors qu'uniquement 17% des MG ont déclaré avoir reçu une information écrite, 80 % des patients disaient avoir transmis la fiche d'information remise par le médecin hospitalier à destination du MG. Cela suggère que :

- Certaines fiches ne sont pas transmises par le patient au MG
- Ou, que certaines fiches ne sont pas lues
- Ou, que les fiches ne sont pas considérées comme suffisamment utiles et complètes pour pouvoir répondre aux questions des patients et prendre en charge leurs EI.

Il faudrait donc que des guides complets de gestion du traitement soient directement transmis au MG, et non transmis par l'intermédiaire du patient. Cela permettrait de rassurer MG et patients, et de sécuriser les prises d'initiatives du MG pour la prise en charge des effets indésirables. Une étude souligne en effet que les patients sont plus enclins à consulter leur MG si la communication entre les acteurs de soins primaires et secondaire est perceptible (69). Dans notre étude, les patients qui ont consulté pour des EI étaient majoritairement satisfaits de la prise en charge de leur MG. Il serait tout de même intéressant de préciser la sévérité des EI pour lesquels la prise en charge a été jugée satisfaisante, et si cette prise en charge était en accord avec les référentiels.

Plusieurs études montrent qu'une plus grande implication des MG est souhaitée par les patients atteints de différents cancers (56,60,64,68). Une étude confirme que la majorité des MG qui suivent des patients atteints de cancer rapportent qu'un meilleur transfert d'informations entre médecin spécialiste et MG permettrait une meilleure implication du MG dans le suivi (51). Dans cette étude, l'implication des MG était corrélée à la satisfaction des patients pendant leur période de traitement oncologique. Un essai contrôlé randomisé danois (60) a montré que plus le MG était impliqué précocement par les spécialistes une fois le diagnostic de cancer posé, plus le contact était continu entre le MG et le patient, et meilleure l'implication du MG était par la suite. Enfin, des études suggèrent que les patients atteints de cancer sont réticents à consulter leur MG car ils estiment qu'ils manquent de connaissances (50,59,69). Ces données sont concordantes avec notre étude. Cela montre donc qu'un gros travail reste à faire pour réhabiliter les MG aux yeux de leurs patients concernant leur capacité à prendre en charge les problématiques associées au cancer.

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude monocentrique, qui ne s'intéresse qu'aux patients suivis pour un mélanome avancé. Il peut y avoir un effet centre-dépendant entraînant un biais de sélection. L'autre biais de sélection majeur est que les MG qui ont accepté de participer à l'étude pouvaient être soit ceux qui se sentaient les plus impliqués dans la prise en charge de leur patient, soit ceux qui se sentaient les plus délaissés par l'hôpital.

Cette étude étant rétrospective, il peut exister un biais de mémorisation notamment concernant les MG dont les patients sont décédés depuis plusieurs années.

Par ailleurs, notre étude souffre du faible échantillon de MG ayant accepté de participer. Les MG sont de plus en plus sollicités pour répondre à des questionnaires de thèse, or leur charge de travail et leur charge administrative augmente, ce qui leur laisse peu de temps pour répondre à toutes les sollicitations de travaux de recherche.

## CONCLUSION

Notre étude montre que les patients pris en charge pour un mélanome avancé sous immunothérapie et/ou thérapie ciblée se réfèrent rarement à leurs MG pour des problématiques en lien avec leur maladie ou leur traitement.

En revanche, nous montrons qu'il existe un réel souhait, partagé à la fois par les patients et les MG, de renforcer ce lien pour une prise en charge optimale des complications de la maladie ou des thérapeutiques. Certes les patients ont davantage confiance en leur spécialiste quand il s'agit de leur mélanome, mais la possibilité de pouvoir en discuter avec leur MG les rassure. En effet, le MG reste un médecin de proximité, à la fois géographique et relationnelle, avec le patient et sa famille.

Notre étude suggère que pour cela, l'hôpital a un rôle à jouer. Les MG sont en demande d'informations non seulement sur la prise en charge oncologique spécifique de leur patient, mais surtout sur les nouveaux traitements et la gestion des effets secondaires en général car ils estiment leurs connaissances dans ce domaine comme étant mauvaises. Ils souhaitent principalement recevoir des guides d'information et avoir un accès téléphonique plus facile avec l'hôpital. Ainsi, le transfert d'information leur permettrait d'augmenter leur confiance en eux pour la gestion des effets indésirables, et de sécuriser les prises d'initiatives. Ceci est d'autant plus important que les immunothérapies seront très probablement administrées en sous-cutané à domicile dans les prochaines années, et que les services hospitaliers, souvent en sous-effectif médical et paramédical, doivent être désengorgés.

Des études ultérieures sont nécessaires pour mieux définir la place du MG dans le parcours de soins et le suivi de patients sous immunothérapie et thérapie ciblée. Il faut en effet préciser les domaines dans lesquels les médecins spécialistes et les patients seraient favorables à davantage d'implication de la part du MG. Ces études seraient bien entendu extrapolables à d'autres cancers que le mélanome.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Rapport - Volume 1 - Tumeurs solides - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - juillet 2019 - Ref : RATSINCENAT19 [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019>
2. Panorama des cancers en France - Edition 2021 - Ref : PANOKFR2021 [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2021>
3. Mélanome cutané | Cancer et environnement [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/340-Melanome-cutane.ce.aspx#Epid%C3%A9miologie>
4. Lorentzen HF, Weismann K. [Dermatoscopic diagnosis of cutaneous malignant melanoma. Secondary prophylaxis]. *Ugeskr Laeger*. 5 juin 2000;162(23):3312-6.
5. Guillot B, Dalac S, Denis MG, Dupuy A, Emile J-F, De La Fouchardière A, et al. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stades I à III. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 oct 2016;143(10):629-52.
6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):711-23.
7. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*. 22 janv 2015;372(4):320-30.
8. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. avr 2015;16(4):375-84.
9. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2521-32.
10. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 24 sept 2015;373(13):1270-1.
11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, 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.
12. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 9 nov 2017;377(19):1824-35.
13. Comont T, Belliere J, Sibaud V, Alric L, Meyer N, Mazières J, et al. [Immune-related adverse events after immune checkpoints inhibitors in 2019: An update]. *Rev Med Interne*. janv 2020;41(1):37-45.

14. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1 déc 2018;4(12):1721-8.
15. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
16. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juin 2018;36(17):1714-68.
17. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* avr 2016;27(4):559-74.
18. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mars 2017;35(7):785-92.
19. Menzies AM, Long GV. Dabrafenib and trametinib, alone and in combination for BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 avr 2014;20(8):2035-43.
20. | tafinlar Agence européenne des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar>
21. | de Zelboraf Agence européenne des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zelboraf>
22. | Braftovi Agence européenne des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi>
23. | mekiniste Agence européenne des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mekinist>
24. | cotellique Agence européenne des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cotellic>
25. | Mektovi Agence européenne des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mektovi>
26. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 28 juill 2012;380(9839):358-65.
27. 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):2507-16.
28. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 12 juill 2012;367(2):107-14.
29. Gazzé G. Combination therapy for metastatic melanoma: a pharmacist's role, drug interactions & complementary alternative therapies. *Melanoma Manag [Internet].* 19 juin 2018 [cité 26 nov 2020];5(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240885/>



30. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 1 août 2015;386(9992):444-51.
31. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 13 nov 2014;371(20):1867-76.
32. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandala M, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. févr 2020;126:33-44.
33. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, Hassel JC, Heller-Schenck D, Leipe J, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open* [Internet]. 23 mai 2019 [cité 26 nov 2020];4(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6555610/>
34. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 juill 2017;28(7):1631-9.
35. Long GV, Eroglu Z, Infante J, Patel S, Daud A, Johnson DB, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2018;36(7):667-73.
36. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 9 nov 2017;377(19):1813-23.
37. Daud A, Tsai K. Management of Treatment-Related Adverse Events with Agents Targeting the MAPK Pathway in Patients with Metastatic Melanoma. *The Oncologist*. 2017;22(7):823-33.
38. Le Plan cancer 2003-2007 - Les Plans cancer [Internet]. [cité 13 août 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-2003-2007>
39. UNICANCER - Carte des instituts et centres de lutte contre le cancer : Unicancer en France [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/le-reseau-des-centres-de-lutte-contre-le-cancer>
40. P G, E S, F S, ILE-DE-FRANCE C, GRAMAIN P. LEs cancéropôles : mobiliser et rassembler les acteurs de la recherche en cancérologie. *Actual Doss En Santé Publique*. déc 2012;(n° 81):5-7.
41. Bernat É. COORDINATION ET RÉDACTION DU RAPPORT. :74.
42. Iv A. AXE III : DÉVELOPPER L'EXPERTISE ET L'EXPÉRIMENTATION DE PROJETS COMMUNS. :26.
43. Organisation des soins en cancérologie - Ref : RECOMGOSK16 [Internet]. [cité 13 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Organisation-des-soins-en-cancerologie>

44. Les autorisations de traitement du cancer - Traitements du cancer : les établissements autorisés [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Traitements-du-cancer-les-etablissements-autorises/Les-autorisations-de-traitement-du-cancer>
45. Les Plans cancer - Stratégie de lutte contre les cancers en France [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer>
46. Sisler JJ, Brown JB, Stewart M. Family physicians' roles in cancer care. :8.
47. Laporte C, Vaure J, Bottet A, Eschalier B, Raineau C, Pezet D, et al. French women's representations and experiences of the post-treatment management of breast cancer and their perception of the general practitioner's role in follow-up care: A qualitative study. *Health Expect Int J Public Particip Health Care Health Policy*. août 2017;20(4):788-96.
48. Potosky AL, Han PKJ, Rowland J, Klabunde CN, Smith T, Aziz N, et al. Differences between primary care physicians' and oncologists' knowledge, attitudes and practices regarding the care of cancer survivors. *J Gen Intern Med*. déc 2011;26(12):1403-10.
49. Blanch-Hartigan D, Forsythe LP, Alfano CM, Smith T, Nekhlyudov L, Ganz PA, et al. Provision and discussion of survivorship care plans among cancer survivors: results of a nationally representative survey of oncologists and primary care physicians. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2014;32(15):1578-85.
50. Schütze H, Chin M, Weller D, Harris MF. Patient, general practitioner and oncologist views regarding long-term cancer shared care. *Fam Pract*. 23 mai 2018;35(3):323-9.
51. Lawrence RA, McLoone JK, Wakefield CE, Cohn RJ. Primary Care Physicians' Perspectives of Their Role in Cancer Care: A Systematic Review. *J Gen Intern Med*. oct 2016;31(10):1222-36.
52. Dossett LA, Hudson JN, Morris AM, Lee MC, Roetzheim RG, Feters MD, et al. The primary care provider (PCP)-cancer specialist relationship: A systematic review and mixed-methods meta-synthesis. *CA Cancer J Clin*. mars 2017;67(2):156-69.
53. Le Plan cancer 2009-2013 - Les Plans cancer [Internet]. [cité 16 août 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-2009-2013>
54. Le Plan cancer 2014-2019 - Les Plans cancer [Internet]. [cité 17 août 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>
55. De Cock L, Kieffer A, Kurtz J-E, Joly F, Weber B. [Expectations of patients with ovarian cancer. Results of the European investigation EXPRESSION III in French patients from GINECO group]. *Bull Cancer (Paris)*. mars 2015;102(3):217-25.
56. Druel V, Gimenez L, Paricaud K, Delord J-P, Grosclaude P, Boussier N, et al. Improving communication between the general practitioner and the oncologist: a key role in coordinating care for patients suffering from cancer. *BMC Cancer*. 1 juin 2020;20(1):495.
57. Nielsen JD. 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*. 1 août 2003;12(4):263-72.

58. Perfors IAA, May AM, Boeijen JA, de Wit NJ, van der Wall E, Helsper CW. Involving the general practitioner during curative cancer treatment: a systematic review of health care interventions. *BMJ Open*. 14 avr 2019;9(4):e026383.
59. Hudson SV, Miller SM, Hemler J, Ferrante JM, Lyle J, Oeffinger KC, et al. Adult Cancer Survivors Discuss Follow-up in Primary Care: 'Not What I Want, But Maybe What I Need'. *Ann Fam Med*. sept 2012;10(5):418-27.
60. Bergholdt SH, Hansen DG, Larsen PV, Kragstrup J, Søndergaard J. A randomised controlled trial to improve the role of the general practitioner in cancer rehabilitation: effect on patients' satisfaction with their general practitioners. *BMJ Open* [Internet]. 3 juill 2013 [cité 11 févr 2021];3(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3703581/>
61. David M. Thèse soutenue à Rennes 1 le 23 mai 2016. :169.
62. Aubin M, Vézina L, Verreault R, Fillion L, Hudon E, Lehmann F, et al. Patient, primary care physician and specialist expectations of primary care physician involvement in cancer care. *J Gen Intern Med*. janv 2012;27(1):8-15.
63. O'Toole E, Step MM, Engelhardt K, Lewis S, Rose JH. The role of primary care physicians in advanced cancer care: perspectives of older patients and their oncologists. *J Am Geriatr Soc*. nov 2009;57 Suppl 2:S265-268.
64. Cheung WY, Neville BA, Cameron DB, Cook EF, Earle CC. Comparisons of patient and physician expectations for cancer survivorship care. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2009;27(15):2489-95.
65. Klabunde CN, Han PKJ, Earle CC, Smith T, Ayanian JZ, Lee R, et al. Physician Roles in the Cancer-Related Follow-Up Care of Cancer Survivors. *Fam Med*. 2013;45(7):463-74.
66. Sada YH, Street RL, Singh H, Shada RE, Naik AD. Primary care and communication in shared cancer care: a qualitative study. *Am J Manag Care*. avr 2011;17(4):259-65.
67. Oskay-Özcelik G, Alavi S, Richter R, Keller M, Chekerov R, Cecere SC, et al. Expression III: patients' expectations and preferences regarding physician-patient relationship and clinical management-results of the international NOGGO/ENGOT-ov4-GCIG study in 1830 ovarian cancer patients from European countries. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 avr 2018;29(4):910-6.
68. Halkett GKB, Jiwa M, Lobb EA. Patients' perspectives on the role of their general practitioner after receiving an advanced cancer diagnosis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. sept 2015;24(5):662-72.
69. Høeg BL, Bidstrup PE, Karlsen RV, Friberg AS, Albieri V, Dalton SO, et al. Follow-up strategies following completion of primary cancer treatment in adult cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 21 nov 2019 [cité 10 févr 2021];2019(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6870787/>

## ANNEXES

### ❖ [Annexe 1 : Questionnaire médecins généralistes](#)

#### DESCRIPTION :

|   |          |           |
|---|----------|-----------|
| 1) Vous êtes :                            | Un homme | Une femme |
| 2) Quel est votre âge ?                   |          |           |
| 3) Dans quel environnement exercez-vous ? | Rural    | Urbain    |

#### RELATION AVEC LE PATIENT :

|   |   |     |
|---|---|-----|
| 4) Saviez-vous que votre patient suivait un traitement ?    | Oui   | Non |
| 5) Durant son suivi, le patient vous consultait-il ?        | Oui   | Non |
| 6) Quel(s) était(ent) le(s) motif(s) de consultation ?      | - La maladie<br>- Le traitement et ses conséquences<br>- Demande d'information<br>- Autre(s) motif(s) de consultation |     |
| 7) Organisez-vous un suivi plus rapproché ?                 | Oui   | Non |
| 8) Consacrez-vous plus de temps lors de ces consultations ? | Oui   | Non |

#### CONCERNANT LE LIEN AVEC L'HOPITAL :

|  |  |   |   |           |   |
|--|--|---|---|-----------|---|
| 9) De manière générale, vous sentez-vous impliqué dans le protocole de soins du patient ?<br>(1 : Pas du tout impliqué, 5 : très impliqué) | 1  | 2 | 3 | 4         | 5 |
| 10) Avez-vous été prévenu du début du traitement par l'hôpital ?   | Oui  |   |   | Non       |   |
| 11) Avez-vous été impliqués dans le choix des traitements ?  | Oui  |   |   | Non       |   |
| 12) Etiez-vous en lien avec l'oncologue référent ou le service ?   | Oui  |   |   | Non       |   |
| 13) Avez-vous eu à communiquer avec eux ?  | Oui  |   |   | Non       |   |
| 14) Si oui : A-t-il été facile de les joindre ?  | Oui  |   |   | Non       |   |
| 15) Aviez-vous un numéro de téléphone du service qui suivait le patient ?  | Oui  |   |   | Non       |   |
| 16) Vous a-t-on délivré un livret d'information sur les traitements ?  | Oui  |   |   | Non       |   |
| 17) Si oui : Qui vous l'a transmis ?   | Le patient   |   |   | L'hôpital |   |
| 18) Si oui : Sur quoi portait-il ?   | -Plan de soins<br>-Potentielles toxicités<br>-Potentielles interactions<br>-Gestion des effets secondaires   |   |   |           |   |
| 19) Jugez-vous la collaboration avec l'hôpital satisfaisante ?   | Oui  |   |   | Non       |   |
| 20) Seriez-vous favorable à une plus grande collaboration avec les spécialistes ?  | Oui  |   |   | Non       |   |
| 21) Si oui : De quelle(s) manière(s) ?   | -Fiche d'information<br>-Participation à des formations<br>-Participation à un plan de soins individualisés en présence du spécialiste et du patient<br>-Une meilleure communication |   |   |           |   |

**CONCERNANT LES TRAITEMENTS :**

|   |   |   |   |     |   |
|---|---|---|---|-----|---|
| 22) De manière générale comment jugez-vous vos connaissances concernant ces traitements ?<br>(1 : très mauvaises, 5 : très bonnes)                              | 1   | 2 | 3 | 4   | 5 |
| 23) Connaissez-vous le mode d'action de ces traitements ?   | Oui                                       |   |   | Non |   |
| 24) Connaissez-vous un référentiel d'information à propos de ces traitements ?  | Oui                                       |   |   | Non |   |
| 25) Comment jugez-vous vos connaissances concernant les potentielles complications de ces traitements ?<br>(1 : très mauvaises, 5 : très bonnes)                | 1   | 2 | 3 | 4   | 5 |
| 26) Comment jugez-vous vos connaissances concernant les potentielles interactions médicamenteuses de ces traitements ?<br>(1 : très mauvaises, 5 : très bonnes) | 1   | 2 | 3 | 4   | 5 |
| 27) Selon vous ces traitements anticancéreux nécessitent-ils une contraception particulière ?   | Oui                                       |   |   | Non |   |
| 28) Selon vous est-il possible de réaliser le vaccin contre la grippe ?   | Oui                                       |   |   | Non |   |
| 29) Selon vous est-il possible de réaliser le vaccin contre le pneumocoque ?  | Oui                                       |   |   | Non |   |
| 30) Selon vous est-il possible de réaliser le vaccin contre le DTP ?  | Oui                                       |   |   | Non |   |
| 31) Selon vous est-il possible de réaliser une chirurgie alors que le patient suit ce traitement ?  | Oui                                       |   |   | Non |   |
| 32) Selon vous est-il possible d'entreprendre une corticothérapie par voies générales durant le traitement ?  | -Oui, uniquement pour l'immunothérapie    |   |   |     |   |
|   | -Oui, uniquement pour la thérapie ciblées |   |   |     |   |
|   | -Oui, pour les deux traitements           |   |   |     |   |
|   | -Non, pour les deux traitements           |   |   |     |   |
|   | -Je ne sais pas                           |   |   |     |   |
| 33) Pensez-vous qu'il soit possible d'adapter la posologie en cas d'effets secondaires du traitement ?  | -Oui, uniquement pour l'immunothérapie    |   |   |     |   |
|   | -Oui, uniquement pour la thérapie ciblées |   |   |     |   |
|   | -Oui, pour les deux traitements           |   |   |     |   |
|   | -Non, pour les deux traitements           |   |   |     |   |
|   | -Je ne sais pas                           |   |   |     |   |
| 34) Pensez-vous qu'il soit possible d'espacer les prises des traitements en cas d'effets secondaires du traitement ?  | -Oui, uniquement pour l'immunothérapie    |   |   |     |   |
|   | -Oui, uniquement pour la thérapie ciblées |   |   |     |   |
|   | -Oui, pour les deux traitements           |   |   |     |   |
|   | -Non, pour les deux traitements           |   |   |     |   |
|   | -Je ne sais pas                           |   |   |     |   |
| 35) Pensez-vous qu'il soit possible de suspendre le traitement en cas d'effets secondaires du traitement ?  | Oui                                       |   |   | Non |   |
| 36) Pensez-vous que certains effets secondaires peuvent être uniquement pris en charge par un traitement symptomatique ?  | Oui                                       |   |   | Non |   |
| 37) Pensez-vous que des traitements immunosuppresseurs ont une place dans la prise en charge des effets secondaires sous immunothérapie ?                       | Oui                                       |   |   | Non |   |
| 38) Insistiez-vous auprès du patient sur l'intérêt d'une prise en charge précoce d'un effet secondaire ?  | Oui                                       |   |   | Non |   |
| 39) Recherchez-vous des effets secondaires de façon systématique ?  | Oui                                       |   |   | Non |   |
| 40) Si oui : Comment ?  | Examen clinique                           |   |   |     |   |
|   | Examen(s) biologique(s)                   |   |   |     |   |
| 41) D'après vous les effets secondaires de ces traitements peuvent-ils concerner tous les organes ?   | Oui                                       |   |   | Non |   |
| 42) Le patient vous a-t-il consulté pour prendre en charge des effets secondaires ?   | Oui                                       |   |   | Non |   |

|  |   |     |
|--|---|-----|
| <b>43) Si oui, avez-vous pris en charge ces effets secondaires ?</b>   | Oui   | Non |
| <b>44) Si oui, qu'avez-vous entrepris ?</b>  | -Un traitement symptomatique                                |     |
|  | -traitement immunosuppresseur (patient sous immunothérapie) |     |
|  | -suspension du traitement                                   |     |
| <b>45) Si oui, demandiez-vous systématiquement un avis spécialisé ?</b>  | Oui   | Non |
| <b>46) Si oui, étiez-vous satisfait de votre prise en charge ?</b>   | Oui   | Non |
| <b>47) Si vous n'étiez pas satisfait de votre prise en charge, quelle en était la cause ?</b>  | -Défaut de connaissance                                     |     |
|  | -Inadapté en ambulatoire devant la sévérité                 |     |
|  | -Autre  |     |
| <b>48) Connaissez-vous une classification des effets secondaires en fonction de leur sévérité ?</b>                                  | Oui   | Non |
| <b>49) Connaissez-vous un référentiel pour vous guider dans la prise en charge des effets secondaires ?</b>                          | Oui   | Non |
| <b>50) D'après vous quels sont les trois effets secondaires les plus fréquents sous immunothérapies parmi ces propositions ?</b>     | -Myasthénie   |     |
|  | -Rash cutané  |     |
|  | -Diarrhée   |     |
|  | -Myocardite   |     |
|  | -Asthénie   |     |
| <b>51) D'après vous quels sont les trois effets secondaires les plus fréquents sous thérapies ciblées parmi ces propositions ?</b>   | -Nausée   |     |
|  | -Neutropénie  |     |
|  | -Arthralgie   |     |
|  | -Fièvre ou frisson  |     |
|  | -Pneumonie  |     |
| <b>52) D'après vous les effets secondaires peuvent-ils survenir tardivement après l'arrêt du traitement sous immunothérapies ?</b>   | Oui   | Non |
| <b>53) D'après vous les effets secondaires peuvent-ils survenir tardivement après l'arrêt du traitement sous thérapies ciblées ?</b> | Oui   | Non |

❖ Annexe 2 : Questionnaire patients :

**DESCRIPTION :**

|  |          |          |           |         |
|--|----------|----------|-----------|---------|
| 1) Vous êtes :   | Un homme |          | Une femme |         |
| 2) Quel âge avez-vous ?  |          |          |           |         |
| 3) Depuis combien d'années êtes-vous suivi(e) par votre médecin généraliste (MG) ? | <5 ans   | 5-10 ans | 10-20 ans | >20 ans |
| 4) Depuis combien de temps êtes-vous suivi(e) pour votre maladie ?                 | <1 ans   | 1-5 ans  | 5-10 ans  | >10 ans |

**COMMUNICATION HOPITAL ET VILLE :**

|  |     |   |   |     |   |
|--|-----|---|---|-----|---|
| 5) Au cours de votre traitement avez-vous informé (e) votre MG que vous suiviez un tel traitement ?                                    | Oui |   |   | Non |   |
| 6) Avez-vous transmis(e) une information écrite provenant de l'hôpital à votre MG à propos du traitement que vous suiviez ?            | Oui |   |   | Non |   |
| 7) Pensez-vous qu'il serait bénéfique de fournir davantage d'information de la part de l'hôpital à votre MG concernant ce traitement ? | Oui |   |   | Non |   |
| 8) Votre MG était-il en contact avec le service hospitalier ?<br>(1 : jamais ; 5 : très souvent)                                       | 1   | 2 | 3 | 4   | 5 |
| 9) La communication entre hôpital et votre MG était-elle satisfaisante ? (1 : pas du tout satisfaisante ; 5 très satisfaisante)        | 1   | 2 | 3 | 4   | 5 |
| 10) Le service hospitalier insistait-il sur le rôle du MG ?  | Oui |   |   | Non |   |

**TRAITEMENT ET SUIVI :**

|   |  |   |   |     |   |
|---|--|---|---|-----|---|
| 11) En général, en cas de questions à propos de votre maladie et/ou traitement vous adressez-vous à votre MG ?                                | Oui  |   |   | Non |   |
| 12) Si oui : pourquoi ?<br>(Cochez une ou plusieurs cases)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Le médecin traitant est le premier contact dans le système de soins</li> <li>- Plus grande confiance en votre médecin traitant</li> <li>- Il est plus accessible et prend plus de temps</li> <li>- Le MG est la personne qui vous connaît le mieux</li> <li>- Vous rencontrez des difficultés pour contacter service hospitalier référent</li> </ul> |   |   |     |   |
| 13) Si non : Pourquoi ?<br>(Cochez une ou plusieurs cases)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sentiment d'un manque de connaissance du MG Vs Spécialiste</li> <li>- Plus grande confiance envers le service hospitalier</li> <li>- Pas le rôle du MG de prendre en charge la maladie et les conséquences du traitement</li> <li>-Autre</li> </ul>   |   |   |     |   |
| 14) Selon vous était-il en mesure de répondre à vos questions à propos du traitement que vous suiviez ?<br>(1 : pas du tout ; 5 : totalement) | 1  | 2 | 3 | 4   | 5 |
| 15) Votre MG était-il impliqué dans le suivi de votre maladie ?<br>(0 : pas du tout ; 5 : totalement)   | 1  | 2 | 3 | 4   | 5 |
| 16) Votre MG a-t-il organisé un suivi plus rapproché ?  | Oui  |   |   | Non |   |

**EFFETS SECONDAIRES LIES AUX TRAITEMENTS :**

|   |     |     |
|---|-----|-----|
| <b>17) Votre MG vous sensibilisait-il à l'importance de consulter en cas de nouveaux symptômes ?</b>                                | Oui | Non |
| <b>18) Avez-vous eu des effets secondaires liés au traitement ?</b>   | Oui | Non |
| <b>19) Si oui : l'avez-vous signalé à votre MG ?</b>  | Oui | Non |
| <b>20) Si oui : a-t-il essayé de les prendre en charge ?</b>  | Oui | Non |
| <b>21) Si oui : selon vous a-t-il été en mesure de les prendre en charge ?</b>  | Oui | Non |
| <b>22) Avez-vous eu des effets secondaires graves liés au traitement ?</b>  | Oui | Non |
| <b>23) Si oui : Avez-vous dû interrompre votre traitement à cause d'effets secondaires trop importants ?</b>                        | Oui | Non |
| <b>24) Si oui : le MG a-t-il décidé de lui-même d'interrompre ou modifier le traitement (thérapies ciblées ou immunothérapie) ?</b> | Oui | Non |

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**

|   |     |     |
|---|-----|-----|
| <b>25) Avez-vous eu des interactions avec d'autres traitements ?</b>                                    | Oui | Non |
| <b>26) Le médecin traitant vous semblait-il informé des potentielles interactions médicamenteuses ?</b> | Oui | Non |
| <b>27) A-t-il été en mesure de les prévenir ou prendre en charge ?</b>                                  | Oui | Non |



## RÉSUMÉ EN ANGLAIS/ABSTRACT

**Introduction** : Over the last decade, the arrival of immunotherapies (IT) and targeted therapies (TT) has considerably changed the prognosis of patients with skin cancer. As these therapies are recent, they raise issues for which most general practitioners (GPs) have not been trained during their medical formation. However, several "cancer plans" have sought to enhance the role of GPs and to give them a central place in the care system for cancer patients. The objective of our work is therefore to evaluate the current place of the GP in the management of patients undergoing IT and/or TT for melanoma.

**Materials and methods** : The work was divided into two axes : the point of view of the GP, and the point of view of the patient, collected by questionnaire. The GPs included were all the GPs of patients treated by IT and/or TT in the oncodermatology department of the Timone University Hospital for advanced melanoma, between 2018 and 2020. The patients included were those alive at the time of data collection in May 2021. The questionnaires included 53 closed questions for GPs, and 24 for patients.

**Results** : Of 316 GPs contacted, 23 had returned a complete questionnaire. Almost all GPs were aware that their patient had IT or TT, but only 43% of GPs continued to consult their patient for reasons related to their cancer. While a majority of GPs was aware of the importance of early management of adverse events (AEs), only 30% of GPs saw their patient for this reason. More than half of GPs did not feel involved in the care protocol, regardless of their practice setting (urban or rural), and 80% of GPs were in favor of greater collaboration with the hospital. Only 17% of GPs reported receiving written information from the hospital about treatment. More than half of the GPs rated their knowledge about treatments as poor or very poor, and about 82% of the GPs were not aware of any repositories for information. Of 144 living patients, 62 answered (36 on IT, 17 on TT and 9 had received both). Almost all patients had informed their GP that they were undergoing such treatment, and 80% said they had transmitted the information sheet given by the hospital doctor to the GP. Patients rarely turned to their GP for questions related to the disease and treatment, due to a greater trust in specialists. In contrast, 77.4% of patients wanted a greater role for the GP during their follow-up. Patients consulted their GP more often for questions related to treatment when their specialist emphasized the role of the GP ( $p=0.001$ ).

**Discussion** : We show that patients do not primarily turn to their GP for cancer-related reasons, despite the wish shared by patients and GPs for better involvement of the GP in the care process. We also show that the hospital has a role to play in maintaining the GP-patient relationship. Indeed, hospital doctors could encourage patient follow-up by their GPs by reassuring them of their skills, and the possibility of close collaboration. Our study underlines that GPs feel they have little knowledge of the new oncology treatments and their daily management. There is a problem in the communication between the hospital and the GPs: while less than 20% of GPs reported having received written information, 80% of patients said they had received an information sheet. Complete treatment management guides should therefore be sent directly to GPs, and not through the patient, in order to reassure both GPs and patients and to secure the GP's initiative in managing AEs.

**Conclusion**: Patients and GPs want to enhance the role of the GP in their cancer care, and our study brings ways to achieve this.

**Keywords**: general practitioner, skin cancer, melanoma, immunotherapy, targeted therapy

## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.**



## RESUME :

**Introduction :** L'arrivée il y a une dizaine d'année des immunothérapies (IT) et des thérapies ciblées (TC) a considérablement révolutionné le pronostic des patients atteints de cancer cutané. Ces thérapeutiques étant récentes, elles engendrent des problématiques pour lesquelles la plupart des médecins généralistes (MG) n'ont pas été formés durant leur cursus médical. Or plusieurs « plans cancer » ont souhaité renforcer le rôle du MG et lui attribuer une place centrale dans le système de soin des patients atteints de cancer. L'objectif de notre travail est donc d'évaluer la place actuelle du MG dans la prise en charge des patients sous IT et/ou TC pour un mélanome.

**Matériels et méthodes :** Le travail était divisé en deux axes : le point de vue du MG, et le point de vue du patient, recueillis par questionnaire. Les MG inclus étaient l'ensemble des MG de patients traités par IT et/ou TC dans le service d'oncodermatologie du CHU Timone pour un mélanome avancé entre 2018 et 2020. Les patients inclus étaient les patients vivants lors du recueil de données en mai 2021. Les questionnaires comportaient 53 questions fermées pour les MG, et 24 pour les patients.

**Résultats :** Sur 316 MG contactés, 23 avaient retourné un questionnaire complet. La quasi-totalité des MG savaient que leur patient était sous IT ou TC, mais uniquement 43 % des MG continuaient de consulter leur patient pour des motifs liés à leur cancer. Si une majorité de MG était sensibilisée à l'importance de prendre en charge précocement les effets indésirables (EI), seulement 30 % des MG ont reçu leur patient pour ce motif. Plus de la moitié des MG ne se sentaient pas impliqués dans le protocole de soins, quelque soit leur milieu d'exercice (urbain ou rural), et 80 % des MG étaient favorables à une plus grande collaboration avec l'hôpital. Uniquement 17 % des MG disaient avoir reçu une information écrite provenant de l'hôpital sur les traitements. Plus de la moitié des MG évaluaient leurs connaissances à propos des traitements comme étant mauvaises ou très mauvaises et environ 82 % des MG ne connaissaient pas de référentiels pour s'informer.

Sur 144 patients vivants, 62 ont répondu (36 sous IT, 17 sous TC et 9 avaient reçu les deux). La quasi-totalité des patients avaient informé leur MG qu'ils suivaient un tel traitement, et 80 % disaient avoir transmis la fiche d'information remise par le médecin hospitalier à destination du MG. Les patients se tournaient rarement vers leur MG pour des questions liées à la maladie et au traitement, en raison d'une plus grande confiance accordée aux spécialistes. En revanche, 77,4 % des patients souhaitaient une accentuation du rôle du MG durant leur suivi. Les patients consultaient davantage leur MG pour des questions relatives au traitement lorsque leur spécialiste insistait sur le rôle du MG ( $p=0.001$ ).

**Discussion :** Nous mettons en évidence que les patients ne se tournent pas en priorité vers leur MG pour des motifs liés à leur cancer, malgré le souhait partagé par les patients et les MG d'une meilleure implication du MG dans le parcours de soin. Nous montrons également que l'hôpital a un rôle à jouer pour maintenir le lien MG-patient. En effet, les médecins hospitaliers pourraient favoriser le suivi du patient par son MG en les rassurant sur leurs compétences et sur la possibilité d'une étroite collaboration. Notre étude souligne que les MG ont le sentiment de mal connaître les nouveaux traitements oncologiques et leur gestion au quotidien. Il existe un problème dans la communication entre l'hôpital et le MG : alors que moins de 20% des MG ont déclaré avoir reçu une information écrite, 80 % des patients disaient avoir transmis une fiche d'information. Il faudrait donc que des guides complets de gestion du traitement soient directement transmis au MG, et non transmis par l'intermédiaire du patient, afin de rassurer MG et patients, et de sécuriser les prises d'initiatives du MG pour la prise en charge des EI.

**Conclusion :** Les patients et les MG souhaitent renforcer le rôle du MG dans le suivi de leur cancer, et notre étude soulève des pistes pour y parvenir.