



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Circuits de gestion des toxicités induites par les inhibiteurs de
check-point immunitaires en oncologie médicale : cartographie des
pratiques françaises.**

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2021 à 16h
au Pôle Formation

Par Valentin COUDERT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Vincent SOBANSKI

Madame le Docteur Sophie GAUTIER

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Alexandra FORESTIER

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	1
INTRODUCTION	2
1. IMMUNOTHERAPIE EN ONCOLOGIE MEDICALE	2
1.1. LE CONCEPT DE CHECK-POINTS IMMUNITAIRES	2
1.2. LES INHIBITEURS DE CHECK-POINTS IMMUNITAIRES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER	3
1.3. INDICATIONS ACTUELLES EN FRANCE	4
2. TOXICITES INDUITES PAR LES INHIBITEURS DE CHECK-POINT IMMUNITAIRE	5
2.1. PHYSIOPATHOLOGIE	5
2.2. INCIDENCE	6
2.3. FACTEURS PREDICTIFS DE TOXICITE SOUS ICI	8
2.4. DONNEES DE VIE REELLE	8
3. GESTION DES TOXICITES INDUITES PAR LES INHIBITEURS DE CHECK-POINT IMMUNITAIRE	9
3.1. GRANDS AXES DE PRISE EN CHARGE	9
3.2. LA NECESSITE D'UNE COLLABORATION PLURIDISCIPLINAIRE	10
3.3. ROLE DE LA PHARMACOVIGILANCE	11
3.4. OBJECTIFS	11
MATERIEL ET METHODE	13
1. RECUEIL DE DONNEES DE VIE REELLE	13
1.1. RECUEIL RETROSPECTIF	13
1.2. RECUEIL PROSPECTIF	14
1.3. ASPECTS REGLEMENTAIRES	15
2. CARTOGRAPHIE DES PRATIQUES	16
2.1. RECUEIL NATIONAL	16
2.2. RECUEIL REGIONAL	17
3. ANALYSES STATISTIQUES	19

RESULTATS	20
1. DONNEES DE VIE REELLE	20
1.1. PROFIL DE TOXICITES ET PRISE EN CHARGE	20
1.2. PROFIL DE TOXICITES ET APPORT DE LA PHARMACOVIGILANCE	23
2. CARTOGRAPHIE DES PRATIQUES	26
2.1. CIRCUIT DE GESTION DES TOXICITES AU NIVEAU NATIONAL	26
2.2. CIRCUIT DE GESTION DES TOXICITES AU NIVEAU REGIONAL	31
DISCUSSION	36
1. A PROPOS DES DONNEES DE VIE REELLE	36
2. A PROPOS DE LA CARTOGRAPHIE DES PRATIQUES	38
3. PERSPECTIVES	41
CONCLUSION	46
BIBLIOGRAPHIE	47
LISTE DES TABLEAUX	50
LISTE DES FIGURES	50
ANNEXES	51

ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CH	Centre Hospitalier
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T Lymphocyte–Associated protein 4
DCC	Dossier Communicant en Cancérologie
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FITC	Société Française d'Immunothérapie du Cancer
FMC	Formation Médicale Continue
GHT	Groupement Hospitalier de Territoire
HAS	Haute Autorité de Santé
ICI	<i>Immune Check-point Inhibitor</i> (inhibiteur de point de contrôle immunitaire)
irAE	<i>immune related Adverse Event</i> (effet indésirable immuno-médié)
MAI	Maladie Auto-Immune ou Inflammatoire
OMEDIT	Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques
PD-1	Program cell Death 1
PDL-1	Program-cell Death Ligant 1
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
REISAMIC	Registre des Effets Indésirables Sévères des Anticorps Monoclonaux Immunomodulateurs en Cancérologie
TCR	T-Cell Receptor

INTRODUCTION

1. Immunothérapie en oncologie médicale

1.1. Le concept de check-points immunitaires

Le système immunitaire joue un rôle majeur dans le contrôle de la prolifération tumorale, en détruisant les cellules cancéreuses via la réponse immunitaire adaptative, mais également en participant à leur développement et leur invasion via l'inflammation chronique générée par la réponse immunitaire innée (1). L'une des caractéristiques essentielles des cellules cancéreuses est leur capacité à échapper au système immunitaire permettant ainsi leur prolifération et leur dissémination métastatique (2).

La réponse immunitaire acquise contre les cellules cancéreuses implique plusieurs étapes décrites par *Chen and Mellman* (3) : libération de néo-antigènes par les cellules cancéreuses mortes, présentation des néo-antigènes aux cellules T par les cellules dendritiques/cellules présentatrices d'antigènes via le CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) au niveau des ganglions lymphatiques, activation et prolifération des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ et helper CD4+, migration des cellules T jusqu'à la tumeur par voie sanguine, invasion de la tumeur par les cellules T, reconnaissance des cellules cancéreuses par les cellules T via l'interaction CMH-TCR (T-Cell Receptor), destruction de la cellule cancéreuse par les lymphocytes T cytotoxiques.

De nombreuses voies de signalisations inhibitrices de cette réponse immunitaire existent, appelées check-points immunitaires. Ces systèmes de régulation sont physiologiquement impliqués dans la prévention de l'auto-immunité en induisant une tolérance du système immunitaire vis-à-vis des antigènes du soi (4).

Deux voies principales participent à l'échappement des cellules cancéreuses à la surveillance du système immunitaire (Figure 1) (5) :

- La protéine *CTLA-4* (Cytotoxic T Lymphocyte–Associated protein 4) située à la surface des lymphocytes T quiescents, qui inhibe leur activation initiale au niveau des organes lymphoïdes secondaires lors de la présentation de l'antigène tumoral par les cellules dendritiques.
- La protéine *PD-1* (Programmed cell Death 1) située à la surface des lymphocytes T et son ligand *PDL-1* situé à la surface des cellules tumorales, qui inhibent leur action cytotoxique au sein de la tumeur à la phase effectrice.

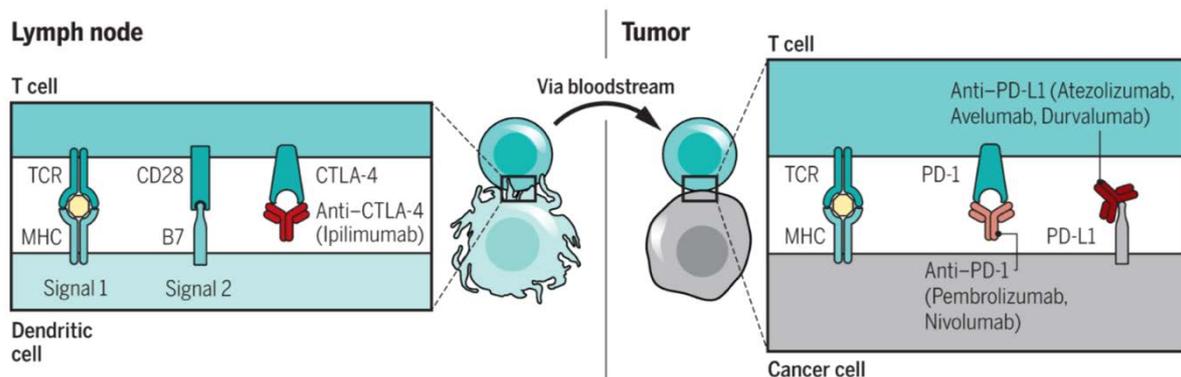


Figure 1 : Principaux check-points immunitaires ciblés par les immunothérapies de type anti-CTLA4, anti-PD1 et anti-PDL1

(Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Science 2018)

1.2. Les inhibiteurs de check-points immunitaires dans le traitement du cancer

À la lumière de ces connaissances sur l'interaction entre le système immunitaire et les cellules cancéreuses, une nouvelle classe de médicaments est venue enrichir l'arsenal thérapeutique de l'oncologue : l'immunothérapie par inhibiteur de check-point immunitaire (ICI en anglais pour *Immune Check-point Inhibitors*). En inhibant sélectivement les check-points immunitaires par des anticorps monoclonaux anti-

CTLA-4, anti-PD1 ou anti-PDL-1, ces traitements visent à empêcher l'inhibition de l'activation des lymphocytes T et ainsi favoriser la destruction des cellules cancéreuses par ces lymphocytes T en restaurant la réponse immunitaire adaptative (5).

L'avènement de cette nouvelle classe de traitements a révolutionné le pronostic de nombreux cancers solides considérés jusqu'alors comme réfractaires, à l'image du mélanome (6) ou du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique (7). Cette activité anti-tumorale est cependant variable d'un cancer à un autre, et est modulée par de nombreux facteurs encore non complètement élucidés comme le taux d'expression de PDL-1 (8), la charge mutationnelle et donc le nombre de néo-antigènes de la tumeur (9), le micro-environnement tumoral et son infiltrat lymphocytaire (10), ou encore le microbiote intestinal entre autre (11).

Aux vues du bénéfice apporté en termes de survie globale, cette famille d'anticorps monoclonaux s'est rapidement développée en une vingtaine d'année et comprend aujourd'hui 8 molécules approuvées, réparties en 3 classes différentes :

- Les *anti-CTLA-4* : ipilimumab YERVOY®
- Les *anti-PD1* : nivolumab OPDIVO®, pembrolizumab KEYTRUDA®, cemiplimab LIBTAYO® et dostarlimab JEMPERLI®
- Les *anti-PDL1* : avelumab BAVENCIO®, atezolizumab TENCENTRIQ® et durvalumab IMFINZI®

1.3. Indications actuelles en France

Depuis la première Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de l'ipilimumab (YERVOY®) dans le traitement du mélanome de stade avancé en juillet 2011, les ICI ont vu leurs nombres d'indications rapidement augmenter et sont aujourd'hui approuvés dans une quinzaine de sous-types histologiques de cancers, seuls ou en association avec d'autres immunothérapies ou d'autres classes thérapeutiques (*Annexe 1*).

De nombreuses AMM en attente, Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et études actuellement en cours visent à étendre leurs rayons d'action à d'autres types histologiques de cancers ou d'autres stades adjuvants et néo-adjuvants. Une étude récente américaine estimait que la proportion de patients atteint de cancers éligible à un traitement par ICI avait augmentée de 1,5% en 2011 à 43,6% en 2018 (12).

2. Toxicités induites par les inhibiteurs de check-point immunitaire

2.1. Physiopathologie

À l'état physiologique, il existe un continuum entre excès d'inhibition du système immunitaire via ces check-points participant au développement tumoral et à l'inverse un excès de stimulation pouvant conduire au développement de manifestations dysimmunitaires (13).

En ne ciblant non plus directement la tumeur mais le système immunitaire, les ICI sont responsables d'effets indésirables « immuno-médiés » (appelés en anglais irAEs pour *immune related Adverse Events*). Ces irAEs jusqu'alors inconnus des oncologues médicaux avec les traitements anti-cancéreux plus « classiques » (comme la chimiothérapie ou les thérapies ciblées) sont particulièrement polymorphes et peuvent potentiellement atteindre tous les organes (14).

Bien que leurs présentations cliniques se rapprochent de celles des maladies auto-immunes ou inflammatoires, leur physiopathologie encore mal connue est probablement différente. Plusieurs pistes sont avancées pour expliquer ces toxicités induites par les inhibiteurs de check-point immunitaire (14) :

- Activité accrue des lymphocytes T contre des antigènes présents à la fois à la surface de la tumeur et de tissus sains (ex : vitiligo et mélanome).

- Augmentation du taux d'auto-anticorps pré-existants (ex : atteinte thyroïdienne).
- Augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires (ex : atteinte digestive)
- Majoration de l'inflammation médiée par le complément liée à la liaison directe de l'anticorps monoclonal anti-CTLA-4 avec la protéine CTLA-4 exprimée de façon physiologique à la surface de certains tissus sains (ex : atteinte hypophysaire)

2.2. Incidence

Les irAEs induits par les ICI sont des effets indésirables fréquents, pouvant toucher jusqu'à 90% des patients traités en fonction des protocoles et des combinaisons utilisées (Figure 2).

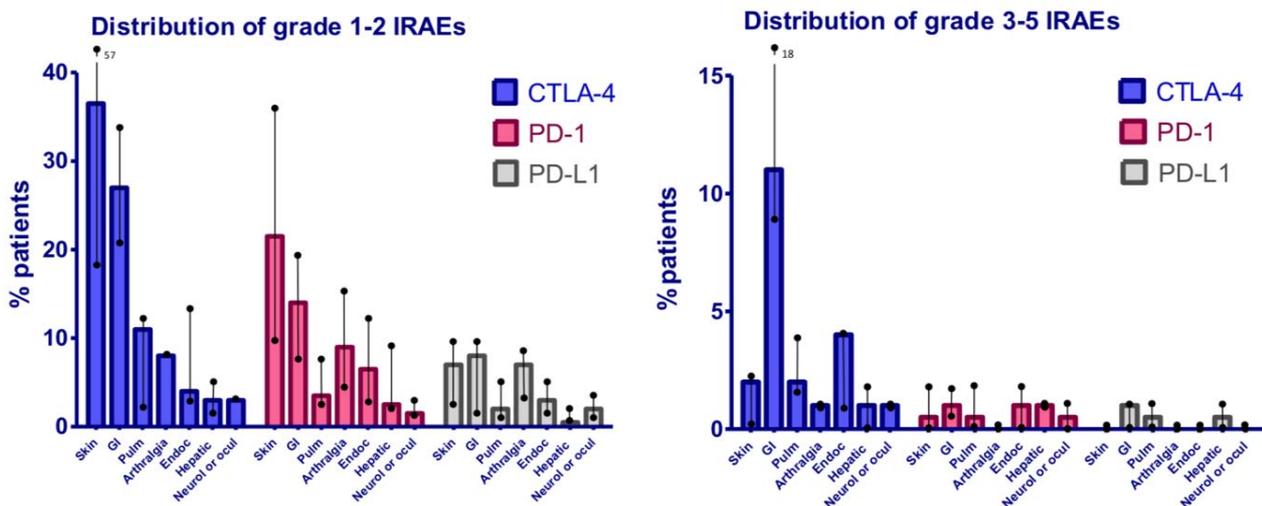


Figure 2 : Distribution des irAEs de grade 1-2 et grade 3-5 en fonction du type d'ICI

(Michot JM et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. European Journal of Cancer 2016)

Par ordre de fréquences, les toxicités les plus décrites sont les atteintes cutanées pour 60% des patients (rash, prurit, vitiligo), digestives pour 10 à 15% (colite), hépatiques pour 10% (cytolyse et cholestase), endocriniennes pour 10% (dysthyroïdie, hypophysite, diabète), et rhumatismales pour 10% (rhumatisme inflammatoire, myosite, vascularite). D'autres atteintes plus rares, mais potentiellement sévères, touchant moins de 5% des patients traités ont également été décrites (pneumopathie, néphrite interstitielle, encéphalite, myocardite, cytopénie et atteinte ophtalmologique) laissant penser que tous les organes et tous les tissus peuvent être touchés par ces irAEs (15).

Sous immunothérapie *anti-CTLA4*, l'incidence globale de ces irAEs tous grades confondus est estimée à 72% des patients traités, et à 24% pour les grades 3 ou plus. Ces toxicités semblent dose dépendante, leur fréquence de survenue augmentant avec la dose cumulée de traitement reçue. Les atteintes cutanées et digestives sont retrouvées plus fréquemment sous anti-CTLA4 (44% et 35% des patients respectivement) que sous anti-PD1/PDL-1 (16).

Sous immunothérapie *anti-PD1/PDL1*, l'incidence globale de ces irAEs tous grades confondus est plus faible touchant 27% des patients traités, et 6% pour les grades 3 ou plus. Au contraire des anti-CTLA4, aucune toxicité cumulative liée à la dose de traitement reçue n'a été mise en évidence à ce jour. Les thyroïdites et les pneumopathies sont elles plus fréquentes sous anti-PD1/PDL-1 (10% et 3% des patients respectivement) que sous anti-CTLA4 (17).

Comme attendu, l'association de traitement par *anti-CTLA4* et *anti-PD1* augmente la survenue d'irAEs par rapport à leur utilisation en monothérapie : 55% de toxicités de grade 3 ou plus étaient rapportées sous association nivolumab + ipilimumab contre 27% sous ipilimumab seul, et 16% sous nivolumab seul dans l'essai CheckMate 067 évaluant ces traitements chez les patients atteints de mélanome à un stade avancé (18).

2.3. Facteurs prédictifs de toxicité sous ICI

L'identification des patients à risque d'irAEs est aujourd'hui un enjeu majeur de la prescription des ICI à large échelle. Les deux facteurs de risques cliniques identifiés sont l'existence d'un antécédent de maladie auto-immune ou inflammatoire (MAI) et la prescription d'une double immunothérapie anti-PD1 + anti-CTLA4 (19). D'autres facteurs de risques cliniques (sexe, IMC) ou biologiques ont été étudiés (microbiote intestinale, profils cytokiniques, auto-anticorps, profils HLA, ratio lymphocytes/neutrophiles) mais les données de la littérature sont contradictoires à ce sujet, et il n'existe à ce jour aucun biomarqueur prédictif de survenue d'irAE validé et utilisable en pratique courante (20).

2.4. Données de vie réelle

Initialement exclus des essais cliniques évaluant les ICI (18), les patients atteints de MAI pré-existantes constituent une population potentiellement à risque accru d'irAEs. Des données récentes de vie réelle suggèrent non seulement un risque important de développer un irAE de novo chez 30% de ces patients, mais également un risque de récurrence ou d'aggravation de la MAI pré-existante chez 50% d'entre eux (21).

La pratique courante a également vu émerger la question du rechallenge du traitement par ICI après la survenue d'un irAE. Les données de la littérature suggèrent un risque de récurrence d'irAE (identique ou différent du premier) chez 55% des patients après réintroduction du traitement, sans que ce second irAE soit forcément plus sévère que le premier. La survenue précoce du premier irAE est le seul facteur de risque identifié de récurrence (22).

De plus, l'allongement des durées d'exposition aux traitements par ICI et des durées de suivi, et leur prescription à des stades de plus en plus précoces ont également permis de voir émerger des irAEs rares (23) ou retardés (24), non décrits dans les essais cliniques et dont la prise en charge n'est pas codifiée.

3. Gestion des toxicités induites par les inhibiteurs de check-point immunitaire

3.1. Grands axes de prise en charge

Le nombre d'indications et donc de prescriptions croissant de ces ICI, leurs associations entre eux ou à d'autres traitements dans certaines indications, leur introduction en pratique courante chez des patients « à risque » exclus des essais thérapeutiques ainsi que leur rechallenge après la survenue d'un irAE laissent présager une augmentation proportionnelle du nombre d'irAEs dans les années à venir.

La prise en charge optimale de ces irAEs constitue donc aujourd'hui un enjeu majeur de l'oncologie médicale, de par la mise en jeu possible du pronostic vital ou fonctionnel lors de leur survenue, et par la remise en question de la poursuite du traitement après leur résolution. De plus, des données récentes suggèrent un lien entre efficacité du traitement et survenue de certains irAEs, comme cela a été démontré avec le vitiligo chez les patients atteint de mélanomes (25).

De façon consensuelle, la prise en charge thérapeutique globale de ces irAEs est graduée en fonction de leurs sévérités définies selon la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) :

- *Grade 1* : asymptomatique ou symptôme léger, ne nécessitant pas de traitement autre que symptomatique et permettant la poursuite de l'immunothérapie.
- *Grade 2* : symptôme modéré nécessitant une corticothérapie orale et une interruption temporaire de traitement mais ne nécessitant pas d'hospitalisation.
- *Grade 3* : symptôme sévère nécessitant une corticothérapie intraveineuse en hospitalisation et une interruption plus ou moins définitive du traitement.

- *Grade 4* : symptôme mettant en jeu le pronostic vital nécessitant une corticothérapie à forte dose intraveineuse en hospitalisation plus ou moins un traitement immunosuppresseur et un arrêt définitif de l'immunothérapie.
- *Grade 5* : décès relié au traitement.

Le diagnostic et le traitement de ces irAEs se sont initialement faits par analogie avec la prise en charge des maladies auto-immunes et reposent aujourd'hui sur les recommandations des principales sociétés savantes d'oncologie et de médecine interne soulignant la nécessité de l'intervention et de la coordination de nombreux spécialistes au sein de réseaux pluridisciplinaires (26) (27) (28).

3.2. La nécessité d'une collaboration pluridisciplinaire

Certaines équipes à travers le monde se sont essayées à formaliser cette prise en charge multidisciplinaire. En France, l'équipe française de *J.-M. Michot et al.* de l'Institut Gustave Roussy à Villejuif soulignait en 2020 l'intérêt pratique et éducationnel de leur RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) ImmunoTOX regroupant physiquement oncologues et spécialistes d'organes (29). À l'étranger, l'équipe de *Naidoo et al.* du Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center à Baltimore (USA) rapportait en 2019 la faisabilité et l'utilité de cette prise en charge pluridisciplinaire via un système de messagerie appelé IR-Tox (30). Plus récemment, l'équipe de *Abu-Shawar et al.* du Dana Farber Cancer Institute à Boston (USA) présentait en 2020 l'intérêt de leur système de triage informatique des patients atteints d'irAEs et de leur prise en charge au sein d'un service dédié appelé ITOX (31).

Cette collaboration entre oncologues et spécialistes d'organes ou internistes apparaît donc aujourd'hui indispensable : d'une part, pour les oncologues afin de bénéficier de l'expertise de leurs confrères dans la gestion spécifique de ces toxicités nouvelles sortant de leur domaine de compétence ; et d'autre part, pour les spécialistes d'organes afin d'adapter leur prise en charge en prenant en compte les spécificités oncologiques de chaque patient en terme de pronostic et d'évolution naturelle de la maladie.

3.3. Rôle de la pharmacovigilance

L'un des outils à disposition de l'ensemble des médecins prescrivant un traitement par ICI et devant faire face à la survenue d'un irAE est la déclaration auprès des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Au-delà de leur mission première de veille sanitaire, ces services participent également à la prise en charge aussi bien diagnostique (en évaluant l'imputabilité du traitement) que thérapeutique (en évaluant le risque de la poursuite ou de la reprise du traitement) de ces effets indésirables.

Ils constituent par ailleurs un moyen privilégié de partager les connaissances acquises en pratique courante afin d'en faire bénéficier le plus grand nombre. C'est dans cet objectif qu'a été mis en place le Registre des Effets Indésirables Sévères des Anticorps Monoclonaux Immunomodulateurs en Cancérologie de l'Institut Gustave Roussy (*REISAMIC*).

3.4. Objectifs

La prise en charge de ces irAEs est aujourd'hui très variable sur l'ensemble du territoire français. L'objectif principal de ce travail est de réaliser une cartographie des circuits et modalités de gestion des toxicités induites par les inhibiteurs de check-point immunitaire en oncologie au niveau national au sein des Centres Hospitaliers Régionaux Universitaires (CHRU) et des Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de France.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons au profil des toxicités présentées par les patients traités par ICI en vie réelle au sein du Centre Oscar Lambret (Lille, Nord, France) afin de souligner la complexité de leur gestion en pratique et l'apport de la pharmacovigilance dans cette prise en charge.

Dans un deuxième temps, nous nous intéresserons à la description des circuits de gestion de ces toxicités au niveau national français au sein des centres de références régionaux que sont les CHRU et CLCC, et au niveau régional au sein des centres hospitaliers publics et privés du Nord-Pas-De-Calais. L'objectif in fine étant de pouvoir proposer un modèle d'organisation « idéal » de la gestion de ces toxicités répondant aux attentes régionales en s'inspirant des réseaux existants au niveau national.

MATERIEL ET METHODE

Dans le cadre de ce projet de recherche, nous avons conduits plusieurs études : un premier volet de recueil de données de vie réelle monocentrique observationnel descriptif, avec une partie rétrospective et une partie prospective. Et un deuxième volet de cartographie des pratiques multicentrique observationnel descriptif, avec une partie nationale et une partie régionale.

1. Recueil de données de vie réelle

1.1. Recueil rétrospectif

Nous avons réalisé un premier recueil de données rétrospectif monocentrique observationnel descriptif dont l'objectif était de décrire les toxicités présentées sous ICI par nos patients et la complexité de leur prise en charge en vie réelle.

Étaient inclus l'ensemble des patients suivis au Centre Oscar Lambret (Lille, Nord, France) ayant reçu au moins une dose de traitement par ICI (pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, cemiplimab, atezolizumab, durvalumab, avelumab), quelle que soit l'indication, dans le cadre d'une AMM, d'une ATU ou d'un essai thérapeutique, entre le 01 septembre 2019 et le 29 février 2020. L'élaboration de la liste des patients s'est faite sur la base du logiciel de la pharmacie Chimioweb® servant à la prescription de ces traitements. Étaient exclus les patients mineurs.

L'ensemble des toxicités rattachées aux traitements par ICI de grade \geq à 2 selon la CTCAE (version 5.0) et /ou médicalement significatives (c'est-à-dire ayant nécessitées une intervention à visée diagnostique ou thérapeutique) ont été relevées sur la base du dossier médical patient informatisé issu du logiciel SICOL®.

Pour chacune de ces toxicités, nous nous sommes intéressés :

- Aux caractéristiques de ces toxicités, à savoir : le type, le grade et le délai de survenue.
- À leur prise en charge diagnostique, à savoir : si celle-ci avait nécessité une consultation avec un oncologue, un avis téléphonique, une consultation avec un interniste ou un spécialiste d'organe, ou le recours à une RCP.
- À leur prise en charge thérapeutique, à savoir : si le traitement par ICI avait dû être interrompu, si une hospitalisation en médecine ou en réanimation avait été nécessaire, et si un traitement spécifique par corticothérapie ou immunosuppresseur avait dû être introduit, et si le traitement par ICI avait pu être poursuivi ou repris en cas d'arrêt.
- À la vérification de la déclaration en pharmacovigilance, et en son absence à la rédaction des déclarations manquantes.

1.2. Recueil prospectif

Nous avons réalisé un deuxième recueil de données cette fois prospectif monocentrique observationnel descriptif dont l'objectif était d'évaluer l'apport de la déclaration en pharmacovigilance dans la gestion de ces irAEs.

L'ensemble des médecins du Centre Oscar Lambret (Lille, Nord, France) étaient invités par e-mail à nous rapporter tout événement indésirable de grade \geq 2 selon la CTCAE (version 5.0) survenant chez leurs patients en cours de traitement par ICI (pembrolizumab, nivolumab, ipililumab, cemiplimab, atezolizumab, durvalumab, avelumab), quelle que soit l'indication, dans le cadre d'une AMM ou d'une ATU, entre le 01 décembre 2020 et le 28 février 2021. Étaient exclus les patients mineurs et ceux recevant ces traitements au cours d'un essai thérapeutique (la déclaration en pharmacovigilance ne pouvant être réalisée dans ce cadre).

Pour chacune de ces toxicités, nous nous sommes intéressés :

- Aux caractéristiques de ces toxicités, à savoir : le type, le grade et le délai de survenue.
- À réaliser la déclaration en pharmacovigilance de façon systématique au CRPV du CHRU de Lille.
- À classer l'imputabilité du traitement par immunothérapie dans la survenue de chaque toxicité « a priori » à l'appréciation du clinicien avant déclaration en pharmacovigilance selon 3 catégories « *vraisemblable* », « *plausible* » et « *douteuse* ».
- À classer l'imputabilité du traitement par immunothérapie dans la survenue de chaque toxicité « a posteriori » après analyse de la pharmacovigilance selon 3 catégories « *vraisemblable* », « *plausible* » et « *douteuse* ».

Cette imputabilité était déterminée « a posteriori » par le service de pharmacovigilance en combinant l'analyse des scores d'imputabilité intrinsèque (chronologique et sémiologique) et extrinsèque (bibliographique) selon la méthode française (*Annexe 2*) (32).

1.3. Aspects réglementaires

Le consentement de chaque patient à la réutilisation de leurs données médicales a été obtenu, conformément à la méthodologie *MR-004* encadrant les traitements de données à caractère personnel à des fins d'étude n'impliquant pas la personne humaine (Délibération n° 2018-155 du 3 mai 2018).

2. Cartographie des pratiques

2.1. Recueil national

Nous avons réalisé un recueil de données observationnel descriptif multicentrique au niveau national dont l'objectif était de réaliser une cartographie des circuits de gestion des toxicités induites par les ICI en oncologie médicale en France.

Étaient inclus l'ensemble des CHRU (n=30) et CLCC (n=18) de France métropolitaine disposant d'un service d'oncologie médicale prescrivant des traitements par immunothérapie. Étaient exclus les CHRU d'Outre-mer et les CHRU ne disposant pas de services d'oncologie médicale (en raison d'une fusion d'activité avec le CLCC de la même ville).

L'ensemble de ces établissements ont été invités par e-mail à répondre à un questionnaire à choix multiples en ligne *Google Forms*® (*Annexe 3*) en septembre 2020, avec une date limite de réponse fixée au 28 février 2021, ayant permis le recueil :

- Des données démographiques de chaque établissement : localisation géographique, nombre d'oncologues médicaux, nombre de patients traités par ICI par an, présence d'essais thérapeutiques incluant un traitement par ICI.
- Des moyens à disposition localement au sein de chaque l'établissement pour la gestion des irAEs : présence d'une RCP locale ou d'un réseau de spécialistes dédiés, de consultation de médecine interne, de consultation d'éducation thérapeutique du patient (ETP), de consultation de conciliation médicamenteuse avec un pharmacien, et d'éventuels autres outils (application téléphonique, support répertoriant les recommandations, ligne téléphonique dédiée, etc...).

- En présence d'une RCP dédiée à la gestion des irAEs, nous avons recueilli :
 - Des données sur l'utilisation en pratique de cette RCP : type de questions traitées (introduction de traitement, imputabilité du traitement, gestion d'une toxicité, réintroduction du traitement après survenue d'une toxicité) et profil des toxicités présentées (systématique, rare, grade ≥ 2 , cortico-résistante).
 - Des données organisationnelles : fréquence, lieu, nombre de dossiers traités, spécialistes présents au sein de la RCP et accès à cette RCP pour des médecins extérieurs à l'établissement.
 - Des données sur la mise en place de cette RCP : année de mise en place, spécialistes à l'initiative de la mise en place et difficultés éventuelles rencontrées.
 - Des données sur l'apport en pratique courante de cette RCP : déclaration en pharmacovigilance systématique, constitution de bases de données, formation médicale continue et circuit d'éducation thérapeutique.
- Des données de pharmacovigilance, à savoir : présence d'un pharmacien et/ou d'un médecin de pharmacovigilance au sein de l'établissement, déclaration systématique ou non des toxicités au niveau régional au CRPV ou au niveau national au *REISAMIC*.

2.2. Recueil régional

Nous avons réalisé un recueil de données observationnel descriptif multicentrique au niveau régional dont l'objectif était de réaliser une cartographie des circuits de gestion des toxicités induites par les ICI en oncologie médicale dans la région du Nord Pas-de-Calais.

Étaient inclus l'ensemble des établissements de santé autorisés à traiter le cancer des départements du Nord (59) et du Pas-de-Calais (62) disposant d'un service d'oncologie médicale prescrivant des traitements par ICI sur la base de l'annuaire en ligne du réseau régional d'oncologie des Hauts-de-France *Onco-HDF*® (n=28).

L'ensemble de ces établissements ont été invité par e-mail à répondre à un questionnaire à choix multiples en ligne *Google Forms*® (*Annexe 4*) en septembre 2020, avec une date limite de réponse fixée au 28 février 2021. Ces réponses ont permis le recueil :

- Des données démographiques de chaque établissement : localisation géographique, type d'établissement (public ou privé), nombre d'oncologues médicaux, nombre de patients traités par ICI par an, présence d'essais thérapeutiques incluant un traitement par ICI.
- Des moyens à disposition localement au sein de chaque établissement pour la gestion des irAEs : présence ou non d'une RCP locale ou d'un réseau de spécialistes local dédiés, d'une consultation de médecine interne, de consultation d'ETP, de consultation de conciliation médicamenteuse avec un pharmacien, et d'éventuels autres outils.
- Des moyens extérieurs à l'établissement à disposition et leur utilisation pour la gestion des irAEs : recours à la RCP d'immunologie clinique de médecine interne du CHRU de Lille, recours au réseau de spécialistes d'organes référents du CHRU de Lille, recours à une autre RCP dédiée aux irAEs.
- Des données sur la connaissance et le recours à la RCP d'immunologie clinique du CHRU de Lille.
- Des données sur la connaissance et le recours au réseau de spécialistes référents pour la prise en charge des toxicités immuno-médiées du CHRU de Lille.
- Des besoins concernant la gestion des irAEs : évaluation des moyens à disposition jugés suffisants ou insuffisants au niveau local / régional / national et évaluation des besoins en termes de moyens de recours non existants.

- Des données de pratique courante concernant : l'initiation d'un traitement par ICI chez les patients avec antécédents de MAI, la gestion d'irAEs de grade \leq à 2 et de grade $>$ 2, la réintroduction d'un traitement ICI après survenue d'un irAE.
- Des données de pharmacovigilance : présence d'un pharmacien et/ou d'un médecin de pharmacovigilance au sein de l'établissement, déclaration systématique ou non des toxicités au niveau régional au CRPV ou au niveau national au *REISAMIC*.

3. Analyses statistiques

La saisie des données et les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel informatique *Microsoft Excel*®. Les données quantitatives ont été décrites en termes de moyenne, médiane et intervalle. Les données qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage.

La concordance entre l'imputabilité « *a priori* » et « *a posteriori* » a été mesurée selon la méthode du coefficient de Kappa de Cohen. Ce coefficient a été estimé d'une part de manière simple sans pondération et d'autre part de manière pondérée avec les coefficients suivants : 1 si l'évaluation est identique *a priori* et *a posteriori* ; 0.5 si l'évaluation diffère d'une modalité ; 0 sinon.

RESULTATS

1. Données de vie réelle

1.1. Profil de toxicités et prise en charge (recueil rétrospectif)

De Septembre 2019 à Février 2020, 158 dossiers de patients ont été évalués pour l'éligibilité dont 2 ont été exclus (patients mineurs) et 156 inclus dans l'analyse finale. Les caractéristiques de notre population sont résumées dans le *Tableau 1* (page 21). Parmi ces 156 patients, 9 (6%) avaient un antécédent de MAI et 3 (2%) recevaient une corticothérapie (≤ 10 mg par jour d'équivalent prednisone) à l'initiation de l'ICI. Cinquante-deux (33%) avaient bénéficié d'une consultation d'information éducative.

Au total, 42 toxicités ont été relevées chez 38 patients soit une prévalence d'irAE de grade ≥ 2 de 24%. Les irAEs les plus fréquents étaient les toxicités dermatologiques (21%), endocriniennes (19%), hématologiques (14%) et rhumatologiques (10%) (*Figure 3*). Ces toxicités étaient dans la majorité des cas de grade 2 (86%) et plus rarement de grade 3 ou plus (14%). Le délai de survenue moyen était de 4,7 mois (médiane 6 mois ; intervalle 0 – 18 mois).

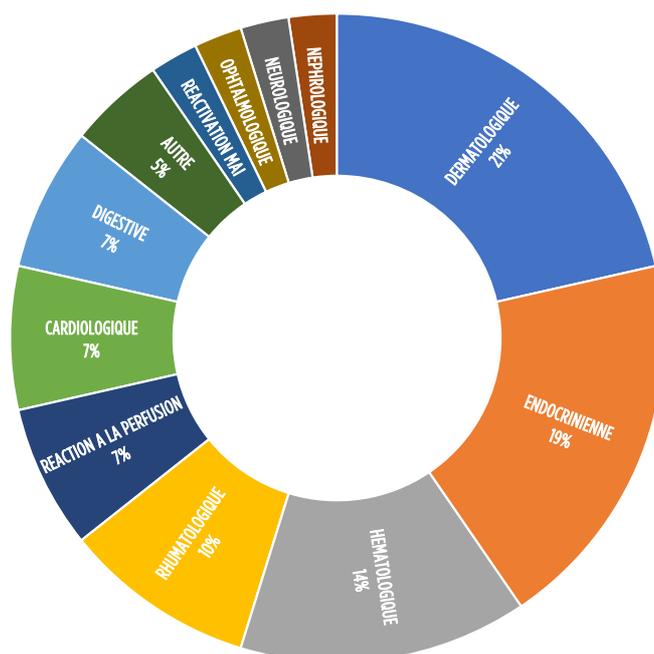


Figure 3 : Profil des irAEs présentés

Tableau 1 : Caractéristiques de la population rétrospective

Caractéristiques	Total (n=156)		Avec irAEs (n=38)		Sans irAEs (n=118)	
Age médian (intervalle)	62	(34-86)	63	(37-82)	62	(34-86)
Sexe						
Hommes	103	(66%)	26	(68%)	77	(65%)
Femmes	53	(34%)	12	(32%)	41	(35%)
Antécédents de MAI						
Oui	9	(6%)	4	(11%)	5	(4%)
Non	147	(94%)	34	(89%)	113	(96%)
Corticothérapie à l'initiation *						
Oui	3	(2%)	1	(3%)	2	(2%)
Non	153	(98%)	37	(97%)	116	(98%)
Immunothérapies reçues						
Nivolumab	72	(46%)	19	(50%)	53	(45%)
Pembrolizumab	31	(20%)	7	(18%)	24	(20%)
Avelumab	23	(15%)	2	(5%)	21	(18%)
Nivolumab + Ipilimumab	12	(8%)	6	(16%)	6	(5%)
Atezolizumab	10	(6%)	1	(3%)	9	(8%)
Durvalumab	8	(5%)	3	(8%)	5	(4%)
Associations thérapeutiques						
Non	114	(73%)	28	(74%)	86	(73%)
TKI	24	(15%)	7	(18%)	17	(14%)
Chimiothérapie	18	(12%)	3	(8%)	15	(13%)
Essais thérapeutiques						
Oui	58	(38%)	17	(45%)	41	(35%)
Non	93	(62%)	21	(55%)	72	(61%)
Types histologiques						
CE des VADS	50	(32%)	13	(34%)	37	(31%)
Carcinome rénal	30	(19%)	10	(26%)	20	(17%)
CBNPC	29	(19%)	4	(11%)	25	(21%)
Carcinome urothélial	15	(10%)	2	(5%)	13	(11%)
Mélanome	5	(3%)	1	(3%)	4	(3%)
CBPC	3	(2%)	0	(0%)	3	(3%)
Autre	24	(15%)	8	(21%)	16	(14%)
Lignes de traitements						
L1 ou adjuvant	64	(41%)	14	(37%)	50	(42%)
L2	80	(51%)	20	(53%)	60	(51%)
L3 ou plus	12	(8%)	4	(11%)	8	(7%)

CBPC : Carcinome bronchique à petites cellules ; CBNPC : Carcinome bronchique non à petites cellules ; CE des VADS : Carcinome épidermoïde des Voies Aéro-Digestives supérieures ; MAI : Maladies Auto-immunes ou inflammatoires ; TKI : Tirocine Kinase Inhibiteur ; L : Ligne de traitement.

* : ≤ 10mg / jour d'équivalent prednisone.

Concernant la prise en charge diagnostique des irAEs dans notre population, sur les 38 patients ayant présentés au moins une toxicité : 38 (100%) ont nécessité une consultation avec un oncologue (oncologue référent ou interne en hôpital de jour d'oncologie), 19 (50%) ont bénéficié d'une consultation de médecine interne (MI), 16 (42%) d'une consultation avec un spécialiste d'organe dont 13 (34%) avec un spécialiste externe au Centre Oscar Lambret et 7 (18%) ont nécessité un avis téléphonique. Le dossier de ces patients a été rediscuté en RCP d'organe dans 16% des cas (*Figure 4*). Ces différentes interventions pouvaient se cumuler chez un même patient.

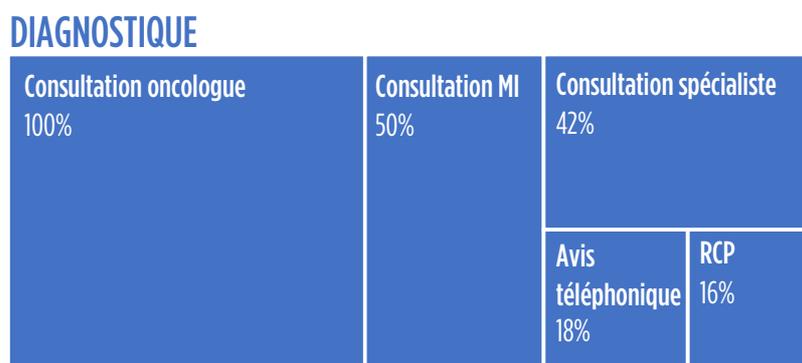


Figure 4 : Prise en charge diagnostique des irAEs

Concernant la prise en charge thérapeutique des irAEs dans notre population, sur les 38 patients ayant présentés au moins une toxicité : 8 (21%) ont nécessité une interruption du traitement par ICI, 7 (18%) ont reçu une corticothérapie, 5 (13%) ont eu besoin d'être hospitalisés mais aucun n'a nécessité d'être transféré en réanimation. Le traitement par ICI a été réintroduit après résolution de l'irAE chez un seul patient (3%) (*Figure 5*). Ces différentes interventions pouvaient se cumuler chez un même patient.

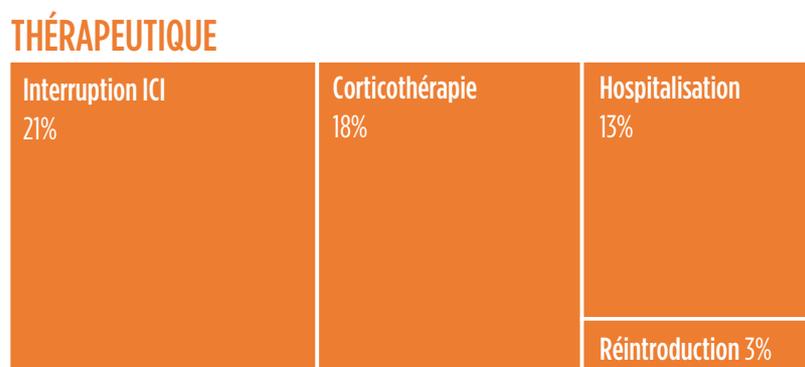


Figure 5 : Prise en charge thérapeutique des irAEs

Concernant la pharmacovigilance, sur l'ensemble de ces toxicités, une seule (2%) avait été déclarée auprès du CRPV du CHRU de Lille (cas de réactivation de maladie de Horton sous nivolumab + ipilimumab). L'ensemble des 41 déclarations manquantes ont été réalisées à la suite de ce travail.

1.2. Profil de toxicités et apport de la pharmacovigilance (recueil prospectif)

De Décembre 2020 à Février 2021, 29 évènements indésirables de grade ≥ 2 ont été relevés chez 27 patients, dont 5 ont été exclus (1 signalé par erreur n'ayant finalement pas présenté d'évènement après analyse du dossier et 4 ayant présenté un évènement au cours d'essais thérapeutiques empêchant la déclaration en pharmacovigilance). Les caractéristiques de notre population sont résumées dans le *Tableau 2* (page 24). Parmi ces 22 patients, 2 (9%) avaient un antécédent de MAI et aucun ne recevaient une corticothérapie à l'initiation de l'ICI. Au total, 24 évènements indésirables ont pu être inclus dans l'analyse finale (*Tableau 3*).

Dans la moitié des cas, la classification de l'imputabilité de l'ICI dans la survenue de l'évènement indésirable par le service de pharmacovigilance du CRPV du CHU de Lille était concordante avec celle du clinicien du Centre Oscar Lambret. Dans l'autre moitié des évènements relevés, la pharmacovigilance a permis une modification de l'imputabilité de l'ICI : en renforçant le diagnostic dans 41% des cas (de *possible* à *vraisemblable* pour 33%, et de *douteuse* à *possible* pour 8%) ou au contraire en l'infirmant dans 8% des cas (de *possible* à *douteuse*) (*Tableau 4*).

Le coefficient de Kappa simple obtenu était de 0.20 et le coefficient de Kappa pondéré était de 0.29. Ainsi la concordance de l'imputabilité avant et après déclaration à la pharmacovigilance était considérée comme faible selon l'échelle de *Landis et Koch* (33).

Tableau 2 : Caractéristiques de la population prospective

Caractéristiques		Total (n=22)
Age médian (intervalle)	64	(43-83)
Sexe		
Hommes	15	(68%)
Femmes	7	(32%)
Antécédents de MAI		
Oui	2	(9%)
Non	20	(91%)
Corticothérapie à l'initiation *		
Oui	0	(0%)
Non	22	(100%)
Immunothérapies reçues		
Nivolumab	8	(36%)
Pembrolizumab	6	(28%)
Nivolumab + Ipilimumab	3	(14%)
Atezolizumab	3	(14%)
Avelumab	1	(4%)
Durvalumab	1	(4%)
Associations thérapeutiques		
Non	16	(72%)
TKI	3	(14%)
Chimiothérapie	3	(14%)
Types histologiques		
Carcinome rénal	9	(41%)
CBNPC	4	(18%)
CE des VADS	2	(9%)
Carcinome urothélial	2	(9%)
Mélanome	1	(4%)
Autre	4	(19%)
Lignes de traitements		
L1 ou adjuvant	9	(41%)
L2	12	(55%)
L3 ou plus	1	(4%)

CBPC : Carcinome bronchique à petites cellules ; CBNPC : Carcinome bronchique non à petites cellules ; CE des VADS : Carcinome épidermoïde des Voies Aéro-Digestives supérieures ; MAI : Maladies Auto-immunes ou inflammatoires ; TKI : Tيروسine Kinase Inhibiteur ; L : Ligne de traitement.

* : ≤ 10mg / jour d'équivalent prednisone.

Tableau 3 : Classification de l'imputabilité des ICI dans la survenue d'évènements indésirables « avant » et « après » déclaration à la pharmacovigilance

Toxicités	Grades	Délais (mois)	Imputabilité a priori	Imputabilité a posteriori
Endocrinologiques				
Dysthyroïdie	Grade 2	2	Vraisemblable	Vraisemblable
Dysthyroïdie	Grade 2	1	Vraisemblable	Vraisemblable
Dysthyroïdie	Grade 2	5	Vraisemblable	Vraisemblable
Dysthyroïdie	Grade 2	0	Vraisemblable	Vraisemblable
Dysthyroïdie	Grade 2	21	Possible	Vraisemblable
Insuffisance corticotrope	Grade 2	2	Possible	Vraisemblable
Insuffisance corticotrope	Grade 2	2	Possible	Douteuse
Cardiologiques				
Myocardite	Grade 3	0	Vraisemblable	Vraisemblable
Élévation troponine	Grade 2	5	Possible	Possible
Élévation troponine	Grade 2	0	Possible	Possible
Élévation troponine	Grade 2	6	Possible	Possible
Trouble du rythme	Grade 4	0	Possible	Douteuse
Fibrillation atriale	Grade 2	2	Douteuse	Possible
Dermatologiques				
Psoriasis	Grade 3	0	Vraisemblable	Vraisemblable
Psoriasis	Grade 2	1	Vraisemblable	Vraisemblable
Psoriasis	Grade 2	7	Vraisemblable	Vraisemblable
Rash	Grade 2	4	Possible	Vraisemblable
Hépto-gastro-entérologiques				
Hépatite	Grade 3	0	Possible	Vraisemblable
Hépatite	Grade 3	0	Possible	Vraisemblable
Colite	Grade 2	8	Possible	Vraisemblable
Hématologiques				
Éosinophilie	Grade 2	10	Possible	Vraisemblable
SAM	Grade 5	1	Possible	Possible
Maladies inflammatoires				
Sarcoïdose	Grade 2	6	Possible	Vraisemblable
Autre				
Hyperkaliémie	Grade 2	0	Douteuse	Possible

SAM : Syndrome d'Activation Macrophagique.

Tableau 4 : Concordance de l'imputabilité des ICI dans la survenue d'évènements indésirables « avant » et « après » déclaration à la pharmacovigilance

A priori \ A posteriori	A posteriori			Total
	Douteuse	Possible	Vraisemblable	
Douteuse	0 (0%)	2 (8%)	0 (0%)	2 (8%)
Possible	2 (8%)	4 (17%)	8 (33%)	14 (58%)
Vraisemblable	0 (0%)	0 (0%)	8 (33%)	8 (33%)
Total	2 (8%)	6 (25%)	16 (67%)	24 (100%)

2. Cartographie des pratiques

2.1. Circuit de gestion des toxicités au niveau national

De Septembre 2020 à Février 2021, 48 établissements ont été contactés et 41 ont répondu au questionnaire (taux de réponse de 85%) dont 24 CHRU (59%) et 17 CLCC (41%). Ces centres employaient en moyenne 17 oncologues (médiane 13 ; intervalle 3-80) pour une moyenne de 265 patients traités par ICI par an (médiane 200 ; intervalle 20-1200). On notait la présence d'essais thérapeutiques incluant un traitement par ICI dans la majorité de ces centres (n=40, 98%).

Moyens à disposition

Concernant les moyens à disposition dans ces établissements au niveau national (*Figure 6*) : 16 (39%) disposaient d'une RCP locale dédiée à la gestion des irAEs dont 8 (19%) en association CHRU/CLCC, et les 25 autres (61%) disposaient uniquement d'un réseau de spécialistes dédiés à la gestion des irAEs.

Les autres ressources disponibles étaient : un circuit d'éducation thérapeutique dans 16 centres (39%), une consultation de MI dans 10 (24%), une RCP de recours de médecine interne dans 7 (17%) et de façon plus anecdotique une ligne téléphonique dédiée pour 4 (10%) ou encore un application smartphone pour 2 d'entre eux (5%).

Spécialistes intervenant dans les circuits de gestion des irAEs

Les spécialistes intervenant au sein de ces circuits de gestion des irAEs étaient par ordre de fréquence (*Figure 7*) :

- Les oncologues (100% des réseaux de spécialistes).
- Les spécialistes d'organes : les dermatologues (100%), les endocrinologues (100%), les gastro-entérologues (100%), les neurologues (84%), les cardiologues (80%), les pneumologues (80%), les néphrologues (76%), les rhumatologues (68%), les ophtalmologues (52%), et dans moins de la moitié des cas les oto-rhino-laryngologistes (36%) et les urologues (32%).

- Plus rarement les spécialités transversales : les internistes (72%), les pharmaciens (60%), les gériatres (48%), les infectiologues (44%), les réanimateurs (36%), les urgentistes (24%) et les pédiatres (24%).

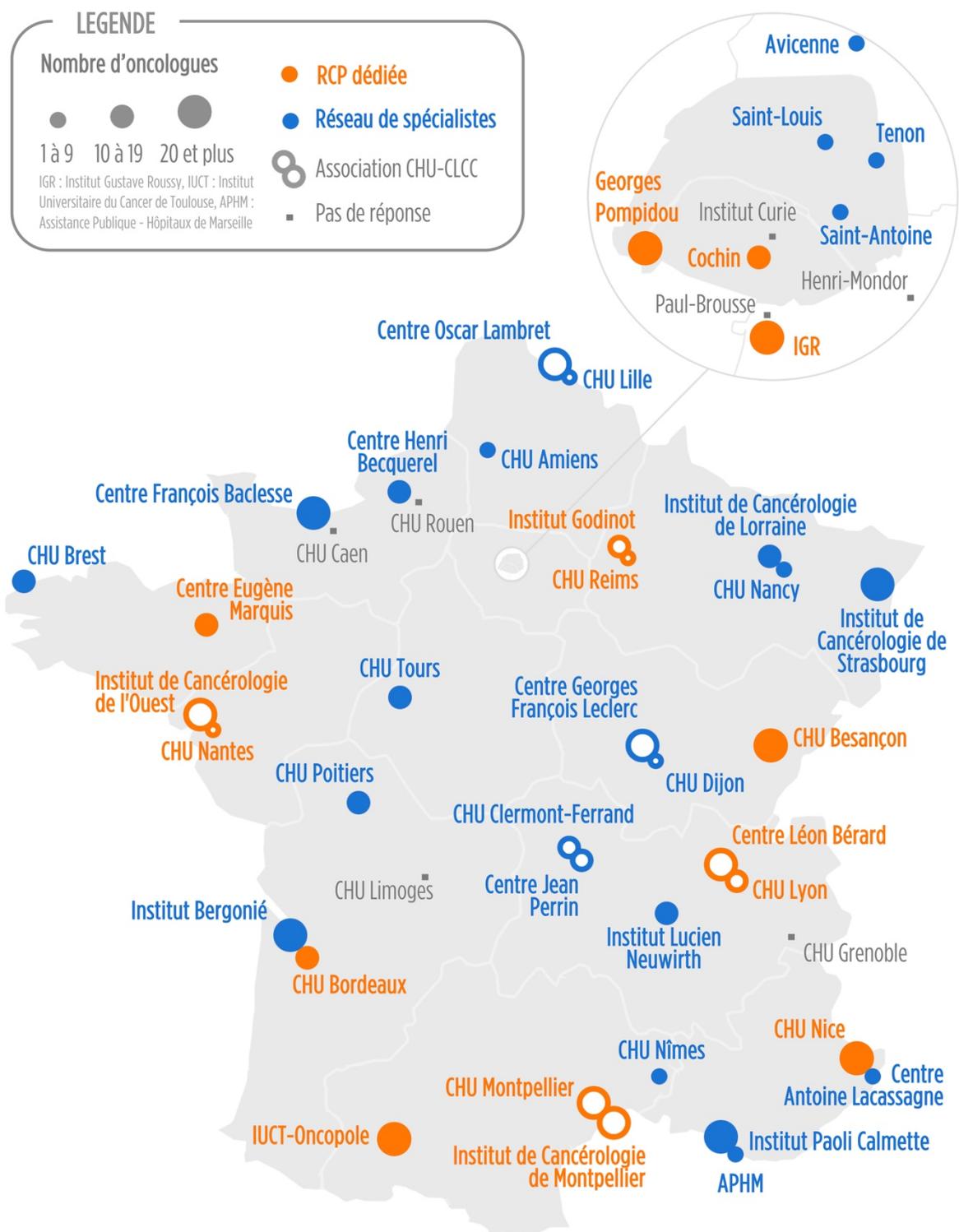


Figure 6 : Cartographie des circuits de gestion des irAEs en France métropolitaine

La liste de ces spécialistes au sein de chaque établissement n'était référencée de façon formelle que dans 64% d'entre eux (pour tous les spécialistes dans 36% des cas et pour certains spécialistes seulement dans 28% des cas).

Au sein des RCP dédiées aux irAEs, les spécialistes présents étaient par ordre de fréquence (*Figure 7*) :

- Les oncologues (100% des RCP).
- Les spécialistes d'organes : les dermatologues (94%), les gastro-entérologues (94%), les endocrinologues (88%), les pneumologues (88%), les néphrologues (88%), les rhumatologues (88%), les neurologues (81%), les cardiologues (81%), les pharmaciens (56%), et dans moins de la moitié des cas les ophtalmologues (38%), les hématologues (33%), les oto-rhino-laryngologistes (19%) et les urologues (12%).
- Les spécialités transversales : les internistes (100%), et plus rarement les infectiologues (25%), les réanimateurs (19%), les anatomopathologistes (17%), les médecins de pharmacovigilance (17%), les immuno-biologistes (17%), les gériatres (6%) et les urgentistes (6%).

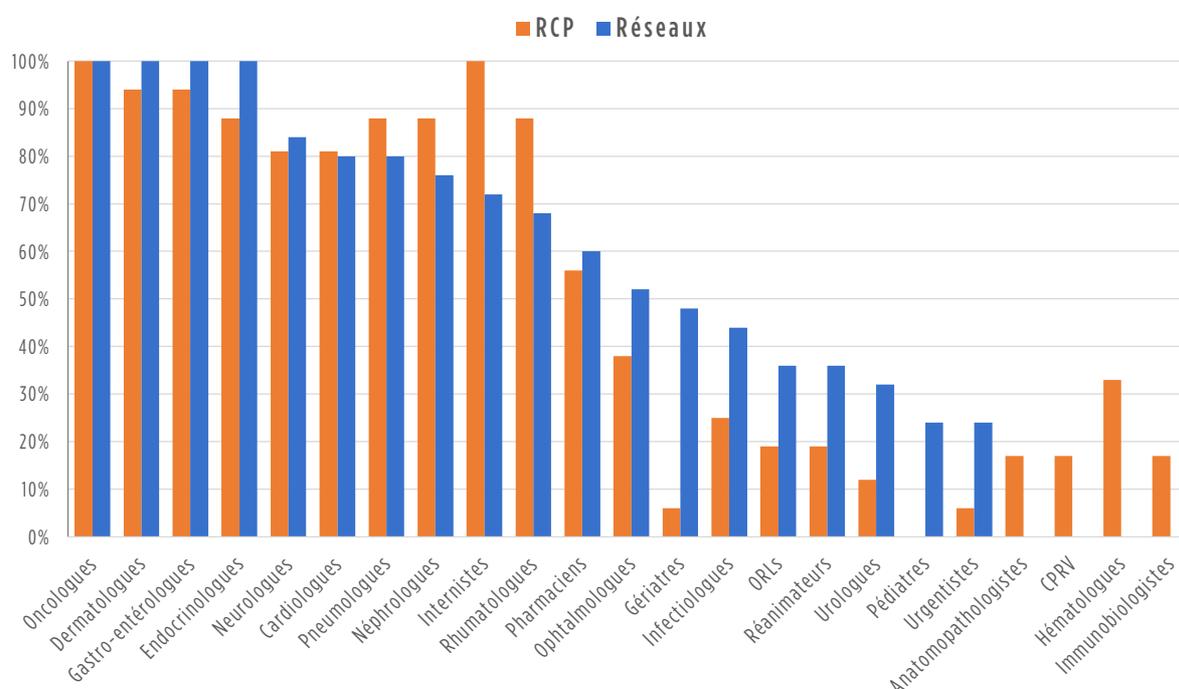


Figure 7 : Répartition des spécialistes intervenant au sein des circuits de gestion des irAEs

RCP dédiée au irAEs

Dans les centres disposant d'une RCP locale dédiée aux irAEs, l'accès à cette RCP était dans la majeure partie des cas possible pour les médecins extérieurs à l'établissement exerçant au niveau régional (81%) et plus rarement au niveau national (25%). Dans les autres cas, cet accès était limité aux médecins exerçant au sein de l'établissement pour 2 d'entre eux (12%) ou aux médecins du Groupement Hospitalier de Territoire (GHT) pour 1 (6%).

Les principales raisons de recours à ces RCP étaient la prise en charge diagnostique ou thérapeutique d'irAE dans 100% des RCP et le rechallenge d'ICI après survenue d'un irAE dans 100% également. L'introduction d'ICI était également discutée dans 68% d'entre elles et l'imputabilité du traitement par ICI dans la survenue d'un irAE dans seulement 6%. Le statut réanimatoire du patient était enregistré dans 19% des cas.

La présentation de tous les irAEs en RCP n'était systématique que dans 19% d'entre elles. Dans les autres cas les irAEs présentés pouvaient concerner des toxicités de grade > 2 (93% des réponses), rares ou inhabituelles (69%) et cortico-résistantes (50%).

La fréquence de ces RCP était principalement mensuelle (69%) ou bimensuelle (31%) et permettaient de traiter en moyenne 7 dossiers par séances (médiane 5 ; intervalle 3-15) soit en moyenne 80 dossiers par an (médiane 60 ; intervalle 15-180).

Mise en place et apport en pratique courante

Concernant la mise en place de ces circuits de gestion des irAEs, elle s'est faite principalement à l'initiative des oncologues (51% des réponses), des autres spécialistes d'organes concernés par les irAEs ou la prescription d'ICI (32%), des internistes (15%) et des médecins de pharmacovigilance (2%) entre 2013 et 2020.

Les difficultés rencontrées à leur mise en place étaient multiples (*Figure 8*) : la difficulté à regrouper les différents spécialistes sur le même temps (63% des répondants) ou le même lieu (41%), le manque de support informatique (27%), le manque de financement (27%), l'existence d'autres RCP jugées comme suffisantes (17%), la difficulté à sensibiliser les différents spécialistes impliqués (12%), le manque de locaux (7%) et le nombre de patients concernés jugé comme trop limité (4%).

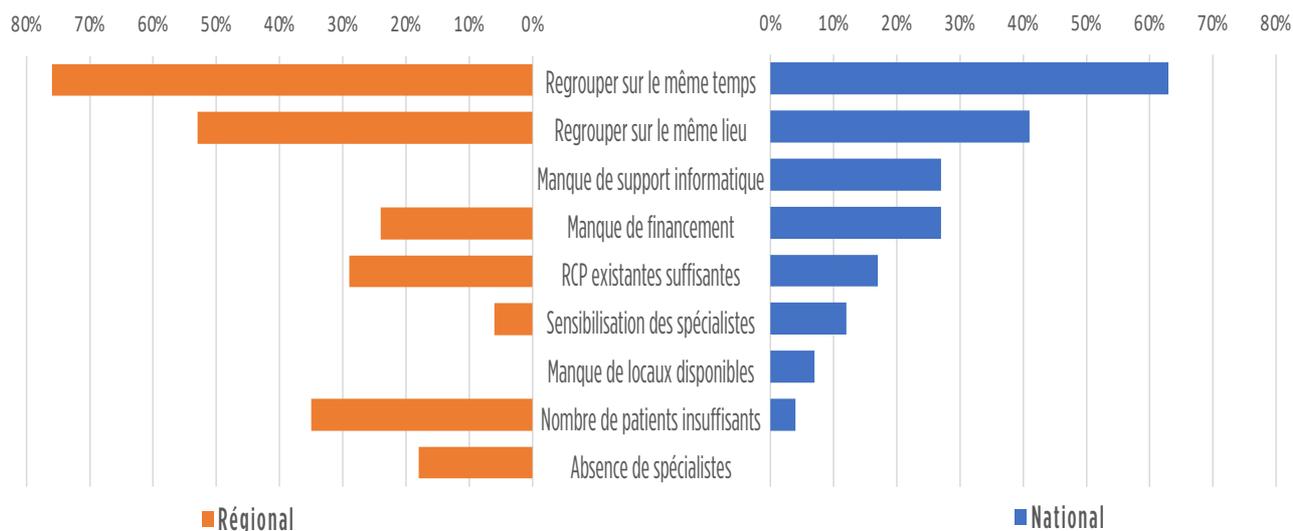


Figure 8 : Difficultés rencontrées lors de la mise en place des circuits de gestion des irAEs au niveau régional et national

En pratique courante, l'apport de ces circuits de gestion était de permettre la formation médicale continue (FMC) des médecins de l'établissement (66% des répondants), la constitution de base de données (54%), la FMC destinée aux médecins extérieurs à l'établissement (37%), la déclaration systématique des irAEs en pharmacovigilance (34%), la formation des professionnels paramédicaux (10%), la mise en place de circuits d'éducation thérapeutique (5%) et des activités de recherche ou de publication scientifique (2%).

Pharmacovigilance

Enfin concernant la pharmacovigilance, 41 centres (100%) disposaient d'un pharmacien et 23 (56%) d'un médecin de pharmacovigilance au sein de leur

établissement, dont 27% et 17% respectivement intégrés au sein de leur circuit de gestion des irAEs. Sur l'ensemble des centres, 97% déclarent leurs irAEs au CRPV (dont 28% de façon systématique) et 38% au REISAMIC (dont 2% de façon systématique).

2.2. Circuit de gestion des toxicités au niveau régional

De Septembre 2020 à Février 2021, 28 établissements du Nord Pas-de-Calais ont été contactés et 17 ont répondu au questionnaire (taux de réponse de 61%). Sept de ces établissements étaient des hôpitaux publics (41%) et 10 des établissements privés (59%) dont 8 (47%) des centres privés d'oncologie-radiothérapie. Soixante-seize pourcents de ces établissements étaient situés dans le département du Nord (n=13) et 24% dans le département du Pas-de-Calais (n=4). Ces centres employaient en moyenne 4 oncologues (médiane 5 ; intervalle 2-24) pour une moyenne de 50 patients traités par ICI par an (médiane 65 ; intervalle 10-150). On notait la présence d'essais thérapeutiques incluant un traitement par ICI dans 59% de ces centres (n=10).

Moyens à disposition

Concernant les moyens à disposition pour la gestion des irAEs au niveau régional : 7 centres (41%) disposent d'un réseau de spécialistes dédiés à la gestion des irAEs (dont 5 hôpitaux publics, 2 Clinique/Hôpital privés et aucun centre privé d'oncologie-radiothérapie). Les moyens de recours en absence de réseau de spécialistes au sein de l'établissement faisaient appel au réseau de spécialistes du CHU de Lille (70% des répondants), aux spécialistes d'un autre établissement de proximité (41%), à la RCP d'immunologie clinique de médecine interne du CHU de Lille (29%), et à la RCP ImmunoTOX de l'Institut Gustave Roussy (12%). Les autres ressources disponibles étaient un circuit d'éducation thérapeutique dans 4 centres (24%) et de façon plus anecdotique une consultation de médecine interne pour 1 (6%), une ligne téléphonique dédiée pour 1 (6%).

L'évaluation des moyens existants concernant la gestion des irAEs était majoritairement jugée comme insuffisante au niveau local (56% des répondants) mais suffisante au niveau régional (57%) et national (78%). Les moyens inexistantes plébiscités étaient la mise en place d'un réseau de spécialistes dédiés au niveau local (59%), d'une RCP dédiée au niveau régional (41%), d'une consultation d'éducation thérapeutique au niveau local (18%) et d'une optimisation du réseau de spécialistes régional existant avec amélioration de son accessibilité (12%) (Figure 9).

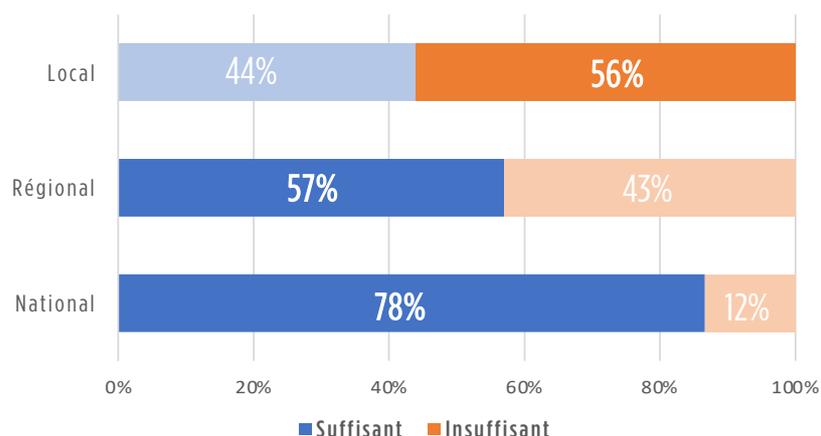


Figure 9 : Évaluation des moyens existants concernant la gestion des irAEs au niveau local, régional et national

Moyens de recours régionaux existants

Concernant la RCP d'immunologie clinique du CHRU de Lille, 41% des sondés (n=7) avaient connaissance de l'existence de cette RCP dont 24% (n=4) l'utilisaient occasionnellement pour la gestion de toxicité de grade > 2 (100% des répondants) ou l'introduction d'ICI chez un patient à risque du fait d'antécédents de MAI (50 %).

Concernant le réseau de spécialistes dédiés aux irAEs du CHRU de Lille, 53% des sondés (n=9) avaient connaissance de l'existence de ce réseau dont 35% (n=6) l'utilisent occasionnellement et 6% (n=1) régulièrement. Les raisons de recours à ce réseau de spécialistes étaient principalement la gestion de toxicités rares (71% des répondants) ou de grade > 2 (71%) et plus rarement la gestion de toxicités cortico-résistantes (43%), l'introduction d'ICI chez un patient à risque du fait d'antécédents de MAI (43%) et le rechallenge d'ICI après survenue d'un irAE (43%).

Mise en place des circuits de gestion des irAEs

Les difficultés pour améliorer ces circuits de gestion des irAEs au niveau local étaient multiples (*Figure 8*) : la difficulté à regrouper les différents spécialistes sur le même temps (76% des répondants) ou le même lieu (53%), le nombre de patients concernés jugé comme trop limité (35%), l'existence d'autres RCP jugées comme suffisantes (29%), le manque de financement (24%), la difficulté à mobiliser les spécialistes d'un autre établissement (18%) et la difficulté à sensibiliser les différents spécialistes impliqués (6%).

Pharmacovigilance

Enfin concernant la pharmacovigilance, 17 centres (100%) disposent d'un pharmacien et 1 (6%) d'un médecin de pharmacovigilance au sein de leur établissement. Sur l'ensemble des centres, 100% déclarent leur irAE au CRPV (dont 19% de façon systématique et 81% pour les toxicités rares uniquement) et 12% au REISAMIC.

Pratique courante

En pratique courante, l'enquête concernant les principales situations rencontrées lors de la prescription d'ICI retrouvaient (ces différentes modalités pouvaient se combiner pour un même patient) :

- En cas d'introduction d'un ICI chez un patient à risque du fait d'antécédents de MAI (*Figure 10 A*) : 6% des sondés géraient seuls cette introduction, les autres cherchaient à obtenir un avis téléphonique spécialisé (59% des répondants), réadressaient le patient au médecin spécialiste référent le suivant pour sa MAI (59%), discutaient du dossier en RCP d'organe locale (29%) ou avaient recours à la RCP régionale d'immunologie clinique du CHRU de Lille (12%).
- En cas de survenue d'un irAE léger de grade ≤ 2 et fréquent (*Figure 10 B*) : 71% des sondés géraient seuls cette toxicité, les autres faisaient appel aux spécialistes d'organes concernés de leur établissement (29% des répondants),

au réseau de spécialistes du CHRU de Lille (18%) ou avaient recouru à la RCP nationale dédiée aux irAEs de l'institut Gustave Roussy (6%).

- En cas de survenue d'un irAE sévère de grade ≥ 3 , corticoïdes-résistant ou rare (*Figure 10 C*) : 6% des sondés géraient seuls cette toxicité, les autres faisaient appel aux spécialistes d'organes concernés de leur établissement (65% des répondants), avaient recours au réseau de spécialistes du CHU de Lille (47%), faisaient appel au médecin réanimateur de leur établissement (41%), faisaient appel aux médecins internistes de leur établissement (12%) ou avaient recours à la RCP nationale dédiée aux irAEs de l'institut Gustave Roussy (6%).
- En cas de réintroduction d'un ICI chez un patient ayant présenté un irAE (*Figure 10 D*) : 18% des sondés géraient seuls cette réintroduction, les autres faisaient appel aux spécialistes d'organes concernés de leur établissement (59% des répondants), avaient recours au réseau de spécialistes du CHU de Lille (35%), faisaient appel aux médecins internistes de leur établissement (6%) ou avaient recours à la RCP nationale dédiée aux irAEs de l'institut Gustave Roussy (6%).



Figure 10 : Moyens de recours des prescripteurs du Nord-Pas-de-Calais pour la prise en charge des irAEs

En cas d'introduction d'un ICI chez un patient à risque d'irAE (A), d'irAE de grade ≤ 2 (B), d'irAE de grade ≥ 3 (C) et de rechallenge d'un ICI après irAE (D)

DISCUSSION

1. A propos des données de vie réelle

Dans cette première partie, notre étude s'est intéressée à décrire les profils de toxicités rencontrés sous ICI et la complexité de leur prise en charge en condition de vie réelle à l'échelle d'un établissement. Au sein de notre population comprenant des patients « à risque d'irAE » ou exclus des essais thérapeutiques évaluant les ICI à savoir les patients avec antécédents de MAI et ceux recevant une corticothérapie à l'initiation du traitement, nous avons mis en évidence :

- Une prévalence des irAEs de grade ≥ 2 médicalement significatif de 24%. Parmi ces irAEs ayant eu besoin d'une intervention à visée diagnostique ou thérapeutique, 50% ont nécessité l'intervention d'un autre spécialiste que l'oncologue du patient pour leur prise en charge.
- Un taux faible de patients ayant bénéficié d'une consultation d'éducation thérapeutique préalable à l'initiation du traitement par ICI de 33%.
- Un taux faible de déclaration en pharmacovigilance des irAEs de 2% au sein de notre cohorte rétrospective. Dans notre cohorte prospective, la déclaration systématique en pharmacovigilance de tout évènement indésirable survenant en cours de traitement par ICI a permis une reclassification de l'imputabilité du traitement dans la survenue de ces évènements dans 50% des cas.

Les irAEs présentés par les patients de notre étude étaient ceux attendus sous ICI (15), hormis la surreprésentation des toxicités hématologiques (14%) et cardiologiques (7%) liée au recueil des cas d'éosinophilie et d'augmentation isolée des troponines. Ces toxicités, estimées comme rares mais potentiellement sévère dans la littérature (34)(35), étaient considérées dans notre étude comme médicalement significatives car ayant nécessité une intervention à visée diagnostique et/ou thérapeutique.

Une étude de vie réelle multicentrique réalisée au Royaume-Unis en 2019 retrouvait un taux de prévalence d'irAEs de grade 2 cliniquement significatifs de 34% mais leur population comportait une proportion plus importante de patients avec antécédents de MAI que la nôtre (16% versus 6%) (36).

Les bénéfiques de l'Education thérapeutique du patient (ETP) apparaissent particulièrement intéressants dans le cadre de la prescription d'ICI du fait de leur profils de tolérance et de la gestion de ces toxicités différents des chimiothérapies conventionnelles (37). Ce sujet fait d'ailleurs actuellement l'objet d'une étude randomisée contrôlée promue par l'institut de Cancérologie de l'Ouest, évaluant l'impact de l'ETP sur la survenue d'irAES de grade ≥ 3 en cours de traitement par ICI (*protocole EDHITO*).

En plus d'aider les cliniciens à évaluer l'imputabilité du traitement par ICI dans la survenue d'un évènement indésirable (38), la pharmacovigilance apparait aujourd'hui comme un des outils privilégiés de surveillance et de signalement en temps réel des toxicités des ICI, en particulier en cas d'irAEs rares ou nouveaux (39), comme l'éosinophilie sous immunothérapie décrite par l'équipe lilloise de *Scanvion et al* à l'aide de l'analyse de la base de pharmacologie nationale française, permettant ainsi de mieux décrire ce type de toxicités (34).

Notre étude comportait des limites puisque le recueil était en partie rétrospectif, comportant donc un risque de biais d'information puisque seules les toxicités rattachées au traitement et rapportées dans les courriers de consultations ou d'hôpital de jour ont pu être recueillies. De plus notre étude était monocentrique ne permettant donc pas une généralisation de nos résultats. Enfin la population de notre étude était hétérogène (en termes d'ICI reçus, de lignes de traitements et de types histologiques) et certains patients du groupe « sans irAEs » pouvaient avoir présenté un irAE avant ou après la période de recueil de 6 mois rendant la comparaison entre les deux groupes impossible.

Notre étude est originale puisqu'à notre connaissance aucune étude ne s'était jusqu'alors intéressée à décrire l'apport de la pharmacovigilance dans la détermination de l'imputabilité des ICI dans la survenue d'irAEs. Une équipe lilloise avait déjà

démontré en 2015 l'apport de la pharmacovigilance qui confortait le diagnostic de iatrogénie des cliniciens en médecine interne dans 74% des cas (40).

En synthèse, la constitution de bases de données de vie réelle, l'augmentation de la proportion de patients bénéficiant d'une consultation d'ETP et l'accroissement du taux de déclarations en pharmacovigilance sont donc des points essentiels de l'amélioration de la gestion des irAEs.

2. A propos de la cartographie des pratiques

Dans cette deuxième partie, notre étude s'est intéressée à décrire dans un premier temps les circuits de gestion des irAEs au niveau national. Au sein des CLCC et CHRU, nous avons mis en évidence :

- L'existence de RCP dédiée aux irAEs dans 39% de ces établissements et de circuit d'éducation thérapeutique dans 39% d'entre eux. Le principal problème rencontré dans la mise en place de ces circuits de gestion était la difficulté à regrouper les différents spécialistes sur le même temps pour 63% d'entre eux.
- La forte représentation des spécialistes intervenant dans la gestion des irAEs fréquents au sein de ces RCP dédiées. A l'inverse les spécialités transversales (pédiatrie et gériatrie), les spécialistes de premiers recours (médecins généralistes et urgentistes), ceux intervenant dans la prise en charge thérapeutique des irAEs sévères (réanimateurs) et ceux participant à la prise en charge diagnostique (anatomopathologistes, biologistes et radiologues) étaient sous-représentés.
- La fréquence mensuelle de ces RCP dédiée aux irAEs dans 69% des cas avec un nombre de dossiers traités par séance de 7 en moyenne.
- La présence de médecins de pharmacovigilance dans 56% des établissements et dans 17% des RCP dédiées aux irAEs, et de pharmaciens dans 100% des centres.

Dans cette deuxième partie, notre étude s'est intéressée à décrire dans un deuxième temps les circuits de gestion des irAEs au niveau régional. Au sein des établissements autorisés à traiter le cancer dans le Nord-Pas-de-Calais, nous avons mis en évidence :

- L'existence de réseaux de spécialistes locaux au sein de 41% des établissements et de circuits d'éducation thérapeutique dans 24% d'entre eux. Le principal problème rencontré dans la mise en place de ces circuits de gestion était également la difficulté à regrouper les différents spécialistes sur le même temps (76%).
- Un taux de connaissance des moyens régionaux de recours existants de 53% pour le réseau de spécialiste du CHU de Lille et 41% pour la RCP d'immunologie clinique du CHU de Lille.
- Une évaluation de ces moyens existants concernant la gestion des irAEs jugés majoritairement comme insuffisante au niveau local (56% des réponses) mais suffisante au niveau régional (57%).

Le modèle des RCP dédiées au irAEs apparaît peu adapté à la prise en charge en pratique quotidienne des irAEs fréquents du fait du nombre limité de spécialistes intervenants, de leur fréquence majoritairement mensuelle et du faible nombre de dossiers traités par séance. Il apparaît en revanche plus intéressant pour la prise en charge des irAEs inhabituels au sein de circuits de compétences dédiés. Dans le rapport d'activité de leur RCP ImmunoTOX, l'équipe française de l'institut Gustave Roussy à Villejuif soulignait l'intérêt de cette RCP principalement pour la prise en charge des irAEs rares ou complexes et sa valeur ajoutée éducative en constituant des bases de données de pharmacovigilance des irAEs émergents (41). En suisse, l'équipe de l'Hôpital Universitaire de Bâle soulignait l'intérêt d'intégrer les anatomopathologistes et les biologistes à ces RCP en mettant en lumière leur apport dans la prise en charge diagnostique des irAEs mais également dans la recherche de biomarqueurs pronostiques de ces toxicités (42).

De plus, cette collaboration multidisciplinaire apparaît également essentielle dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des réponses atypique sous immunothérapie que sont l'hyperprogression et la pseudoprogression. Ce sujet a fait l'objet d'un case report à la suite de ce travail concernant deux patients (dont un de notre cohorte rétrospective) ayant présenté une pseudoprogression tardive sous immunothérapie (43).

Enfin, une meilleure implication des pharmaciens cliniciens dans la déclaration des effets indésirables au CRPV constitue un moyen efficace d'augmenter le nombre de dossier transmis aux services de pharmacovigilances (44).

Notre étude comportait des limites, puisque la collection des données était déclarative basée sur un questionnaire en ligne, comportant donc un risque de biais de non-réponse totale (absence de réponse à l'ensemble du questionnaire) ou partiel (absence de réponse à certaines questions). Une seule réponse au questionnaire était retenue par établissement, comportant donc un risque de biais de représentativité. Concernant le versant régional de notre étude, le faible nombre de réponse, même avec un taux de réponse de 67%, comporte un risque de biais d'échantillonnage.

Lors de la réalisation de ce travail, il n'existait à notre connaissance aucune étude ayant décrit les circuits de gestion des irAEs à l'échelle nationale ou régionale en France. Lors de la rédaction de ce travail, la Société Française d'Immunothérapie du Cancer (FITC) a mis en ligne un annuaire national des réseaux de prise en charge des irAEs reprenant une partie des réseaux mis en évidence dans notre étude et renforçant ainsi sa validité externe.

En synthèse, l'identification de référents dans chaque spécialité médicale pouvant être impliquée dans la prise en charge des irAEs et surtout leur plus grande accessibilité est un des principaux enjeux pour les centres de références régionaux que sont les CHU et CLCC. Par ailleurs, l'amélioration de la déclaration en pharmacovigilance des irAEs pourrait se faire avec l'aide de ces réseaux et également des pharmaciens présents dans chaque établissement, en relais des médecins de pharmacovigilance présents uniquement dans les CRPV.

3. Perspectives

En 2019, la Haute Autorité de Santé (HAS) a estimé à 20 000 le nombre de nouveaux patients par an traités par ICI en France (45), laissant présager un nombre grandissant d'irAEs à prendre en charge (environ 4800 irAEs médicalement significatifs par an en prenant le taux de prévalence de 24% retrouvé dans notre étude). En outre, le nombre croissant de patients recevant un traitement par ICI soulève la question d'un transfert d'une partie de l'administration de ces thérapeutiques en ville via une Hospitalisation à Domicile (46).

La gestion pluridisciplinaire de ces irAEs repose sur 5 piliers d'après *Champiat et al.* qui sont 5 domaines d'amélioration potentiels, à savoir : *la prévention, l'anticipation, la détection, le traitement et le suivi* (47). En 2019, l'équipe de *Cole et al.* proposait 10 innovations dans le domaine de la gestion des irAEs (48). Nous avons choisi de retenir ici 5 pistes d'améliorations concrètes répondant aux attentes régionales et s'inspirant des circuits de gestion existants au niveau national ou international (*Figure 11*).

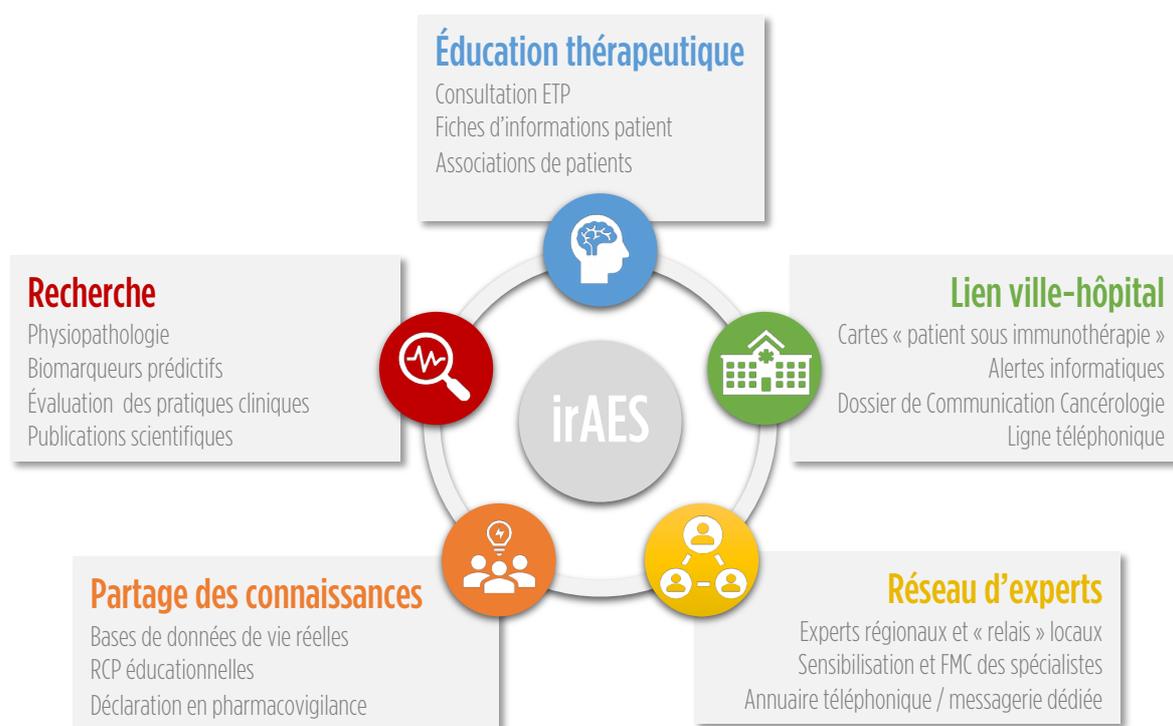


Figure 11 : Pistes d'amélioration des circuits de gestion des irAEs

Piste 1. Généralisation de l’ETP à l’ensemble des patients recevant un ICI dans le but de permettre une meilleure compréhension par le patient du mécanisme d’action du traitement et de ses potentielles toxicités, et ainsi d’améliorer leur détection et leur prise en charge de façon précoce. Idéalement cette information devrait être délivrée lors d’une consultation dédiée distincte de la consultation d’annonce et avant l’initiation du traitement. L’amélioration de l’intégration de cette information par le patient nécessite qu’elle soit adaptée à son niveau de compréhension, et qu’elle soit délivrée à l’oral et également à l’écrit sous forme de support physique papier ou électronique.

Dans cette optique, l’OMEDIT (*Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques*) des Haut-de-France propose des fiches d’informations destinées aux patients pouvant être remises en main propre en fin de consultation. Ces fiches reprennent la liste des principaux effets indésirables attendus, les moyens de prévention pouvant être mise en place par le patient, les conduites à tenir en cas de survenue et les signes d’alerte devant l’amener à reconsulter.

L’implication des Infirmières de Pratiques Avancées et des associations de patients apparaît particulièrement adaptée à cette étape de la prise en charge.

Piste 2. Amélioration du lien ville-hôpital en renforçant les moyens de communications entre l’oncologue référent du patient et les médecins de premiers recours (médecin généraliste et urgentistes) pouvant être amené à prendre en charge les irAEs en première ligne. Cette communication repose de façon historique sur les courriers envoyés au médecin traitant et au patient, mais ce moyen de transmission de l’information apparaît aujourd’hui peu adapté en pratique (retard de secrétariat, mauvais adressage, non disponibilité en cas d’admissions dans un autre hôpital) et désuet à l’ère du numérique.

Cette meilleure communication passe en premier lieu par une meilleure identification des patients recevant un ICI, et pourrait s’appuyer par exemple sur la mise à disposition de « carte de patient sous immunothérapie » (reprenant le nom de la molécule prescrite, le nom de l’oncologue référent et le numéro de téléphone à

joindre en cas de besoin) ou sur la mise en place d'alerte informatique lorsqu'un patient recevant un ICI est hospitalisé au sein de l'établissement où il reçoit ce traitement.

Le deuxième point clé de l'amélioration du lien ville-hôpital est l'optimisation des moyens de communication entre les différents intervenants de la prise en charge du patient. Ce partage des informations au niveau régional pourrait reposer sur l'enrichissement avec les courriers de consultations ou d'hôpital de jour du Dossier Communicant en Cancérologie (DCC) proposé par le réseau régional de cancérologie *Onco-HDF*®. La facilitation de l'accès à ce dossier par l'ensemble des médecins intervenant dans la prise en charge des patients sous ICI, qu'ils soient oncologues ou non, est également primordiale. Idéalement, une ligne téléphonique dédiée devrait permettre un accès permanent à un médecin sensibilisé à la gestion spécifique des irAEs afin d'orienter la prise en charge de premier recours, en particulier lorsque l'oncologue référent ou son équipe ne sont pas joignables (nuit et week-end principalement).

L'implication des oncologues dans l'optimisation de leur communication, l'accès à ces informations et la sensibilisation des médecins de premiers recours se révèle indispensable à ce niveau.

Piste 3. Faciliter l'accès aux spécialistes experts dans la gestion des irAEs avec l'identification au niveau des centres de référence régionaux de correspondants privilégiés dans chaque spécialité amenée à prendre en charges ces toxicités au sein de réseaux dédiés. Les RCP dédiée aux irAEs et leurs contraintes organisationnelles apparaissent ici peu adaptées à la prise en charge en pratique courante quotidienne d'un grand nombre d'irAEs.

La simplification de cet accès au niveau régional pourrait passer par la structuration de « relais » via des spécialistes sensibilisés à la spécificité de la prise en charge des irAEs au sein des établissements périphériques, impliquant la FMC de ces spécialistes par les référents régionaux. Une autre possibilité serait de mettre en place un moyen de communication simple entre ces différents interlocuteurs et sa diffusion large au niveau régional, sous la forme d'annuaire téléphonique ou de

messengeries informatiques avec secrétariat dédié pour permettre la gestion optimale des demandes d'avis spécialisés.

L'implication et la sensibilisation des spécialistes non-oncologues, et en particulier des médecins internistes de par leur transversalité, s'avère inévitable à ce stade.

Piste 4. Partage des connaissances acquises de la pratique clinique afin de faire bénéficier de l'expérience de chacun au plus grand nombre dans l'optique de garantir l'égalité des chances dans la gestion des irAEs quel que soit le lieu de prise en charge. L'enseignement par les pairs est à la base de l'apprentissage de la médecine, et l'évolution constante des connaissances dans le domaine de l'immunothérapie rend aujourd'hui indispensable le partage des savoirs acquis en dehors de la recherche clinique. Dans l'optique de mettre en évidence certains irAEs émergents ou de mieux appréhender les irAEs rares, il est donc indispensable de constituer des bases de données dépassant l'échelle d'un seul service ou d'un seul établissement.

La place des RCP dédiées aux irAEs apparaît ici particulièrement intéressante dans l'implémentation de ces circuits de compétences de par leur rôle éducationnel et par la constitution de bases de données de vie réelle

Un autre moyen privilégié de faire progresser le partage de ces connaissances serait de favoriser la déclaration systématique des irAEs auprès des services de pharmacovigilance. La simplification et l'automatisation de ces déclarations, à l'aide des outils informatiques servant à l'utilisation des dossiers patients, pourrait être une des pistes d'amélioration.

L'implication des CRPV au niveau régional, et des pharmaciens de chaque établissement en « relais » au niveau local est donc primordiale.

Piste 5. Encourager la recherche clinique et fondamentale dans le domaine des irAEs en impliquant l'ensemble des acteurs médicaux et paramédicaux intervenant dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces toxicités. L'exercice d'une médecine fondée sur les preuves implique de baser notre pratique clinique sur les données de la littérature médicale. L'amélioration de ces pratiques est donc directement liée aux progrès des connaissances issues de la recherche et à leurs publications.

Dans un domaine de recherche aussi récent, de nombreuses questions restent à explorer au niveau fondamental, notamment concernant la physiopathologie exacte des irAEs et l'identification de biomarqueurs prédictifs de ces toxicités. De plus l'évaluation des pratiques doit rester une des priorités de la recherche clinique.

L'implication de la recherche institutionnelle au sein des circuits de gestion est donc capitale dans l'amélioration de la gestion des irAEs.

CONCLUSION

L'organisation des circuits de gestion des irAEs est encore aujourd'hui très inégale en France et s'articule autour de la collaboration multidisciplinaire de nombreux spécialistes formalisée sous la forme de RCP ou de réseaux de spécialistes au sein d'établissements de référence régionaux. Les principaux enjeux actuels des centres de références régionaux pour implémenter ces circuits de gestion sont l'amélioration de l'éducation thérapeutique des patients, le renforcement du lien ville-hôpital, la facilitation de l'accès aux spécialistes formés et sensibilisés aux spécificités des irAEs, le partage des compétences acquises pour en faire bénéficier le plus grand nombre notamment via les services de pharmacovigilance, et la structuration de la recherche autour de ces problématiques.

Dans cette organisation le rôle de l'oncologue apparaît donc comme central en coordonnant l'intervention des différents spécialistes participant à la prise en charge des irAEs et en sensibilisant ces spécialistes aux spécificités oncologiques de ses patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Disis ML. Immune Regulation of Cancer. *J Clin Oncol.* 10 oct 2010;28(29):4531-8.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* mars 2011;144(5):646-74.
3. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity.* juill 2013;39(1):1-10.
4. Zamani MR, Aslani S, Salmaninejad A, Javan MR, Rezaei N. PD-1/PD-L and autoimmunity: A growing relationship. *Cell Immunol.* déc 2016;310:27-41.
5. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science.* 23 mars 2018;359(6382):1350-5.
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. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 oct 2015;373(17):1627-39.
8. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther.* 1 avr 2015;14(4):847-56.
9. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science.* 3 avr 2015;348(6230):69-74.
10. Colle E, Andre T, Lebbe C, Borg C. Facteurs prédictifs et biomarqueurs précoces de réponse aux inhibiteurs de checkpoint immunologiques (anti-PD-1, anti-PD-L1). *Oncologie.* sept 2016;18(9-10):533-42.
11. Elkrief A, Derosa L, Zitvogel L, Kroemer G, Routy B. The intimate relationship between gut microbiota and cancer immunotherapy. *Gut Microbes.* 4 mai 2019;10(3):424-8.
12. Haslam A, Prasad V. Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Are Eligible for and Respond to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Drugs. *JAMA Netw Open.* 3 mai 2019;2(5):e192535.
13. Van der Vlist M, Kuball J, Radstake TRD, Meyaard L. Immune checkpoints and rheumatic diseases: what can cancer immunotherapy teach us? *Nat Rev Rheumatol.* oct 2016;12(10):593-604.
14. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 11 janv 2018;378(2):158-68.
15. Comont T, Belliere J, Sibaud V, Alric L, Meyer N, Mazières J, et al. Toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint en 2019 : mise au point. *Rev Médecine Interne.* 1 janv 2020;41(1):37-45.
16. Bertrand A, Kostine M, Barnette T, Truchetet M-E, Schaeffer T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 4 sept 2015
17. Wang P-F, Chen Y, Song S-Y, Wang T-J, Ji W-J, Li S-W, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2017
18. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2 juill 2015;373(1):23-34.
19. Michailidou D, Khaki AR, Morelli MP, Diamantopoulos L, Singh N, Grivas P. Association of blood biomarkers and autoimmunity with immune related adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Sci Rep.* déc 2021;11(1):9029.
20. Hommes JW, Verheijden RJ, Suijkerbuijk KPM, Hamann D. Biomarkers of Checkpoint Inhibitor Induced Immune-Related Adverse Events—A Comprehensive Review. *Front Oncol.* 11 févr 2021;10:585311.
21. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 16 janv 2018;168(2):121.
22. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 1 sept 2019;5(9):1310.

23. Schoenfeld SR, Aronow ME, Leaf RK, Dougan M, Reynolds KL. Diagnosis and Management of Rare Immune-Related Adverse Events. *The Oncologist*. janv 2020;25(1):6-14.
24. Ghisoni E, Wicky AM, Latifyan S, Mederos Alfonso NN, Özdemir BC, Cuendet MA, et al. Long-lasting, irreversible and late-onset immune-related adverse events (irAEs) from immune checkpoint inhibitors (ICIs): A real-world data analysis. *J Clin Oncol*. 20 mai 2020;38(15_suppl):e15095-e15095.
25. Teulings H-É, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, et al. Vitiligo-Like Depigmentation in Patients With Stage III-IV Melanoma Receiving Immunotherapy and Its Association With Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 1 mars 2015;33(7):773-81.
26. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. juill 2017;28:iv119-42.
27. 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*. 14 févr 2018
28. On behalf of the Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group, Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. déc 2017;5(1):95.
29. Michot J-M, Lappara A, Le Pavec J, Simonaggio A, Collins M, De Martin E, et al. The 2016–2019 ImmunoTOX assessment board report of collaborative management of immune-related adverse events, an observational clinical study. *Eur J Cancer*. mai 2020;130:39-50.
30. Naidoo J, Zhang J, Lipson EJ, Forde PM, Suresh K, Moseley KF, et al. A Multidisciplinary Toxicity Team for Cancer Immunotherapy–Related Adverse Events. *J Natl Compr Canc Netw*. juin 2019;17(6):712-20.
31. Abu O, Singh P, Yenulevich E, Brito A, Ni J, Abdulnour EE, et al. Novel platform leveraging electronic medical record (EMR) to triage patients admitted with high-grade immune-related adverse events (irAEs) to the immune-toxicity (ITOX) service. *Open Access*. :7.
32. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Thérapies*. avr 2016;71(2):171-8.
33. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. mars 1977;33(1):159.
34. Scanvion Q, Béné J, Gautier S, Grandvilllemin A, Le Beller C, Chenaf C, et al. Moderate-to-severe eosinophilia induced by treatment with immune checkpoint inhibitors: 37 cases from a national reference center for hypereosinophilic syndromes and the French pharmacovigilance database. *Oncol Immunology*. 1 janv 2020;9(1):1722022.
35. Spallarossa P, Tini G, Sarocchi M, Arboscello E, Grossi F, Queirolo P, et al. Identification and Management of Immune Checkpoint Inhibitor–Related Myocarditis: Use Troponin Wisely. *J Clin Oncol*. 1 sept 2019;37(25):2201-5.
36. Olsson-Brown AC, Baxter M, Dobeson C, Feeney L, Lee R, Maynard A, et al. Real-world outcomes of immune-related adverse events in 2,125 patients managed with immunotherapy: A United Kingdom multicenter series. *J Clin Oncol*. 20 mai 2020;38(15_suppl):7065-7065.
37. Lasa-Blandon M, Stasi K, Hehir A, Fischer-Carlidge E. Patient Education Issues and Strategies Associated With Immunotherapy. *Semin Oncol Nurs*. oct 2019;35(5):150933.
38. Cautela J, Rouby F, Salem J-E, Alexandre J, Scemama U, Dolladille C, et al. Acute Coronary Syndrome With Immune Checkpoint Inhibitors: A Proof-of-Concept Case and Pharmacovigilance Analysis of a Life-Threatening Adverse Event. *Can J Cardiol*. avr 2020;36(4):476-81.
39. Raschi E, Gatti M, Gelsomino F, Ardizzoni A, Poluzzi E, De Ponti F. Lessons to be Learnt from Real-World Studies on Immune-Related Adverse Events with Checkpoint Inhibitors: A Clinical Perspective from Pharmacovigilance. *Target Oncol*. août 2020;15(4):449-66.
40. Rochoy M, Gautier S, Bordet R, Caron J, Launay D, Hachulla E, et al. Interactions pharmacovigilance – service de médecine interne : une aide précieuse au diagnostic. *Rev Médecine Interne*. août 2015;36(8):516-21.

41. Michot J-M, Lappara A, Le Pavec J, Simonaggio A, Collins M, De Martin E, et al. The 2016–2019 ImmunoTOX assessment board report of collaborative management of immune-related adverse events, an observational clinical study. *Eur J Cancer*. mai 2020;130:39-50.
42. Läubli H, Dirrhofer S, Zippelius A. Immune tumor board: integral part in the multidisciplinary management of cancer patients treated with cancer immunotherapy. *Virchows Arch*. 1 avr 2019;474(4):485-95.
43. Coudert V, Robin Y-M, Tessier W, Forestier A, Penel N. Two cases of rare late onset life-threatening pseudoprogression with immune check point inhibitors in advanced cancer patients – a case report. *Acta Oncol*. 4 mai 2021;60(5):683-6.
44. Guédat M-G, Gouraud A, Ramiah T, Demazière J, Delanoy B, Vial T, et al. Pharmacie clinique et pharmacovigilance à l'hôpital : bilan et perspectives après 9 ans d'expérience. *Therapies*. mai 2012;67(3):243-50.
45. Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2019;106(1):37-47.
46. Pages C, Vildary C, Boulanger P, Thomas K, Sibaud V, Delord JP, et al. Immunothérapie au plus proche du patient : l'expérience du domicile. *Ann Dermatol Vénéréologie*. déc 2020;147(12):A314-5.
47. 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*. avr 2016;27(4):559-74.
48. Cole S, Zibelman M, Bertino E, Yucebay F, Reynolds K. Managing Immuno-Oncology Toxicity: Top 10 Innovative Institutional Solutions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. mai 2019;(39):96-104.

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION RETROSPECTIVE	21
TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION PROSPECTIVE	24
TABLEAU 3 : CLASSIFICATION DE L'IMPUTABILITE DES ICI DANS LA SURVENUE D'EVENEMENTS INDESIRABLES « AVANT » ET « APRES » DECLARATION A LA PHARMACOVIGILANCE.....	25
TABLEAU 4 : CONCORDANCE DE L'IMPUTABILITE DES ICI DANS LA SURVENUE D'EVENEMENTS INDESIRABLES « AVANT » ET « APRES » DECLARATION A LA PHARMACOVIGILANCE.....	25

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : PRINCIPAUX CHECK-POINTS IMMUNITAIRES CIBLES PAR LES IMMUNOTHERAPIES DE TYPE ANTI-CTLA4, ANTI-PD1 ET ANTI-PDL1	3
FIGURE 2 : DISTRIBUTION DES IRAES DE GRADE 1-2 ET GRADE 3-5 EN FONCTION DU TYPE D'ICI.....	6
FIGURE 3 : PROFIL DES IRAES PRESENTES.....	20
FIGURE 4 : PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE DES IRAES.....	22
FIGURE 5 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES IRAES.....	22
FIGURE 6 : CARTOGRAPHIE DES CIRCUITS DE GESTION DES IRAES EN FRANCE METROPOLITAINE.....	27
FIGURE 7 : REPARTITION DES SPECIALISTES INTERVENANT AU SEIN DES CIRCUITS DE GESTION DES IRAES	28
FIGURE 8 : DIFFICULTES RENCONTREES LORS DE LA MISE EN PLACE DES CIRCUITS DE GESTION DES IRAES AU NIVEAU REGIONAL ET NATIONAL.....	30
FIGURE 9 : ÉVALUATION DES MOYENS EXISTANTS CONCERNANT LA GESTION DES IRAES AU NIVEAU LOCAL, REGIONAL ET NATIONAL	32
FIGURE 10 : MOYENS DE RECOURS DES PRESCRIPTEURS DU NORD-PAS-DE-CALAIS POUR LA PRISE EN CHARGE DES IRAES.....	35
FIGURE 11 : PISTES D'AMELIORATION DES CIRCUITS DE GESTION DES IRAES.....	41

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des indications thérapeutiques des ICI validées en France en 2021.

CTLA4	
Ipilimumab	<p>Mélanome avancé (non résécable ou métastatique), en monothérapie ou en association avec le nivolumab.</p> <p>Carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable en première ligne, en association avec le nivolumab.</p> <p>Cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la d'EGFR ou ALK en première ligne en association avec le nivolumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine.</p>
PD1	
Nivolumab	<p>Mélanome avancé (non résécable ou métastatique) en monothérapie, ou en association à l'ipilimumab.</p> <p>Mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète en adjuvant.</p> <p>Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, en monothérapie.</p> <p>Carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur, en monothérapie.</p> <p>Carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable en première ligne, en association avec l'ipilimumab.</p> <p>Lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin, en monothérapie.</p> <p>Cancer épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine, en monothérapie.</p> <p>Carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine, en monothérapie.</p> <p>Carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.</p>

Pembrolizumab	<p>Mélanome avancé (non résécable ou métastatique) en monothérapie, doit également avoir reçu une thérapie ciblée, en monothérapie.</p> <p>Cancer bronchique non à petites cellules en première ligne métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale $\geq 50\%$, sans mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK, en monothérapie.</p> <p>Cancer bronchique non à petites cellules en première ligne métastatique non-épidermoïde ne présentant pas de mutations d'EGFR ou d'ALK, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine ; en deuxième ligne localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 51\%$, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK</p> <p>Lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologues et d'un traitement par brentuximab vedotin, ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par Brentuximab, en monothérapie.</p> <p>Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine ; ou inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné ≥ 10, en monothérapie.</p> <p>Carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 n première ligne en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) ; en monothérapie pour les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 50\%$ et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.</p> <p>Carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable, en première ligne en association à l'axitinib.</p> <p>Cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).</p>
Cemiplimab	<p>Carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé chez des patients non candidats à une chirurgie ou à une radiothérapie à visée curative.</p>
Dostarlimab	<p>Cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), en progression après ou pendant une chimiothérapie à base de platine, sans aucune autre option thérapeutique, en monothérapie (ATU).</p>

PD-L1	
Atezolizumab	Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine, en monothérapie.
	Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique considéré inéligible au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$, en monothérapie.
	Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant, en monothérapie.
	Cancer bronchique à petites cellules de stade étendu en première ligne, en association au Carboplatine et à l'Etoposide.
Durvalumab	Cancer bronchique non à petites cellules de stade III non opérable dont la maladie n'a pas progressé après radio-chimiothérapie concomitante à base de platine et dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 1\%$ des cellules tumorales, en monothérapie.
	Cancer bronchique à petites cellules de stade étendu en première ligne, en association au Carboplatine et à l'Etoposide.
Avelumab	Carcinome de Merkel métastatique, dont la maladie a progressé après avoir reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure, en monothérapie.
	Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine, en monothérapie.
	Carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable, en première ligne en association à l'axitinib.

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase, CPS : Combined Positive Score, dMMR : deficient MisMatch Repair, EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor, MSI-H : MicroSatellite Instability-High, TPS : Tumor Proportion Score.

Annexe 2 :

Scores d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque selon la méthode française

Imputabilité chronologique (intrinsèque)	
C0 : incompatible	L'effet précède l'introduction du médicament
C1 : douteux	L'introduction du médicament précède l'effet
C2 : plausible	L'introduction du médicament précède l'effet ; l'effet disparaît à l'arrêt du médicament
C3 : vraisemblable	L'introduction du médicament précède l'effet ; l'effet disparaît à l'arrêt du médicament ; l'effet réapparaît à la réintroduction ; ou l'effet est survenu dans l'heure après l'introduction du médicament
Imputabilité sémiologique (intrinsèque)	
S1 : douteux	Hypothèses alternatives plus probables ou non recherchées
S2 : plausible	Hypothèses alternatives principales éliminées (ex. sérologies virales en cas d'hépatite)
S3 : vraisemblable	Hypothèse médicamenteuse bien argumentée (ex. hémorragie et INR élevé, choc anaphylactique et IgE et tryptase positives)
Imputabilité bibliographique (extrinsèque)	
B1 : non décrit	Effet non décrit dans la littérature
B2 : non notoire	Effet décrit, non notoire (publications de cas cliniques)
B3 : décrit/notoire	Effet décrit et notoire (référéncé dans les ouvrages : dictionnaire des médicaments, Vidal)

Combinaison des scores chronologiques et sémiologiques pour déterminer le niveau d'imputabilité intrinsèque selon la méthode française

Combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S)	Score d'imputabilité intrinsèque (I)
C1S1	I1
C1S2	
C2S1	
C2S2	I2
C1S3	
C2S3	I3
C3 (S1, S2, S3)	

I1 : Douteux ; I2 : Plausible ; I3 : Vraisemblable

Annexe 3 : Questionnaire national Google Forms®

<p>Questionnaire national 18/05/2021 22:18</p> <h3>Questionnaire national</h3> <p>Chers maîtres, chers confrères, chers collègues,</p> <p>Je vous contacte dans le cadre de mon travail de mémoire de DES d'oncologie à la faculté de médecine de Lille portant sur la gestion des toxicités induites par les inhibiteurs de check-points immunitaires anti-PD1, PDL-1 et CTLA-4 survenant chez les patients en cours de traitement pour une pathologie cancéreuse.</p> <p>Ce travail vise à réaliser une cartographie des circuits de gestion de ces toxicités immuno-médiées au niveau national dans les CHU et CLCC de France.</p> <p>Le recueil de données est basé sur ce questionnaire en ligne prenant une dizaine de minutes à remplir.</p> <p>Merci d'avance du temps que vous consacrez à me répondre.</p> <p>Je reste à votre disposition pour plus d'informations.</p> <p>Bien respectueusement.</p> <p>COUDERT Valentin, interne d'oncologie, Lille valentincoudert.these@gmail.com 0770450392</p> <p>Dr FORESTIER Alexandra, Médecin interniste, Centre Oscar Lambret, Lille a-forestier@o-lambret.fr <i>*Obligatoire</i></p> <p>1. Adresse e-mail *</p> <p>2. Nom de l'établissement *</p> <p>3. Ville *</p> <p>https://docs.google.com/forms/u/0/d/1N8QVWE87abPqTqcDcVWapv47F653PW61u2xndYJU/printform Page 1 sur 13</p>	<p>Questionnaire national 18/05/2021 22:18</p> <p>4. Région *</p> <p><i>Une seule réponse possible.</i></p> <p><input type="radio"/> Auvergne-Rhône-Alpes <input type="radio"/> Bourgogne-Franche-Comté <input type="radio"/> Bretagne <input type="radio"/> Centre-Val de Loire <input type="radio"/> Corse <input type="radio"/> Grand Est <input type="radio"/> Hauts-de-France <input type="radio"/> Ile-de-France <input type="radio"/> Normandie <input type="radio"/> Nouvelle-Aquitaine <input type="radio"/> Occitanie <input type="radio"/> Pays de la Loire <input type="radio"/> Provence-Alpes-Côte d'Azur</p> <p>5. Nom du chef de service *</p> <p>6. Type d'établissement *</p> <p><i>Une seule réponse possible.</i></p> <p><input type="radio"/> CHU <input type="radio"/> CLCC</p> <p>7. Nombre d'oncologues/cancérologues : *</p> <p>https://docs.google.com/forms/u/0/d/1N8QVWE87abPqTqcDcVWapv47F653PW61u2xndYJU/printform Page 2 sur 13</p>
<p>Questionnaire national 18/05/2021 22:18</p> <p>8. Nombre de patients traités par immunothérapie par an :</p> <p>9. Essais thérapeutiques incluant de l'immunothérapie ouverts dans l'établissement :</p> <p><i>Une seule réponse possible.</i></p> <p><input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non</p> <p>Questionnaire national En cas de précision à apporter, n'hésitez pas à utiliser le texte libre dans la réponse "autre" à la fin de chaque question, ou dans la case "commentaire" à la fin de chaque section.</p> <p>10. Concernant la gestion des immuno-toxicités dans votre établissement, quels sont les moyens à votre disposition localement ? *</p> <p><i>Une seule réponse possible.</i></p> <p><input type="radio"/> Une RCP locale dédiée aux toxicités immuno-médiées au sein de votre établissement <i>Passer à la question 15</i> <input type="radio"/> Un réseau de spécialistes au sein de l'établissement <i>Passer à la question 26</i> <input type="radio"/> Autre : _____</p> <p>11. Concernant la gestion des immuno-toxicités dans votre établissement, quels sont les autres moyens à votre disposition ?</p> <p><i>Plusieurs réponses possibles.</i></p> <p><input type="checkbox"/> Une RCP locale de médecine interne ou d'immunologie clinique au sein de votre établissement <input type="checkbox"/> Un support répertoriant des recommandations / guidelines (document intranet, livret, application) <input type="checkbox"/> Une RCP de recours dédiée aux toxicités immuno-médiées <input type="checkbox"/> Une RCP de recours de médecine interne ou d'immunologie clinique Autre : _____</p> <p>https://docs.google.com/forms/u/0/d/1N8QVWE87abPqTqcDcVWapv47F653PW61u2xndYJU/printform Page 3 sur 13</p>	<p>Questionnaire national 18/05/2021 22:18</p> <p>12. Au sein de votre établissement, disposez-vous d'une consultation de médecine interne avant la primo-prescription d'immunothérapie (consultation différente de la consultation d'oncologie médicale d'annonce) ?</p> <p><i>Plusieurs réponses possibles.</i></p> <p><input type="checkbox"/> Oui, pour tous les patients <input type="checkbox"/> Oui, pour les patients à risque de toxicités immuno-médiées du fait d'antécédents de maladies auto-immunes <input type="checkbox"/> Non Autre : _____</p> <p>13. Au sein de votre établissement, disposez-vous de consultation d'éducation thérapeutique dédiée à l'immunothérapie (consultation différente de la consultation d'oncologie médicale d'annonce) ?</p> <p><i>Plusieurs réponses possibles.</i></p> <p><input type="checkbox"/> Oui, consultation médicale <input type="checkbox"/> Oui, consultation IDE <input type="checkbox"/> Oui, consultation de conciliation médicamenteuse avec un pharmacien <input type="checkbox"/> Non Autre : _____</p> <p>14. Au sein de votre établissement, existe-t-il d'autres moyens à votre disposition afin d'améliorer la gestion des toxicités immuno-médiées (ligne téléphonique dédiée, application smartphone, etc...)</p> <p>RCP En présence d'une RCP locale dédiée aux toxicités immuno-médiées au sein de votre établissement</p> <p>https://docs.google.com/forms/u/0/d/1N8QVWE87abPqTqcDcVWapv47F653PW61u2xndYJU/printform Page 4 sur 13</p>

15. Quels sont les médecins pouvant avoir accès à cette RCP ?

Plusieurs réponses possibles.

- Médecins de l'établissement
 Médecins du groupement hospitalier
 Médecins extérieurs au niveau régional
 Médecins extérieurs au niveau national

16. Quelles sont les spécialités représentées au sein de la RCP ?

Plusieurs réponses possibles.

- Cardiologues
 Dermatologues
 Endocrinologues
 Gastro-entérologues
 Gériatres
 Gynécologues
 Infectiologues
 Internistes
 Néphrologues
 Neurologues
 Oncologues
 Ophtalmologues
 Oto-rhino-laryngologistes
 Pédiatres
 Pharmaciens
 Pneumologues
 Réanimateurs
 Rhumatologues
 Urgentistes
 Urologues

Autre : _____

17. En présence de réanimateurs, le statut réanimatoire des patients en cas de survenue d'une toxicité immuno-médiée est-il acté en RCP ?

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non
 Pas de réanimateur présent en RCP

18. Quelles sont les questions posées en RCP ?

Plusieurs réponses possibles.

- Introduction d'une immunothérapie
 Gestion d'une toxicité immuno-médiée
 Re-challenge d'une immunothérapie après survenue d'une toxicité immuno-médiée
 Autre : _____

19. Quelles sont les toxicités présentées ?

Plusieurs réponses possibles.

- Toutes
 Toxicités de grade supérieur à 2
 Toxicités rares
 Toxicités cortico-résistantes

Autre : _____

20. Où a lieu cette RCP ?

Plusieurs réponses possibles.

- En présentiel au sein de l'établissement
 En présentiel au sein d'un autre établissement
 Par visio-conférence

Autre : _____

21. Quelle est la fréquence de cette RCP ?

22. Combien de dossiers sont traités par séance ?

23. Combien de dossiers sont traités par an ?

24. Comment est assurée la traçabilité des décisions prises ?

Plusieurs réponses possibles.

- Fiches informatisées
 Courriers
 Dossiers patients

Autre : _____

25. Commentaire libre concernant la RCP au sein de votre établissement (en cas de précision apporter ou de question non abordée dans le questionnaire) :

Réseau de spécialistes

En présence d'un réseau de spécialiste dédié aux toxicités immuno-médiées au sein de votre établissement :

26. Quels sont les médecins pouvant avoir accès à ce réseau de spécialistes ?

Plusieurs réponses possibles.

- Médecins de l'établissement
 Médecins du groupement hospitalier
 Médecins extérieurs au niveau régional
 Médecins extérieurs au niveau national

27. Quelles sont les spécialités accessibles au sein de ce réseau ?

Plusieurs réponses possibles.

- Cardiologues
 Dermatologues
 Endocrinologues
 Gastro-entérologues
 Gériatres
 Gynécologues
 Infectiologues
 Internistes
 Néphrologues
 Neurologues
 Oncologues
 Ophtalmologues
 Oto-rhino-laryngologistes
 Pédiatres
 Pharmaciens
 Pneumologues
 Réanimateurs
 Rhumatologues
 Urgentistes
 Urologues

Autre : _____

Questionnaire national 18/05/2021 22:18

28. Existe-t-il une liste de référents pour la gestion des toxicités-immunomédiées pour chaque spécialité ?

Plusieurs réponses possibles.

Oui, pour chaque spécialités
 Oui, pour certaines spécialités
 Non, cette liste est informelle

29. Comment ces référents sont-ils joignables ?

Plusieurs réponses possibles.

Avis téléphonique « classique »
 Ligne téléphonique dédiée
 Messagerie informatique dédiée
 Secrétariat dédié
 Site internet dédié
Autre :

30. Comment est assurée la traçabilité des décisions prises ?

Plusieurs réponses possibles.

Fiches informatisées
 Courriers
 Dossiers patients
Autre :

<https://docs.google.com/forms/u/0/d/1NBQVWE87abPqTqcC6CVWapv47F453PW61u2x0YJU/printform> Page 9 sur 13

Questionnaire national 18/05/2021 22:18

31. Commentaire libre concernant le réseau de spécialiste au sein de votre établissement (er cas de précision à apporter ou de question non abordée dans le questionnaire) :

En pratique

32. En quelle année cette RCP / ce réseau de spécialistes a-t-elle/il été mis en place ?

33. A l'initiative de qui cette RCP / ce réseau de spécialistes a-t-elle/il été mis en place ?

Plusieurs réponses possibles.

Oncologues
 Internistes
 Spécialistes d'organes
Autre :

34. Quelles sont les difficultés éventuelles rencontrées à la mise en place de cette RCP / ce réseau de spécialistes ?

Plusieurs réponses possibles.

Manque de locaux
 Manque de plateforme informatique
 Manque de financement
 Difficulté à regrouper différents spécialistes sur un même lieu
 Difficulté à regrouper différents spécialistes sur un même temps
Autre :

<https://docs.google.com/forms/u/0/d/1NBQVWE87abPqTqcC6CVWapv47F453PW61u2x0YJU/printform> Page 10 sur 13

Questionnaire national 18/05/2021 22:18

35. En l'absence de réseau / RCP, quels sont les facteurs pouvant expliquer cette absence ?

Plusieurs réponses possibles.

RCP de recours ou autres réseaux existants jugés suffisants
 Volume de patients sous immunothérapie trop faible
 Difficulté à sensibiliser les praticiens
Autre :

36. Quels sont les impacts en pratique courante de cette RCP / ce réseau ?

Plusieurs réponses possibles.

Déclaration en pharmacovigilance systématique
 Constitution de bases de données
 Formation médicale continue destinée aux médecins de l'établissement
 Formation médicale continue destinée aux médecins extérieurs à l'établissement (médecins généralistes, urgentistes...)
 Formation destinée aux paramédicaux
 Circuit d'éducation thérapeutique
Autre :

Pharmacovigilance

Concernant la déclaration en pharmacovigilance des toxicités immuno-médiées survenant au sein de votre établissement :

37. Des pharmaciens ou médecins de pharmacovigilance sont-ils présents au sein de votre établissement ?

Plusieurs réponses possibles.

Oui, pharmacien présent au sein de l'établissement
 Oui, médecin de pharmacovigilance présent au sein de l'établissement
 Oui, pharmacien présent au sein d'une RCP / d'un réseau de spécialistes dédiés à la gestion des toxicités immuno-médiées
 Oui, médecin de pharmacovigilance présent au sein d'une RCP / d'un réseau de spécialistes dédiés à la gestion des toxicités immuno-médiées
 Non

<https://docs.google.com/forms/u/0/d/1NBQVWE87abPqTqcC6CVWapv47F453PW61u2x0YJU/printform> Page 11 sur 13

Questionnaire national 18/05/2021 22:18

38. Effectuez-vous des déclarations de toxicités au niveau régional au CRPV ?

Une seule réponse possible.

Oui, systématiquement
 Oui, pour les toxicités rares uniquement
 Jamais

39. Effectuez-vous des déclarations de toxicités au niveau national au REISAMIC (Registre des Effets Indésirables Sévères des Anticorps Monoclonaux Immunomodulateurs en Cancérologie) de l'IGR ?

Une seule réponse possible.

Oui, systématiquement
 Oui, pour les toxicités rares uniquement
 Jamais

Commentaire

40. Commentaire libre sur la gestion globale des toxicités immuno-médiées au sein de votre établissement :

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

Google Forms

<https://docs.google.com/forms/u/0/d/1NBQVWE87abPqTqcC6CVWapv47F453PW61u2x0YJU/printform> Page 12 sur 13

Annexe 4 : Questionnaire régional Google Forms®

<p>Questionnaire régional 18/05/2021 22:19</p> <h3>Questionnaire régional</h3> <p>Chers maîtres, chers confrères, chers collègues,</p> <p>Je vous contacte dans le cadre de mon travail de mémoire de DES d'oncologie portant sur la gestion des toxicités induites par les inhibiteurs de check-points immunitaires anti-PD1, PDL-1 et CTLA-4 survenant chez les patients en cours de traitement pour une pathologie cancéreuse.</p> <p>Ce travail vise à réaliser une cartographie des pratiques de la gestion de ces toxicités immuno-médiées au niveau régional dans l'ensemble des établissements de santé autorisés à soigner le cancer dans la région des Hauts de France.</p> <p>Le recueil de données est basé sur ce questionnaire en ligne prenant une dizaine de minutes à remplir.</p> <p>En vous remerciant par avance du temps que vous consacrez à me répondre. Je reste à votre disposition pour plus d'informations.</p> <p>Bien respectueusement.</p> <p>COUDERT Valentin, interne d'oncologie, Lille valentincoudert.these@gmail.com 0770450392</p> <p>Dr FORESTIER Alexandra, Médecin interniste, Centre Oscar Lambret, Lille a-forestier@o-lambret.fr <i>*Obligatoire</i></p> <p>1. Adresse e-mail *</p> <p>2. Nom de l'établissement *</p> <p>3. Ville *</p> <p>https://docs.google.com/forms/u/0/d/15Y8er9r12QuJboZLAc6-c-macYsEwz0TPv7g_YVnSE/printform Page 1 sur 19</p>	<p>Questionnaire régional 18/05/2021 22:19</p> <p>4. Département *</p> <p><i>Une seule réponse possible.</i></p> <p><input type="radio"/> 02 - Aisne <input type="radio"/> 59 - Nord <input type="radio"/> 60 - Oise <input type="radio"/> 62 - Pas-de-Calais <input type="radio"/> 80 - Somme</p> <p>5. Nom du chef de service *</p> <p>6. Type d'établissement *</p> <p><i>Une seule réponse possible.</i></p> <p><input type="radio"/> Centre hospitalier public <input type="radio"/> Hôpital privé/clinique privée <input type="radio"/> Centre d'oncologie/radiothérapie privé <input type="radio"/> Autre : _____</p> <p>7. Nombre d'oncologues/cancérologues : *</p> <p>8. Nombre de patients traités par immunothérapie par an :</p> <p>https://docs.google.com/forms/u/0/d/15Y8er9r12QuJboZLAc6-c-macYsEwz0TPv7g_YVnSE/printform Page 2 sur 19</p>
<p>Questionnaire régional 18/05/2021 22:19</p> <p>9. Essais thérapeutiques incluant de l'immunothérapie ouverts dans l'établissement :</p> <p><i>Une seule réponse possible.</i></p> <p><input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non</p> <p>Questionnaire régional - Moyens à disposition</p> <p>En cas de précision à apporter, n'hésitez pas à utiliser le texte libre dans la réponse "autre" à la fin de chaque question, ou dans la case "commentaire" à la fin de chaque section.</p> <p>10. Concernant la gestion des immuno-toxicités dans votre service, quels sont les moyens à votre disposition au sein de votre établissement ?</p> <p><i>Plusieurs réponses possibles.</i></p> <p><input type="checkbox"/> Une RCP locale dédiée aux toxicités immuno-médiées au sein de votre établissement <input type="checkbox"/> Une RCP locale de médecine interne ou d'immunologie clinique au sein de votre établissement <input type="checkbox"/> Un réseau de spécialistes référencés au sein de l'établissement <input type="checkbox"/> Un support répertoriant des recommandations / guidelines (document intranet, livret, application) Autre : <input type="checkbox"/> _____</p> <p>11. Concernant la gestion des immuno-toxicités dans votre service, quels sont les moyens à votre disposition en dehors de votre établissement ?</p> <p><i>Plusieurs réponses possibles.</i></p> <p><input type="checkbox"/> Recours à un réseau de spécialistes d'un autre établissement de proximité (si oui, précisez lequel dans la section "Autre") <input type="checkbox"/> Recours au réseau de spécialistes d'organes du CHRU de Lille <input type="checkbox"/> Recours au réseau de spécialistes d'organes du CHRU d'Amiens <input type="checkbox"/> Recours à la RCP d'immunologie clinique de médecine interne du CHRU de Lille <input type="checkbox"/> Recours à la RCP nationale immunoTOX de l'Institut Gustave Roussy (VilleJouffr) Autre : <input type="checkbox"/> _____</p> <p>https://docs.google.com/forms/u/0/d/15Y8er9r12QuJboZLAc6-c-macYsEwz0TPv7g_YVnSE/printform Page 3 sur 19</p>	<p>Questionnaire régional 18/05/2021 22:19</p> <p>12. Au sein de votre établissement, disposez-vous d'une consultation de médecine interne avant la primo-prescription d'immunothérapie (consultation différente de la consultation d'oncologie médicale d'annonce) ?</p> <p><i>Plusieurs réponses possibles.</i></p> <p><input type="checkbox"/> Oui, pour tous les patients <input type="checkbox"/> Oui, pour les patients à risque de toxicités immuno-médiées du fait d'antécédents de maladies auto-immunes <input type="checkbox"/> Non Autre : <input type="checkbox"/> _____</p> <p>13. Au sein de votre établissement, disposez-vous de consultation d'éducation thérapeutique dédiée à l'immunothérapie (consultation différente de la consultation d'annonce d'oncologie médicale) ?</p> <p><i>Plusieurs réponses possibles.</i></p> <p><input type="checkbox"/> Oui, consultation médicale <input type="checkbox"/> Oui, consultation IDE <input type="checkbox"/> Oui, consultation de conciliation médicamenteuse avec un pharmacien <input type="checkbox"/> Non Autre : <input type="checkbox"/> _____</p> <p>14. Au sein de votre établissement, existe-t-il d'autres moyens à votre disposition afin d'améliorer la gestion des toxicités immuno-médiées (ligne téléphonique dédiée, application smartphone, etc...)</p> <p>Questionnaire régional - Besoins</p> <p>En cas de précision à apporter, n'hésitez pas à utiliser le texte libre dans la réponse "autre" à la fin de chaque question, ou dans la case "commentaire" à la fin de chaque section.</p> <p>https://docs.google.com/forms/u/0/d/15Y8er9r12QuJboZLAc6-c-macYsEwz0TPv7g_YVnSE/printform Page 4 sur 19</p>

Questionnaire régional 18/05/2021 22:19

15. Concernant la gestion des immuno-toxicités dans votre service, comment estimez-vous moyens à votre disposition ?

Plusieurs réponses possibles.

- Suffisants au niveau local au sein de votre établissement
- Insuffisants au niveau local au sein de votre établissement
- Suffisants au niveau régional (RCP ou réseau de spécialistes de recours au sein du CHU/CLCC de référence)
- Insuffisants au niveau régional (RCP ou réseau de spécialistes de recours au sein du CHU/CLCC de référence)
- Suffisants au niveau national (RCP ou réseau de spécialistes de recours nationaux)
- Insuffisants au niveau national (RCP ou réseau de spécialistes de recours nationaux)

16. Concernant la gestion des immuno-toxicités dans votre service, quels moyens non existants aimeriez-vous avoir à votre disposition ?

Plusieurs réponses possibles.

- Une RCP locale dédiée aux toxicités immuno-médiées au sein de votre établissement
- Une RCP locale de médecine interne ou d'immunologie clinique au sein de votre établissement
- Un réseau local de spécialistes référencés au sein de l'établissement
- Une RCP de recours d'immunologie clinique de médecine interne au niveau régional
- Une RCP de recours dédiée aux toxicités immuno-médiées au niveau régional
- Un réseau de spécialistes de recours au niveau régional
- Une consultation d'éducation thérapeutique dédiée à l'immunothérapie au sein de votre établissement
- Une consultation de médecine interne avant la primo-prescription d'immunothérapie

Autre :

https://docs.google.com/forms/u/0/d/15Y8er9r12QuJboZLAc6-c-macYsEwz0TPv7g_YVn5E/printform Page 5 sur 19

Questionnaire régional 18/05/2021 22:19

17. En l'absence de réseau / RCP au sein de votre établissement, quels sont les facteurs pouvant expliquer cette absence ?

Plusieurs réponses possibles.

- RCP de recours ou autres réseaux existants jugés suffisants
- Volume de patients sous immunothérapie trop faible
- Difficulté à sensibiliser les praticiens

Autre :

18. En l'absence de réseau / RCP au sein de votre établissement, quelles sont les difficultés éventuelles rencontrées à leur mise en place ?

Plusieurs réponses possibles.

- Manque de locaux
- Manque de plateforme informatique
- Manque de financement
- Difficulté à regrouper différents spécialistes sur un même lieu
- Difficulté à regrouper différents spécialistes sur un même temps

Autre :

RCP d'immunologie clinique de médecine interne du CHRU de Lille

La RCP d'immunologie clinique de médecine interne du CHRU de Lille se tient tous les mois et peut être sollicitée pour des questions relatives aux toxicités systémiques complexes ou aux discussions d'introduction d'immunothérapie en cas d'antécédents auto-immuns.

19. Avez-vous connaissance de l'existence de cette RCP ?

Une seule réponse possible.

Oui

Non

https://docs.google.com/forms/u/0/d/15Y8er9r12QuJboZLAc6-c-macYsEwz0TPv7g_YVn5E/printform Page 6 sur 19

Questionnaire régional 18/05/2021 22:19

20. Si oui, avez-vous recours à cette RCP ?

Une seule réponse possible.

Oui, régulièrement (> 1 fois par mois)

Oui, occasionnellement (< 1 fois par mois)

Non

Autre :

21. Si oui, pour quel type de question avez-vous recours à cette RCP ?

Plusieurs réponses possibles.

- En vue de l'introduction d'une immunothérapie chez un patient avec antécédent de maladie auto-immune
- En vue de la réintroduction d'une immunothérapie chez un patient ayant présenté une toxicité immuno-médiée
- En cas de survenue d'une toxicité immuno-médiée sévère de grade > à 2
- En cas de survenue d'une toxicité immuno-médiée cortico-résistante
- En cas de survenue d'une toxicité immuno-médiée rare

Autre :

Liste des spécialistes d'organes du CHRU de Lille

Ce réseau de spécialistes du CHRU de Lille est composé de référents pour la prise en charge des toxicités immuno-médiées

https://docs.google.com/forms/u/0/d/15Y8er9r12QuJboZLAc6-c-macYsEwz0TPv7g_YVn5E/printform Page 7 sur 19

Questionnaire régional 18/05/2021 22:19

22. Avez-vous connaissance de ce réseau ?

Une seule réponse possible.

Oui

Non

23. Si oui, avez-vous recours à ce réseau ?

Une seule réponse possible.

Oui, régulièrement (> 1 fois par mois)

Oui, occasionnellement (< 1 fois par mois)

Non

Autre :

https://docs.google.com/forms/u/0/d/15Y8er9r12QuJboZLAc6-c-macYsEwz0TPv7g_YVn5E/printform Page 8 sur 19

Questionnaire régional 18/05/2021 22:19

24. Si oui, pour quel type de question avez-vous recours à ce réseau ?

Plusieurs réponses possibles.

En vue de l'introduction d'une immunothérapie chez un patient avec antécédent de maladie auto-immune

En vue de la réintroduction d'une immunothérapie chez un patient ayant présenté une toxicité immuno-médiée

En cas de survenue d'une toxicité immuno-médiée sévère de grade > à 2

En cas de survenue d'une toxicité immuno-médiée cortico-résistante

En cas de survenue d'une toxicité immuno-médiée rare

Autre :

Cas clinique 1

Les différentes situations suivantes concernent la gestion des questions relatives à l'immunothérapie au sein de votre service

25. En cas d'introduction d'une immunothérapie chez un patient aux antécédents de maladie auto-immune, quelle est votre prise en charge ?

Plusieurs réponses possibles.

Vous posez seul l'indication

Vous réadressez le patient au médecin référent le suivant pour sa maladie auto-immune

Vous cherchez à obtenir un avis téléphonique

Vous vous référez à la RCP d'oncologie d'organe habituelle de votre établissement

Vous vous référez à une RCP de recours dédiée à la gestion des immuno-toxicités

Vous vous référez à une RCP de recours de médecine interne ou d'immunologie clinique

Autre :

https://docs.google.com/forms/u/0/d/15Y8er9r12QuJboZLAc6-c-macYsEw0TPv7g_YVn5E/printform Page 9 sur 19

Questionnaire régional 18/05/2021 22:19

26. Si vous avez répondu "avis téléphonique", vous prenez un avis auprès de :

Plusieurs réponses possibles.

Référent local au sein de l'établissement

Référent local au sein d'un autre établissement de proximité

Référent régional du CLCC de rattachement

Référent régional du CHU de rattachement

Référent national à l'Institut Gustave Roussy

Autre :

27. Si vous avez répondu "RCP de recours dédiée à la gestion des immuno-toxicités", vous prenez un avis auprès de :

Une seule réponse possible.

RCP locale au sein de votre établissement

RCP régionale

RCP nationale

Autre :

28. Si vous avez répondu "RCP de recours de médecine interne ou d'immunologie clinique", vous prenez un avis auprès de :

Une seule réponse possible.

RCP locale au sein de votre établissement

RCP régionale

RCP nationale

Autre :

Cas clinique 2

Les différentes situations suivantes concernent la gestion des questions relatives à l'immunothérapie au sein de votre service

https://docs.google.com/forms/u/0/d/15Y8er9r12QuJboZLAc6-c-macYsEw0TPv7g_YVn5E/printform Page 10 sur 19

Questionnaire régional 18/05/2021 22:19

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

https://docs.google.com/forms/u/0/d/15Y8er9r12QuJboZLAc6-c-macYsEw0TPv7g_YVn5E/printform Page 11 sur 19

Questionnaire régional 18/05/2021 22:19

29. En cas de survenue d'une toxicité immuno-médiée légère (≤ grade 2) et fréquente, quelle est votre prise en charge ?

Plusieurs réponses possibles.

Vous assurez seul la prise en charge

Vous faites appel au spécialiste d'organe concerné de votre établissement

Vous faites appel au médecin interniste de votre établissement

Vous vous référez à un réseau de spécialistes

Vous vous référez à une RCP de recours dédiée à la gestion des immuno-toxicités

Vous vous référez à une RCP de recours de médecine interne ou d'immunologie clinique

Autre :

30. Si vous avez répondu "réseau de spécialistes", vous prenez un avis auprès de :

Une seule réponse possible.

Réseau local au sein de votre établissement

Réseau régional

Réseau national

Autre :

31. Si vous avez répondu "RCP de recours dédiée à la gestion des immuno-toxicités", vous prenez un avis auprès de :

Une seule réponse possible.

RCP locale au sein de votre établissement

RCP régionale

RCP nationale

Autre :

https://docs.google.com/forms/u/0/d/15Y8er9r12QuJboZLAc6-c-macYsEw0TPv7g_YVn5E/printform Page 12 sur 19

Questionnaire régional 18/05/2021 22:19

32. Si vous avez répondu "RCP de recourt de médecine interne ou d'immunologie clinique", vous prenez un avis auprès de :

Une seule réponse possible.

RCP locale au sein de votre établissement

RCP régionale

RCP nationale

Autre : _____

Cas clinique 3

Les différentes situations suivantes concernent la gestion des questions relatives à l'immunothérapie au sein de votre service

https://docs.google.com/forms/u/0/d/15Y8er9r12QuJboZLAc6-c-macYsEw0TPv7g_YVn5E/printform Page 13 sur 19

Questionnaire régional 18/05/2021 22:19

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

Cas clinique 4

Les différentes situations suivantes concernent la gestion des questions relatives à l'immunothérapie au sein de votre service

https://docs.google.com/forms/u/0/d/15Y8er9r12QuJboZLAc6-c-macYsEw0TPv7g_YVn5E/printform Page 14 sur 19

Questionnaire régional 18/05/2021 22:19

33. En cas de survenue d'une toxicité immuno-médiée sévère (≥ grade 3, corticoïdes-résistante) ou rare, quelle est votre prise en charge ?

Plusieurs réponses possibles.

Vous assurez seul la prise en charge

Vous faite appel au spécialiste d'organe concerné de votre établissement

Vous faite appel au médecin interniste de votre établissement

Vous faite appel au médecin réanimateur de votre établissement si besoin

Vous vous référez à un réseau de spécialistes

Vous vous référez à une RCP de recourt dédiée à la gestion des immuno-toxicités

Autre : _____

34. Si vous avez répondu "réseau de spécialistes", vous prenez un avis auprès de :

Une seule réponse possible.

Réseau local au sein de votre établissement

Réseau régional

Réseau national

Autre : _____

35. Si vous avez répondu "RCP de recourt dédiée à la gestion des immuno-toxicités", vous prenez un avis auprès de :

Une seule réponse possible.

RCP locale au sein de votre établissement

RCP régionale

RCP nationale

Autre : _____

https://docs.google.com/forms/u/0/d/15Y8er9r12QuJboZLAc6-c-macYsEw0TPv7g_YVn5E/printform Page 15 sur 19

Questionnaire régional 18/05/2021 22:19

36. Si vous avez répondu "RCP de recourt de médecine interne ou d'immunologie clinique", vous prenez un avis auprès de :

Une seule réponse possible.

RCP locale au sein de votre établissement

RCP régionale

RCP nationale

Autre : _____

Cas clinique 4

Les différentes situations suivantes concernent la gestion des questions relatives à l'immunothérapie au sein de votre service

37. En cas de réintroduction d'une immunothérapie chez un patient ayant présenté une toxicité immuno-médiée, quelle est votre prise en charge ?

Plusieurs réponses possibles.

Vous assurez seul la prise en charge

Vous faite appel au spécialiste d'organe concerné de votre établissement

Vous faite appel au médecin interniste de votre établissement

Vous faite appel au médecin réanimateur de votre établissement si besoin

Vous vous référez à un réseau de spécialistes

Vous vous référez à une RCP de recourt dédiée à la gestion des immuno-toxicités

Autre : _____

38. Si vous avez répondu "réseau de spécialistes", vous prenez un avis auprès de :

Une seule réponse possible.

Réseau local au sein de votre établissement

Réseau régional

Réseau national

Autre : _____

https://docs.google.com/forms/u/0/d/15Y8er9r12QuJboZLAc6-c-macYsEw0TPv7g_YVn5E/printform Page 16 sur 19

39. Si vous avez répondu "RCP de recourt dédiée à la gestion des immuno-toxicités", vous prenez un avis auprès de :

Une seule réponse possible.

- RCP locale au sein de votre établissement
 RCP régionale
 RCP nationale
 Autre : _____

40. Si vous avez répondu "RCP de recourt de médecine interne ou d'immunologie clinique", vous prenez un avis auprès de :

Une seule réponse possible.

- RCP locale au sein de votre établissement
 RCP régionale
 RCP nationale
 Autre : _____

Pharmaco-vigilance

Concernant la déclaration en pharmaco-vigilance des toxicités immuno-médiées survenant au sein de votre établissement :

41. Des pharmaciens ou médecins de pharmaco-vigilance sont-ils présents au sein de votre établissement ?

Plusieurs réponses possibles.

- Oui, pharmacien présent au sein de l'établissement
 Oui, médecin de pharmaco-vigilance présent au sein de l'établissement
 Oui, pharmacien présent au sein d'une RCP / d'un réseau de spécialistes dédiés à la gestion des toxicités immuno-médiées
 Oui, médecin de pharmaco-vigilance présent au sein d'une RCP / d'un réseau de spécialistes dédiés à la gestion des toxicités immuno-médiées
 Non

42. Effectuez-vous des déclarations de toxicités au niveau régional au CRPV ?

Une seule réponse possible.

- Oui, systématiquement
 Oui, pour les toxicités rares uniquement
 Jamais

43. Effectuez-vous des déclarations de toxicités au niveau national au REISAMIC (Registre de Effets Indésirables Sévères des Anticorps Monoclonaux Immunomodulateurs en Cancérologie) de l'IGR ?

Une seule réponse possible.

- Oui, systématiquement
 Oui, pour les toxicités rares uniquement
 Jamais

Commentaire

44. Commentaire libre sur la gestion globale des toxicités immuno-médiées au sein de votre établissement :

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

Google Forms

Annexe 5 : Poster présenté à l'ESMO Congress 2021

EXPERTISE FOR MANAGEMENT OF IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS IN CANCER THERAPY: MAPPING OF FRENCH PRACTICES.

V. Coudert¹, N. Penel^{1,2}, MC. Le Deley³, C. Delarre³, A. Forestier²

1. School of Medicine, Lille University, France; 2. Medical Oncology Department, Centre Oscar Lambret, Lille, France; 3. Methodology and Biostatistics Unit, Centre Oscar Lambret, Lille, France

1364P



Centre Oscar Lambret



BACKGROUND

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are now a major part of everyday practice in cancer care, responsible for frequent and potentially severe **immuno-related adverse events (irAEs)**. In this nationwide multicenter descriptive study, we report the organization of irAEs management networks within the regional reference centers in France.

METHODS

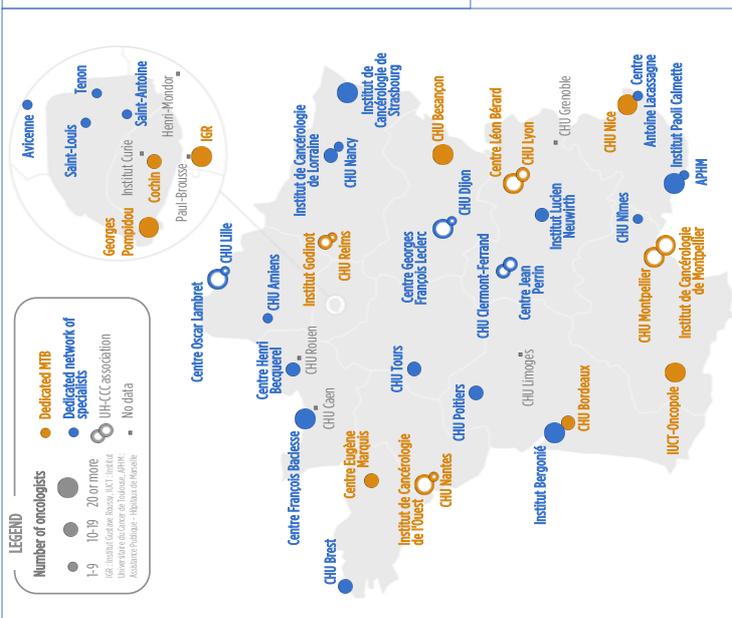
All **university hospitals (UH, n=30)** with medical oncology departments and **comprehensive cancer centers (CCC, n=18)** in metropolitan France were included. Data were collected through an online standardized questionnaire sent by e-mail to all of these centers.

RESULTS

From September 2020 to February 2021, 48 institutions were contacted, of which 41 filled the survey (response rate 85%) including 24 UH (59%) and 17 CCC (41%).

- 16 centers (39%) had implemented a multidisciplinary tumor board (MTB) dedicated to irAEs management.
- 25 centers (61%) had a network of specialists dedicated to irAEs management.

Disclosure statement : **no conflicts of interest to declare**

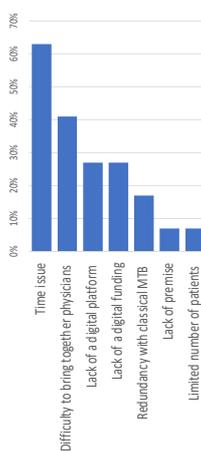


Additional resources available included :

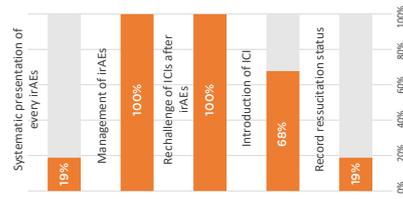
- therapeutic patient education consultations at 16 centers (39%)
- internal medicine consultations at 10 (24%)
- referral internal medicine board at 7 (17%)

Regard to pharmacovigilance : 41 centres (100%) had a pharmacist and 23 (56%) had a pharmacovigilance doctor.

Limitations in implementing MTB and networks were :



Topics discussed at these MTB were :



CONCLUSION

- IrAEs management are heterogeneous in France, based on the multidisciplinary collaboration of several physicians organized as a **dedicated tumor board** or as a **physician network within UH and CCC**.
- The main challenges for regional reference centers are **facilitating access to medicine subspecialists** expert in the field of irAEs management and **sharing the knowledge acquired** for the benefit of the greatest numbers.

Corresponding author : **v-coudert@o-lambret.fr**

AUTEUR : Nom : COUDERT

Prénom : Valentin

Date de soutenance : 26 octobre 2021

Titre de la thèse : Circuits de gestion des toxicités induites par les inhibiteurs de check-point immunitaires en oncologie médicale : cartographie des pratiques françaises.

Thèse - Médecine - Lille - 2021

Cadre de classement : *Oncologie*

DES + spécialité : DES d'*Oncologie médicale*

Mots-clés : Immunothérapies, Cancer, Oncologie, Inhibiteurs de check-point immunitaires, toxicités immuno-médiées, irAEs, Pharmacovigilance

Résumé :

Introduction : Les inhibiteurs de check-point immunitaires (ICI) occupent aujourd'hui une place majeure en oncologie médicale, et sont responsables d'effets indésirables immuno-médiés (irAE) fréquents, variés et potentiellement sévères. Dans cette étude descriptive multicentrique nationale, nous rapportons l'organisation des réseaux de gestion des irAEs au sein des centres régionaux de référence en France.

Matériels et méthodes : Étaient inclus l'ensemble des Centre Hospitalier Universitaire (CHU, n=30) et Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC, n=18) de France métropolitaine disposant d'un service d'oncologie médicale. Les données ont été recueillies par le biais d'un questionnaire standardisé en ligne envoyé par e-mail.

Résultats : De septembre 2020 à février 2021, 48 établissements ont été contactés, parmi lesquels 41 ont répondu à l'enquête (taux de réponse 85%) dont 24 CHU (59%) et 17 CLCC (41%). Seize centres (39%) avaient mis en place une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) dédiée à la gestion des irAEs et 25 (61%) un réseau de spécialistes. Les ressources supplémentaires disponibles comprenaient des consultations d'éducation thérapeutique du patient dans 16 centres (39%), des consultations de médecine interne dans 10 (24%) et une RCP de recours de médecine interne dans 7 (17%). Les principaux sujets abordés lors de ces RCP dédiées étaient la prise en charge diagnostique ou thérapeutique des irAE et la reprise de l'ICI après la survenue d'irAE dans 100% des cas. L'introduction d'ICI étaient également discutée dans 68% des cas et le statut réanimatoire du patient enregistré dans 19% des cas. La présentation de chaque irAE n'était systématique que dans seulement 19% des cas. Les limites à la mise en place de ces RCP et réseaux dédiés étaient le manque de temps (63% des répondants), la difficulté de réunir les médecins au même endroit (41%), le manque de plateforme numérique ou de financement (27%), la redondance avec les RCP classiques (17%), le manque de locaux (7%) et le nombre limité de patients (7%).

Conclusion : La prise en charge des IrAEs est hétérogène en France et s'articule autour de la collaboration multidisciplinaire de nombreux spécialistes formalisée sous la forme de RCP ou de réseau de spécialistes dédiés au sein des CHU et CLCC. Les principaux enjeux actuels pour ces centres de référence régionaux sont de faciliter l'accès à des spécialistes formés et sensibilisés aux problématiques spécifiques de prise en charge de ces irAE et de partager les connaissances acquises pour en faire bénéficier le plus grand nombre.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs : Monsieur le Professeur Vincent SOBANSKI
Madame le Docteur Sophie GAUTIER

Directrice de thèse : Madame le Docteur Alexandra FORESTIER