

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021

N°21

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention : MÉDECINE GÉNÉRALE

PAR

KMOCH Aline

Née le 10 octobre 1988 à Montbéliard

**MÉDECINS GÉNÉRALISTES ET IMMUNOTHÉRAPIE ANTI-TUMORALE – ÉTAT
DES LIEUX DES CONNAISSANCES ET BESOINS DE FORMATION : UNE ÉTUDE
PROSPECTIVE .**

Président de thèse : Professeur KURTZ Jean-Emmanuel

Directeur de thèse : Docteur BARTHELEMY Philippe



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- (1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- (1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011)** M. LUCES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GALY Michaël



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatodigestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MO135	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
--------------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERLINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes frères si j'y manque.

Remerciements

Au Professeur Jean-Emmanuel Kurtz. Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

Au Professeur Jacques-Éric Gottenberg. Pour l'honneur que vous me faites de participer à ce jury et pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Soyez assuré de ma plus profonde reconnaissance.

Au Docteur Aurélien Guffroy. Pour avoir accepté de faire partie de ce jury et d'y apporter un œil expert en immunologie. Veuillez recevoir toute ma gratitude.

Au Docteur Philippe Barthélémy. Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci de ton accompagnement, de ta bienveillance et de ta patience face à mes questions et inquiétudes.

À l'ensemble des médecins qui ont contribué à ce travail de thèse et consacré du temps pour répondre à mon questionnaire malgré leur emploi du temps chargé.

À mes relecteurs aux yeux de lynx : Charlotte, Marjorie, Sophie, Papa, Maman.

À tous les médecins croisés un jour, de près ou de loin, qui m'ont transmis leur passion et leurs savoirs, notamment :

- Dr Scarpetta, fictive mais sans qui je ne serais pas là aujourd'hui.
- Dr Hubert Conrad, pour m'avoir donné goût à l'exercice de la médecine générale.
- Dr Catherine Herold-Homatter : merci pour ces quelques semaines inoubliables passées à tes côtés pendant lesquelles j'ai tant appris.

Au Docteur Yves Kempé. Merci de m'avoir accueillie avec une telle gentillesse et bienveillance.

Au Docteur Marjorie Schlier. Merci pour la confiance que tu m'accordes, pour ton aide et tes précieux conseils aussi bien sur le plan professionnel que personnel. Tu es et resteras mon rempla préféré !

Aux Lulus : Charlotte, Gabrielle, Élise, Marine, Aurélie et Marion. Merci pour toutes ces soirées, pour votre présence lumineuse et précieuse dans les moments plus sombres, pour votre amitié et soutien sans faille. Quelle chance de vous avoir rencontrées !

À Delphine, la plus hyperactive des ex-voisines ! Merci pour ta joie de vivre, ta bonne humeur et ton écoute bienveillante.

À Camille et Aurélie. Notre aventure cambodgienne restera à jamais gravée dans ma mémoire.

À Massimo, mon chéri et mon chat. Merci de m'avoir soutenue, d'avoir supporté mon stress et mes humeurs changeantes. Merci de ton réconfort au quotidien, souvent accompagné d'un bon café/croissant et de petits coups de boule qui réchauffent le cœur.

À mes parents. Merci pour vos encouragements, votre soutien et votre présence à mes côtés. Merci pour tout l'amour que vous me donnez chaque jour. Merci d'être les meilleurs parents qu'une fille puisse avoir. Vous êtes ma force et mes héros ! Je vous aime !

À ma sœur Sophie. Merci d'être là pour moi et d'être la grande sœur brillante, inspirante et bienveillante que tu es.

À mes deux neveux Arthur et Clément, qui en un éclat de rire, balayent toutes les inquiétudes du monde.

À ma famille et à ceux qui me sont chers : Michèle, Christine, Pierre et Sylvain.

À mon cher Tonton et ma chère Tata, pour vos valeurs, votre gentillesse et votre générosité inégalable.

À Dina, ma princesse, le meilleur des chats.

Et enfin, à ceux qui ne sont plus là : Mamène, Papi, Roger, Jacky. À jamais dans mon cœur.

Merci.

Table des matières

I.	INTRODUCTION	20
1.	HISTORIQUE DE L'IMMUNOTHERAPIE ANTI-TUMORALE : QUELQUES DECOUVERTES CLES (1,2)	20
2.	IMMUNOTHERAPIE ANTI-TUMORALE : DEFINITION ET MECANISMES D'ACTION(1,2,16)	24
3.	ÉTAT DES LIEUX DE L'UTILISATION DES INHIBITEURS DE POINT DE CONTROLE DANS LE TRAITEMENT ANTI-TUMORAL.....	29
4.	EFFETS INDESIRABLES DES INHIBITEURS DE POINT DE CONTROLE IMMUNITAIRE (IPCI) (30,31)	35
II.	ÉTUDE	41
1.	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	42
2.	MATERIEL ET METHODE	42
	<i>a) Premier recueil de données.....</i>	<i>42</i>
	<i>b) Deuxième recueil de données</i>	<i>43</i>
3.	CONSIDERATIONS ETHIQUES	43
4.	RESULTATS	44
	<i>a) Taux de réponses.....</i>	<i>44</i>
	<i>b) Caractéristiques des médecins généralistes</i>	<i>44</i>
	<i>c) Connaissances générales sur l'immunothérapie anti-tumorale</i>	<i>46</i>
	<i>d) Évaluation des informations reçues sur le traitement et ses effets secondaires.....</i>	<i>46</i>
	<i>e) Connaissances plus approfondies sur l'immunothérapie et ses effets secondaires.....</i>	<i>50</i>
	<i>f) Amélioration de l'information et besoin de formation.....</i>	<i>52</i>
III.	DISCUSSION.....	54
IV.	CONCLUSION	62
V.	ANNEXES	64
VI.	BIBLIOGRAPHIE	71

Table des illustrations

FIGURE 1. IMMUNOEDITING DES TUMEURS : LA THEORIE DES 3E. TRADUIT DE L'ANGLAIS D'APRES SCHREIBER ET AL. (2011)(9)	21
FIGURE 2. HISTORIQUE DES IPCI EN QUELQUES DATES CLES ET LEURS AMM AUX USA ET EN EUROPE. D'APRES WILSON ET AL. (2018)(16)	23
FIGURE 3. CYCLE DE L'IMMUNITE ANTI-TUMORALE, TRADUIT DE L'ANGLAIS, D'APRES CHEN & MELLMAN (2013) (21)	25
FIGURE 4. MOLECULES D'INHIBITION DES LYMPHOCYTES T, LIEUX D'ACTION DES IPCI	28
FIGURE 5. CYCLE DE L'IMMUNITE ANTI-TUMORALE ET ETAPES CIBLEES PAR LES DIFFERENTES THERAPEUTIQUES, TRADUIT DE L'ANGLAIS D'APRES CHEN & MELLMAN (2013)(21).....	33
FIGURE 6. INDICATIONS DES IPCI APPROUVEES PAR LA FDA, TRADUITE DE L'ANGLAIS, D'APRES VADDEPALLY ET AL.(2020)(28)	34
FIGURE 7. TOXICITES IMMUNO-MEDIEES, D'APRES CHAMPIAT S ET AL, ANN ONCOL 2016(44)	39
FIGURE 8. AUTO-EVALUATION DES CONNAISSANCES EN IMMUNOTHERAPIE ANTI-TUMORALE.....	46
FIGURE 9. SOURCES D'INFORMATION SUR LES IPCI, GROUPE 1.....	47
FIGURE 10. SOURCES D'INFORMATIONS SUR LES IPCI, GROUPE 2	47
FIGURE 11. ÉTAT DES CONNAISSANCES DES EFFETS SECONDAIRES DES IPCI, GROUPES 1 ET 2.....	48
FIGURE 12. CONNAISSANCE DES INDICATIONS DE L'IMMUNOTHERAPIE ANTI-TUMORALE, GROUPES 1 ET 2	49
FIGURE 13. ORGANES POUVANT ETRE TOUCHES PAR LA TOXICITE IMMUNOLOGIQUE, GROUPES 1 ET 2	50
FIGURE 14. SIGNES EVOCATEURS D'UNE TOXICITE AUTO-IMMUNE SELON LES MEDECINS GENERALISTES DU GROUPE 2	51
FIGURE 15. OPINION DES MEDECINS GENERALISTES SUR LA COMMUNICATION AVEC L'ONCOLOGUE, GROUPE 2.....	52
FIGURE 16. ATTENTE EN MATIERE DE FORMATION, GROUPES 1 ET 2.....	53
FIGURE 17. GESTION D'UN IRAE PAR LES MEDECINS GENERALISTES, GROUPE 2	69
FIGURE 18. QUEL RECOURS FACE A UN IRAE ? GROUPE 1	69
FIGURE 19. LETTRE TYPE A ADRESSER AU MEDECIN TRAITANT D'UN PATIENT RECEVANT UNE IMMUNOTHERAPIE, FITC	70
<hr style="width: 20%; margin: 0 auto;"/>	
TABLEAU 1. INDICATIONS DU NIVOLUMAB, TRADUIT DE L'ANGLAIS, D'APRES VADDEPALLY ET AL.(2020)(28).....	30
TABLEAU 2. INDICATIONS DU PEMBROLIZUMAB, TRADUIT DE L'ANGLAIS, D'APRES VADDEPALLY ET AL.(2020)(28)	31
TABLEAU 3. INDICATIONS DE L'AVELUMAB, DU DURVALUMAB ET DE L'ATEZOLIZUMAB, TRADUIT DE L'ANGLAIS, D'APRES VADDEPALLY ET AL.(2020)(28)	32
TABLEAU 4. CARACTERISTIQUES DES MEDECINS GENERALISTES DES GROUPES 1 ET 2	44

Liste des abréviations

Ag : Antigène

ALK : Kinase du Lymphome anaplasique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CCM : Carcinome à Cellules de Merkel

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CPNPC : Carcinomes Pulmonaires Non à Petites Cellules

CTLA-4 : Cytotoxic T Lymphocyte Associated protein-4

FDA : Food and Drug Administration

GCSH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

HAS : Haute Autorité de Santé

HNSCC : Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou

ICANS : Institut de Cancérologie Strasbourg Europe

IO : Immuno-Oncologie

IPCI : Inhibiteurs de Point de Contrôle Immunitaire

irAE : immune-related Adverse Event

MSI : Instabilité micro satellitaire

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NK : Natural Killer

PD-1 : Programmed cell Death-1

RCC : Carcinome à Cellules Rénales

TAA : Tumor Associated Antigen

URPS-ML : Union Régionale des Professionnels de Santé – Médecins Libéraux

I. INTRODUCTION

1. Historique de l'immunothérapie anti-tumorale : quelques découvertes clés (1,2)

La première personne à avoir observé un lien entre cancer et immunité est William B. Coley, chirurgien New-Yorkais. En 1893, il observa la diminution du sarcome de son patient alors que ce dernier avait développé une infection aigüe. Il montra alors avec la toxine de Coley que l'injection de bactéries dans la tumeur pouvait induire une diminution de cette dernière. Il observa de très bons résultats en particulier dans les sarcomes de l'os et des tissus mous, mais il se heurta au scepticisme de ses confrères ainsi qu'au développement des traitements par radiothérapie et chimiothérapie (3).

Il faudra attendre plusieurs décennies avant de voir apparaître de nouvelles découvertes sur l'importance du système immunitaire en cancérologie. En 1959, l'administration du BCG (Bacilles Calmette-Guérin) à des souris atteintes d'une tumeur permettra d'en réduire la taille (4). L'instillation endovésicale de BCG de manière adjuvante (après la résection trans-urétrale de vessie) reste le traitement de référence des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle de risque intermédiaire et à haut risque (5), afin de prévenir le risque de récurrence et de progression vers une tumeur de vessie infiltrant le muscle.

En 1975, le TNF (Tumor Necrosis Factor) est découvert. Il s'agit d'une cytokine sécrétée par les cellules immunitaires, essentiellement les macrophages, monocytes et les cellules NK (Natural Killer), capable d'induire une nécrose hémorragique de tumeurs solides (6,7). Une relation entre système immunitaire et contrôle des cellules tumorales est suspectée mais ne sera pas réellement démontrée.

Il faudra attendre le début des années 2000 et les expériences de Robert D. Schreiber pour avancer dans le concept d'immunité anti-tumorale (8). Il développe la théorie des 3E : Élimination (les cellules cancéreuses sont détruites par le système immunitaire), Équilibre (la tumeur commence à se développer mais le système immunitaire reste efficace en détruisant les cellules cancéreuses) et Échappement (les cellules tumorales échappent à la surveillance immunitaire et se développent) (Figure 1).

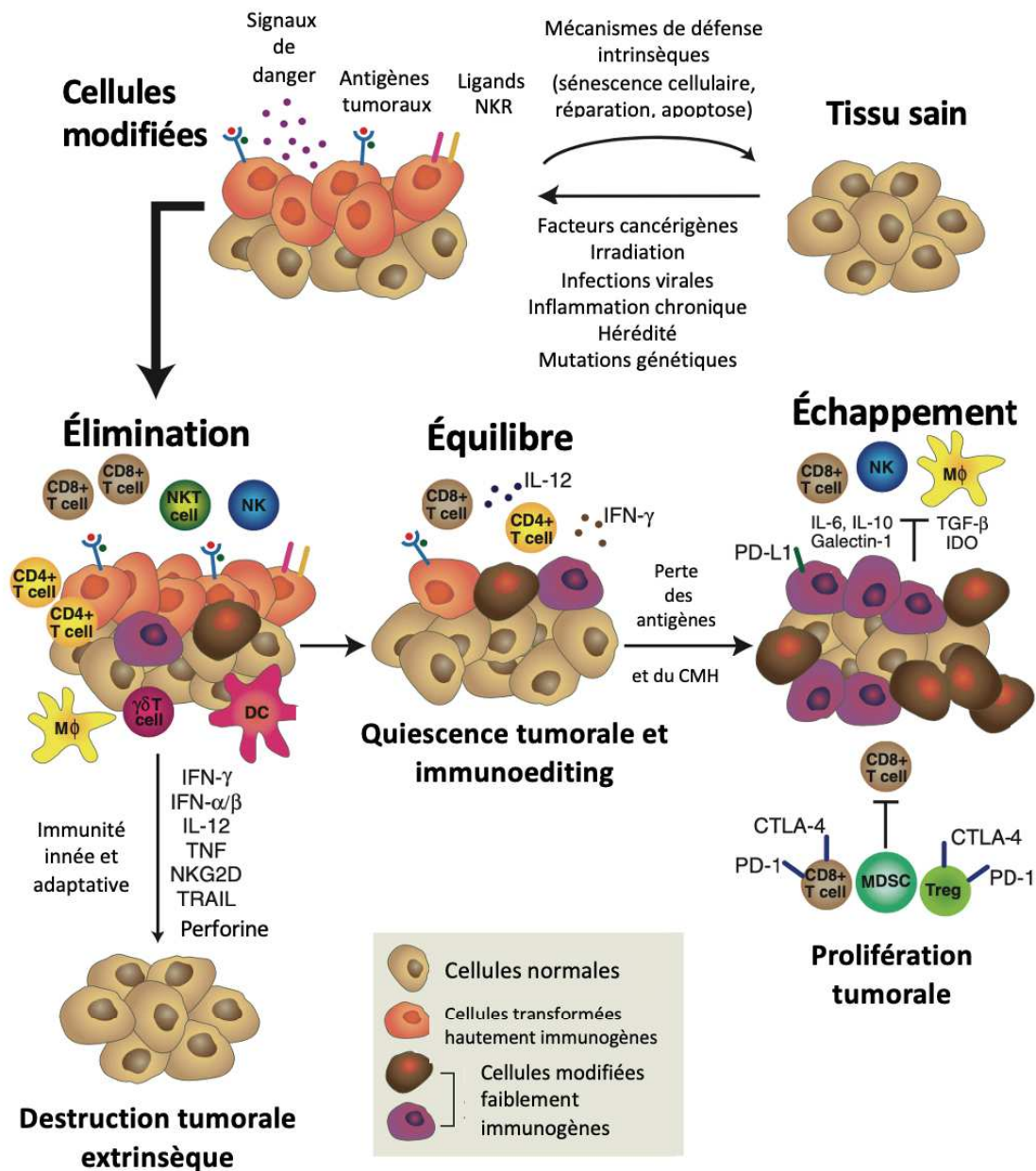


Figure 1. Immunoeediting des tumeurs : la théorie des 3E. Traduit de l'anglais d'après Schreiber et al. (2011)(9)

NK : Natural Killer, IL : Interleukine, CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité, DC : Cellules Dendritiques, IFN : Interféron, Tcell : lymphocyte T, PD-1 : Programmed Death 1, CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4

Se pose alors la question du mécanisme d'échappement des tumeurs et comment ces dernières peuvent se développer dans un organisme immunocompétent. L'hypothèse émise alors par Robert D. Schreiber est que les cellules cancéreuses se débarrassent de marqueurs immunogènes afin d'être moins reconnues par le système immunitaire et utilisent à leur profit les voies physiologiques du système immunitaire : les points de contrôle immunitaire.

La découverte de ces voies de signalisation et points de contrôle immunitaire révolutionnera le monde de la cancérologie et sera récompensée par le prix Nobel de Physiologie-Médecine en 2018 (10) pour deux chercheurs :

- Tasuku Honjo (Immunology and Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, University of Kyoto, Japan) qui a décrit l'existence d'une molécule qu'il nomme "programmed cell death 1" (qui deviendra programmed death-1 , PD-1) dont il montre l'implication dans l'inhibition de l'activation des lymphocytes T, permettant de limiter le développement de maladie auto-immune (11). Au début des années 2000, Tasuku Honjo et son équipe démontre que l'inactivation du gène codant pour PD-1 permet d'inhiber l'apparition de tumeur (12). Il démontre également un blocage de la tumorigénèse chez les souris en présence d'un anticorps anti-PD-L1 (un ligand de PD-1 exprimé par les cellules tumorales) (13).

- James Allison (MD Anderson Cancer Center of Houston) qui découvre que CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein) (molécule découverte par Pierre Golstein au Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy) bloque l'activation du lymphocyte T. Réalisant alors que ce mécanisme de régulation de la réponse immunitaire peut être détourné par les cellules tumorales, il décida alors en 1995 de développer un anticorps anti- CTLA-4 qu'il injecta dans un modèle murin avec l'obtention d'une activité antitumorale (14). Seulement quinze années après la découverte du récepteur CTLA4, le premier essai de phase 3

randomisé évaluant l'anticorps inactivant CTLA-4 (l'Ipilimumab) sera publié en 2010 (15). Les résultats impressionnants en matière d'augmentation de la survie globale chez des patients atteints de mélanome métastatique conduiront à une rapide autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

Tous ces travaux donnent ainsi naissance à une nouvelle génération de traitement antitumoral : des anticorps dirigés contre les molécules inhibitrices des lymphocytes T : les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (Figure 2).

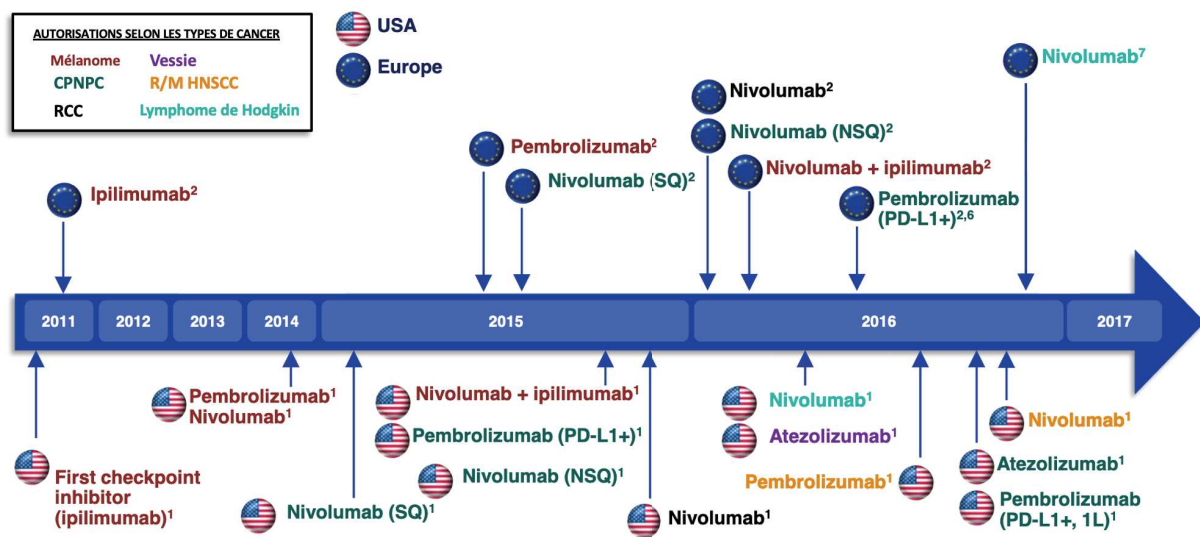


Figure 2. Historique des IPCI en quelques dates clés et leurs AMM aux USA et en Europe. D'après Wilson et al. (2018)(16)

2. Immunothérapie anti-tumorale : définition et mécanismes d'action(1,2,17)

- **Le cycle de l'immunité anti-tumorale**

Le système immunitaire a un rôle essentiel dans le combat anti-tumoral appelé immuno-surveillance anti-tumorale (18–20). Les acteurs de cette immunité anti-tumorale sont nombreux, impliquant aussi bien des cellules de l'immunité innée que de l'immunité adaptative. Les macrophages et les neutrophiles (immunité innée) ont un pouvoir de phagocytose sur les cellules tumorales, déclenchée par la reconnaissance d'antigènes de surface sur ces dernières. Les cellules NK (immunité innée) participent également à cette immuno-surveillance en détruisant les cellules tumorales qui n'expriment plus les molécules inhibitrices de leurs fonctions tueuses : les KIR (Killer cell Ig like Receptor).

L'immunité adaptative, dans son rôle de surveillance anti-tumorale, est initiée grâce aux cellules dendritiques qui « patrouillent » telles des sentinelles. Pendant leur transformation cellulaire, les cellules nouvellement tumorales présentent une instabilité génétique favorisant l'expression de protéines mutées contenant de nouveaux antigènes (Ag) tumoraux : des TAA (Tumor Associated Antigen). Les cellules dendritiques vont endocyter les TAA provenant de débris cellulaires de cellules tumorales, puis migrer au niveau des ganglions lymphatiques où elles vont jouer le rôle de cellules présentatrices d'Ag (CPA) auprès des lymphocytes (Figure 3). Différentes populations de lymphocytes combattent les cellules tumorales, selon différents mécanismes :

- Les lymphocytes T CD4 de type Th1 reconnaissent les Ag présentés par les CPA et libèrent de l'IFN γ , inhibant ainsi l'angiogénèse des cellules tumorales et stimulant les fonctions cytotoxiques des cellules de l'immunité innée et acquise.

- Les lymphocytes T CD8 cytotoxiques reconnaissent directement les cellules tumorales et induisent leur lyse.
- Les lymphocytes B produisent les anticorps qui se lient aux TAA, entraînant alors la lyse des cellules tumorales par l'activation de la voie classique du complément et par l'activation des cellules de l'immunité innée (neutrophiles, macrophages et cellules NK).

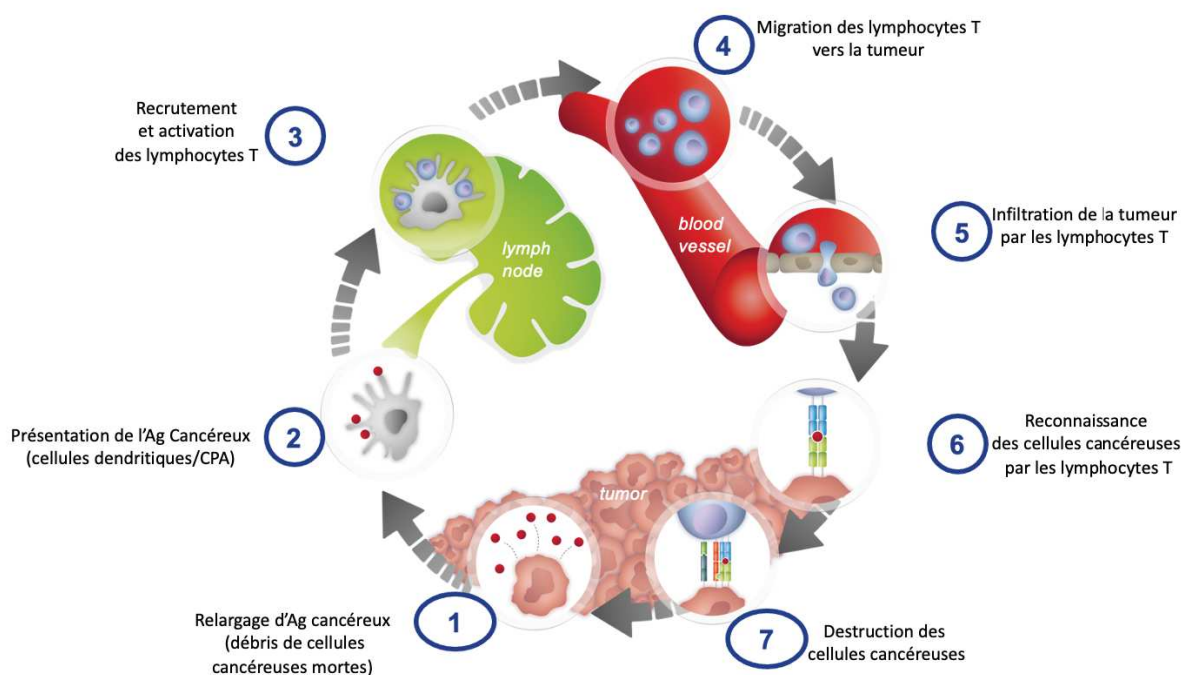


Figure 3. Cycle de l'immunité anti-tumorale, traduit de l'anglais, d'après Chen & Mellman (2013) (21)

Ag : Antigène, CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

Puis grâce à deux mécanismes principaux, l'immunosélection et l'immunosubversion, des clones tumoraux sélectionnés vont résister au système immunitaire permettant à la tumeur de se développer. Les mécanismes d'échappement sont nombreux : perte des TAA, production de molécules immunosuppressives (par exemple des cytokines inhibitrices de la maturation des cellules dendritiques), expression de molécules inhibant les lymphocytes, ...

L'immunothérapie agit sur le système immunitaire du patient afin de rendre ce dernier à nouveau apte à combattre les cellules cancéreuses. La molécule ne s'attaque pas directement aux cellules tumorales (mode de fonctionnement de la chimiothérapie ou encore des thérapies

ciblées) mais aide le système immunitaire à les reconnaître à nouveau et les détruire. C'est donc une action indirecte sur les cellules immunitaires du microenvironnement tumoral.

La réponse immunitaire face à une cellule tumorale passe donc notamment par l'activation des lymphocytes T. La première étape est la présentation de l'antigène (Ag) aux lymphocytes T grâce aux cellules présentatrices d'Ag (CPA). Des molécules de co-stimulation présentes à la surface des CPA se lient également à leurs récepteurs spécifiques sur le lymphocyte T, permettant l'activation complète de ce dernier.

Le système immunitaire possède également des molécules de co-inhibition : notamment PD-1 (Programmed cell death-1) et CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte associated protein-4) permettant de moduler la réponse immunitaire afin de limiter les réactions auto-immunes.

L'expression de CTLA-4 est intrinsèquement liée à l'activation des lymphocytes T ; ainsi son expression est immédiatement régulée à la hausse dès l'activation des lymphocytes T(22). En plus de cette augmentation d'expression, CTLA-4 contenu dans les vésicules intracellulaires est rapidement acheminé au niveau de la synapse immunologique. Son degré de recrutement est directement corrélé à la force du signal du récepteur des lymphocytes T. Le CTLA-4 entre alors en compétition avec la molécule co-activatrice CD28 pour les ligands B7: B7-1 et B7-2. CTLA-4 ayant une affinité et une avidité plus élevée que CD28 pour ces ligands, cela permet d'atténuer rapidement la co-stimulation positive de CD28 et donc de réguler l'activation des lymphocytes T. CTLA-4 fonctionne principalement pour réguler l'activité des lymphocytes T au niveau des sites d'initiation de la réponse immunitaire (les organes lymphoïdes secondaires). En plus de cette action centrale, CTLA-4 possède une action dans les tissus périphériques du fait de l'expression constitutive des ligands B7 au niveau des cellules présentatrices d'antigène.

En plus de ses fonctions intrinsèques, CTLA-4 est capable de moduler l'activation des lymphocytes T par des mécanismes extrinsèques. En effet CTLA-4 exprimé par les

lymphocytes T régulateurs (Treg) peut atténuer l'activation des lymphocytes T en limitant la disponibilité des ligands B7, B7-1 et 2 : soit en entrant en compétition avec les ligands soit en limitant leurs disponibilités par trans-endocytose de ces derniers.

PD-1 est un récepteur protéique trans-membranaire aussi connu sous le nom de CD279 (23). La fonction première de PD-1 est de réguler la réponse immunitaire des lymphocytes T et d'induire une tolérance des lymphocytes T au niveau périphérique afin de prévenir l'apparition de phénomènes auto-immuns. PD-1 régule l'activation des lymphocytes T par interaction avec PD-L1 et PD-L2. Son action est principalement périphérique du fait de l'expression de ses ligands au niveau des tissus non lymphoïdes. Il est exprimé lors de l'activation des lymphocytes T et B. L'expression de ses ligands, PD-L1 et à un moindre degré l'expression de PD-L2, est induite en réponse à des cytokines inflammatoires telles que l'IFN γ , présentes notamment dans le micro-environnement tumoral (24). La régulation par PD-1 de l'activité lymphocytaire se fait en réponse à l'activation des lymphocytes T cytolytiques et les lymphocytes T effecteurs. PD-1 conduit à une déphosphorylation de CD28 et du récepteur aux lymphocytes T. Il semblerait également que l'expression de PD-L1 par des macrophages conduit à l'expulsion des cellules T du micro-environnement tumoral. Ainsi PD-1 régule l'activation des lymphocytes T en atténuant directement l'expression du récepteur aux lymphocytes T, en atténuant la co-stimulation CD28 médiée et en régulant le trafic et la migration des lymphocytes T.

C'est en partie grâce à l'exploitation des voies d'inhibition de la réponse lymphocytaire T que les cellules tumorales arrivent à échapper au système immunitaire pour se développer, progresser, se disséminer et métastaser.

Ces mécanismes d'inhibition des lymphocytes T sont appelés « points de contrôle ». L'immunothérapie anti-tumorale consiste à rétablir une immunité efficace en bloquant ces points de contrôle grâce aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI).

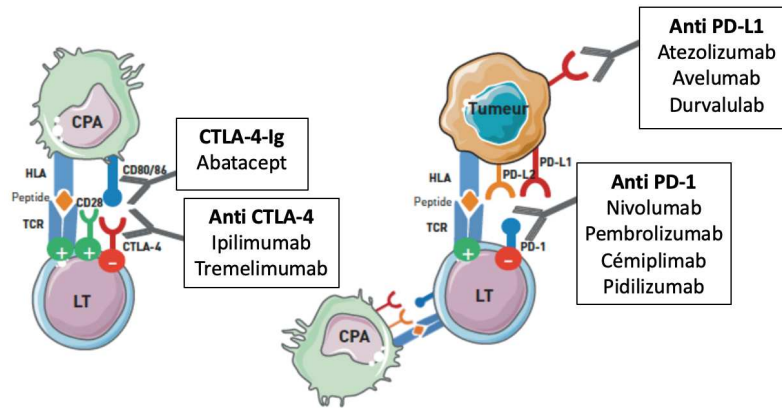


Figure 4. Molécules d'inhibition des Lymphocytes T, lieux d'action des IPCI

Il existe pour l'instant trois principaux groupes d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, tous étant des anticorps monoclonaux (25,26) (Figure 4) :

- Les anti-CTLA-4 : l'Ipilimumab (=YERVOY™), le Tréméliumab
- Les anti-PD-1 : le Nivolumab (=OPDIVO™), le Pembrolizumab (=KEYTRUDA™), le Cémiplimab (=LIBTAYO™)
- Les anti-PDL-1 : l'Atezolizumab (=TECENTRIQ™), le Durvalumab (=IMFINZI™), l'Avelumab (=BAVENCIO™)

D'autres inhibiteurs de point de contrôle sont actuellement en développement dans d'innombrables localisations tumorales et à des stades d'avancement variables.

3. État des lieux de l'utilisation des inhibiteurs de point de contrôle dans le traitement anti-tumoral

- **En monothérapie : anti-CTLA4 et anti-PD(L)1**

Les premières études ont porté sur les anti-CTLA4, en particulier dans le mélanome métastatique, pour lequel à l'époque le paysage thérapeutique était inexistant en dehors des anciennes immunothérapies de type INF et IL-2 et de chimiothérapies de type Dédicène.

Les premiers résultats étaient très encourageants et l'Ipilimumab fut le premier à avoir l'AMM dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique en deuxième ligne suite aux résultats d'une large étude de phase 3 randomisée ayant montré une augmentation significative de la médiane de survie globale (27). Par la suite, peu d'études ont évalué l'Ipilimumab en monothérapie dans d'autres localisations tumorales.

L'arrivée des anti-PD(L)1 a bouleversé le paysage thérapeutique dans de nombreuses localisations tumorales (28).

Le Nivolumab et le Pembrolizumab représentent les deux principaux anti PD-1 avec d'innombrables indications comme rapportées respectivement dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1. Indications du Nivolumab, traduit de l'anglais, d'après Vaddepally et al.(2020)(28)

Indications du Nivolumab	Directives de la NCCN
Mélanome non opérable ou métastatique ayant progressé sous Ipilimumab ou sous un inhibiteur de BRAF chez les patients porteurs de la mutation	1
En association avec l'Ipilimumab pour le mélanome non résecable ou métastatique quel que soit le statut BRAF	1
Mélanome métastatique ou avec un ganglion atteint après résection complète	1
Traitement systémique de première intention chez les patients atteints de mélanome récidivant ou métastatique quel que soit le statut de la mutation BRAF V600	1
Deuxième ligne de traitement, quel que soit le sous-type histologique, dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) chez les patients qui ont montré une progression malgré le traitement à base de sels de platine	1
Patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) qui ont progressé sous un traitement à base de sels de platine plus au moins une autre ligne de traitement	2A
Cancer du rein avancé ayant bénéficié d'un traitement anticancéreux antérieur (mTOR)	1
En association avec l'Ipilimumab, chez les patients présentant un cancer du rein avancé non traité auparavant, une rechute pour un stade IV, avec un cancer du rein à risque intermédiaire ou faible, quel que soit le statut PD-L1	1
Cette association peut être utilisée chez les patients présentant une rechute d'un stade IV après les thérapies TKI, VEGF ou mTOR	2A
Lymphome de Hodgkin qui a progressé ou rechuté après une auto-GCSH plus un traitement par Brentuximab-vedotin post-transplantation, ou au moins trois lignes de traitement systémique comprenant l'auto-GCSH	2A
HNSCC récidivant ou métastatique qui a progressé pendant ou après un traitement à base de platine (non naso-pharyngé* ; naso-pharyngé**)	*1 **2B
Cancer urothélial chirurgicalement non résecable ou métastatique	A
En association avec l'Ipilimumab pour le cancer colorectal métastatique à forte instabilité microsatellite (MSI-H) ou à déficit de réparation des mésappariements (dMMR) ayant progressé après un traitement par fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan chez les adultes et les patients pédiatriques > 12 ans	2A
CHC précédemment traité par Sorafénib	2A

Tableau 2. Indications du Pembrolizumab, traduit de l'anglais, d'après Vaddepally et al.(2020)(28)

Indications du Pembrolizumab	Directives de la NCCN/Niveaux de preuve
Mélanome métastatique réfractaire à l'Ipilimumab et à l'inhibiteur de BRAF avec mutation BRAF	2A
Mélanome avancé non traité auparavant quel que soit le statut de la mutation BRAF	2A
Traitement adjuvant du mélanome avec ganglions lymphatiques atteints, après résection complète	1
En thérapie adjuvante dans le mélanome métastatique avec résecabilité limitée, s'il n'y a pas de maladie après résection	2A
CPNPC métastatique qui a progressé après un traitement à base de sels de platine ou, le cas échéant, de thérapie ciblée (mutation EGFR / ALK) et positif pour PDL-1	1
Traitement de première intention chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique avec une expression de PDL-1 élevée ($\geq 50\%$) mais pas de mutation EGFR ou ALK	1 2B si PDL-1 1-49%
Traitement de première intention en association avec le Pémétréxed et le Carboplatine pour les CPNPC métastatiques sans mutation EGFR ou ALK, quelle que soit l'expression de PDL-1	1
Traitement de première intention du CPNPC malpighien métastatique en association avec du Carboplatine, Paclitaxel / Nab-Paclitaxel quel que soit le statut PD-L1	1
Monothérapie de première intention chez les patients atteints d'un CPNPC de stade 3 qui ne sont pas candidats ni à une résection chirurgicale ni à une chimio-radiothérapie ou un CPNPC métastatique avec expression de PDL-1 $\geq 1\%$ et sans mutation EGFR ou ALK	1
HNSCC récidivant ou métastatique avec progression sous traitement standard à base de platine (non naso pharyngé*; nasopharyngé et PD-L1 positif**)	*1 **2B
Traitement de première intention des patients atteints de HNSCC métastatique ou non résecable récidivant, soit en monothérapie chez les patients dont la tumeur exprime PD-L1 (score positif combiné $\geq 1\%$), soit en association avec un sel de platine et le Fluorouracile	2A
Lymphome de Hodgkin classique réfractaire chez l'adulte et l'enfant	2A
Cancer urothélial non résecable ou métastatique avec progression pendant ou après un traitement à base de platine, y compris en traitement adjuvant	2A
Traitement de première intention des patients atteints d'un cancer urothélial non résecable ou métastatique qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie contenant du Cisplatine	2A
Patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique qui ne sont pas éligibles pour un traitement contenant du Cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 $> 10\%$, ou chez les patients qui ne sont éligibles à aucune chimiothérapie contenant un sel de platine quel que soit le statut PD-L1	2A
Patients atteints de tumeurs solides non résecables ou métastatiques avec biomarqueur MSI-H ou dMMR qui ont progressé après un traitement de première intention sans traitement alternatif satisfaisant, quelle que soit la localisation de la tumeur primaire	2A
Traitement de troisième intention des patients atteints d'adénocarcinome gastrique ou gastro-œsophagien localement avancé ou métastatique avec expression de PD-L1 (score positif combiné $\geq 1\%$) qui ont progressé sur ou après deux ou plusieurs lignes de traitement antérieures, y compris la fluoropyrimidine et un sel de platine et, le cas échéant, une thérapie ciblée HER2 / neu	2A
Adénocarcinome œsophagien et gastrique, traitement ultérieur des autres tumeurs solides métastatiques MSI-H ou dMMR; Catégorie 2B pour le traitement de deuxième intention avec expression de PD-L1 $\geq 10\%$. Catégorie 2B pour le traitement de troisième intention ou ultérieur	2A
Cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique évoluant pendant ou après la chimiothérapie et positif pour PDL-1	2A
Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (PMBCL) réfractaire ou récidivant	2A
Patients atteints de CHC ayant déjà été traités par Sorafénib	2B
Traitement de première intention pour les patients adultes et pédiatriques atteints d'un CCM récidivant ou localement avancé ou métastatique	2A
En association avec l'Axitinib (Inlyta) en tant que traitement de première intention chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique (risque faible et intermédiaire* risque favorable**)	*1 **2A

Les anti PD-L1 sont représentés par le Durvalumab, l'Atezolizumab ainsi que l'Avelumab. Leurs indications respectives figurent dans le tableau 3.

Tableau 3. Indications de l'Avelumab, du Durvalumab et de l'Atezolizumab, traduit de l'anglais, d'après Vaddepally et al.(2020)(28)

Indications de l'Avelumab	Niveaux de preuve
Carcinome métastatique à cellules de Merkel chez les adultes et les patients pédiatriques > 12 ans y compris ceux qui n'ont pas reçu de chimiothérapie préalable	2A
Patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie contenant un sel de platine ou dans les 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante contenant un sel de platine	2A
En association avec l'Axitinib (Inlyta) pour le traitement de première intention des patients atteints d'un carcinome rénal avancé (alternative au Pembrolizumab)	2A
Indications du Durvalumab	Niveaux de preuve
Patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique présentant une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie contenant un sel de platine, ou dont la maladie a progressé dans les 12 mois suivant une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante contenant un sel de platine (alternative à l'agent préféré Pembrolizumab)	2A
Patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III pour des tumeurs non résécables chirurgicalement et dont le cancer n'a pas progressé après un traitement par chimio-radiothérapie	1
Indications de l'Atezolizumab	Niveaux de preuve
Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique avec progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie contenant un sel de platine, ou dans les 12 mois suivant une chimiothérapie contenant du platine comme traitement néo-adjuvant ou adjuvant	2A
Patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique qui ne sont pas candidats à une chimiothérapie à base de sel de platine, quelle que soit l'expression de PD-L1	2A
CPNPC métastatique avec progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie contenant du platine qui ont progressé sur un traitement ciblé approprié approuvé par la FDA	1
En association avec le Bevacizumab, le Paclitaxel et le Carboplatine pour le traitement initial des personnes atteintes d'un CPNPC non épidermoïde métastatique sans EGFR ni ALK	1
En association avec le Carboplatine et l'Étoposide, pour le traitement initial des adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules de stade étendu	1
En association avec le paclitaxel chez les adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif non résécable localement avancé ou métastatique chez les personnes dont les tumeurs expriment PD-L1	2A

- **Associations IPCI/IPCI et autres associations**

Le taux de réponse à la monothérapie reste faible dans un bon nombre de localisations tumorales ce qui a conduit à se tourner vers des associations thérapeutiques. De nombreuses associations sont en cours de développement ou d'ores et déjà en application, avec principalement des associations IPCI-Chimiothérapies, IPCI-IPCI, IPCI thérapies ciblées ou encore IPCI avec des « drug-conjugate » ou des approches telles que la radiothérapie, chirurgie ou autre geste ablatif (cryothérapie, radiofréquence).

L'objectif des associations thérapeutiques est d'agir sur les différentes étapes du cycle de l'immunité anti-tumorale. Ainsi la chimiothérapie, les thérapies ciblées ou encore la radiothérapie auront comme objectif d'induire un relargage de néo-antigènes tumoraux. Les approches de vaccinothérapies ou d'associations avec des anti CTLA4 auront comme objectif de favoriser la présentation des néo-antigènes par les CPA et d'activer les lymphocytes T ainsi que les lymphocytes T CD4 mémoires. Les anti-angiogéniques, outre leur effet immuno-modulateur, favoriseront le trafic des lymphocytes T vers le site tumoral. Enfin les associations avec d'autres checkpoints inhibiteurs permettront, on l'espère, d'activer les lymphocytes T au niveau du site tumoral et, par ce fait, de détruire les cellules tumorales. La figure 5 résume les différentes thérapeutiques ciblant les étapes de l'immunité anti-tumorale.

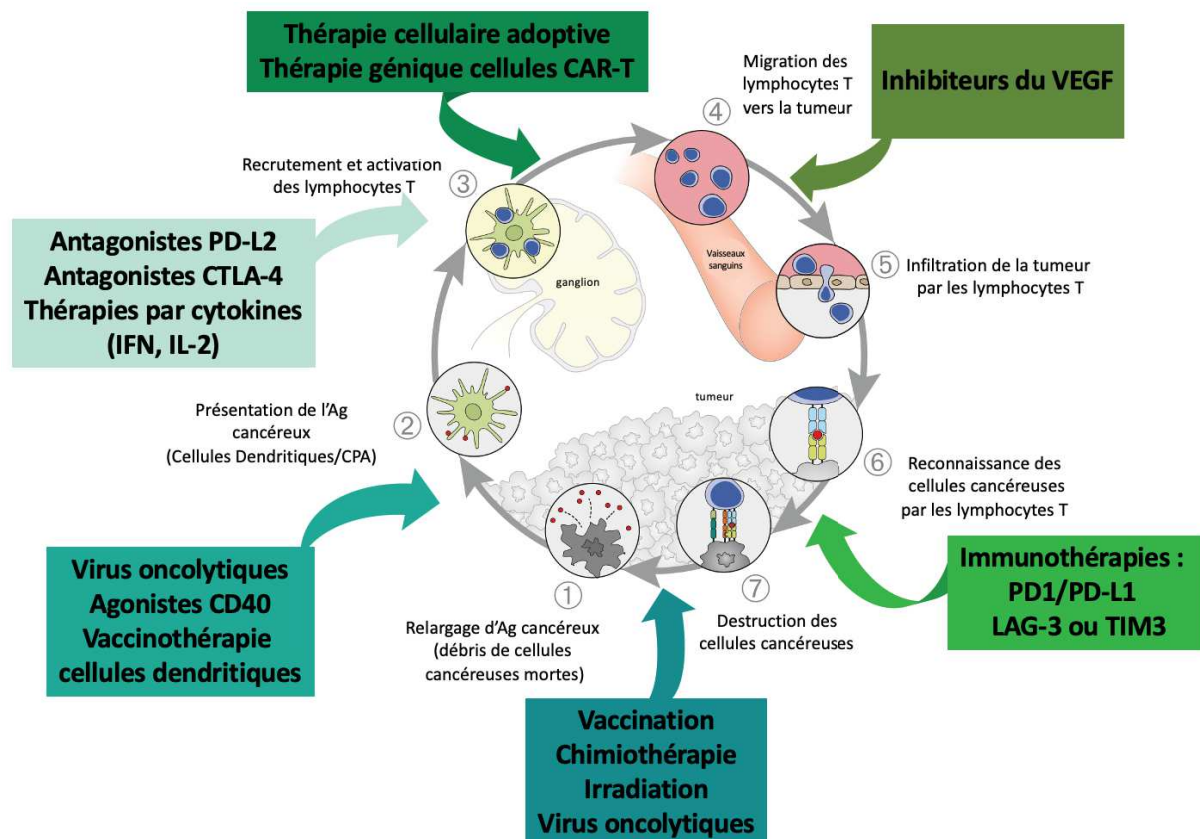


Figure 5. Cycle de l'immunité anti-tumorale et étapes ciblées par les différentes thérapeutiques, traduit de l'anglais d'après Chen & Mellman (2013)(21)

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène, IL : Interleukine, IFN : Interféron, VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, LAG-3 : Lymphocyte Activation Gene 3, TIM-3 : T-cell Immunoglobulin and mucin domain 3, PD-1 : Programmed Death 1, CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein

Les indications actuelles des IPCI, approuvées par la FDA, sont résumées dans la

Figure 6.

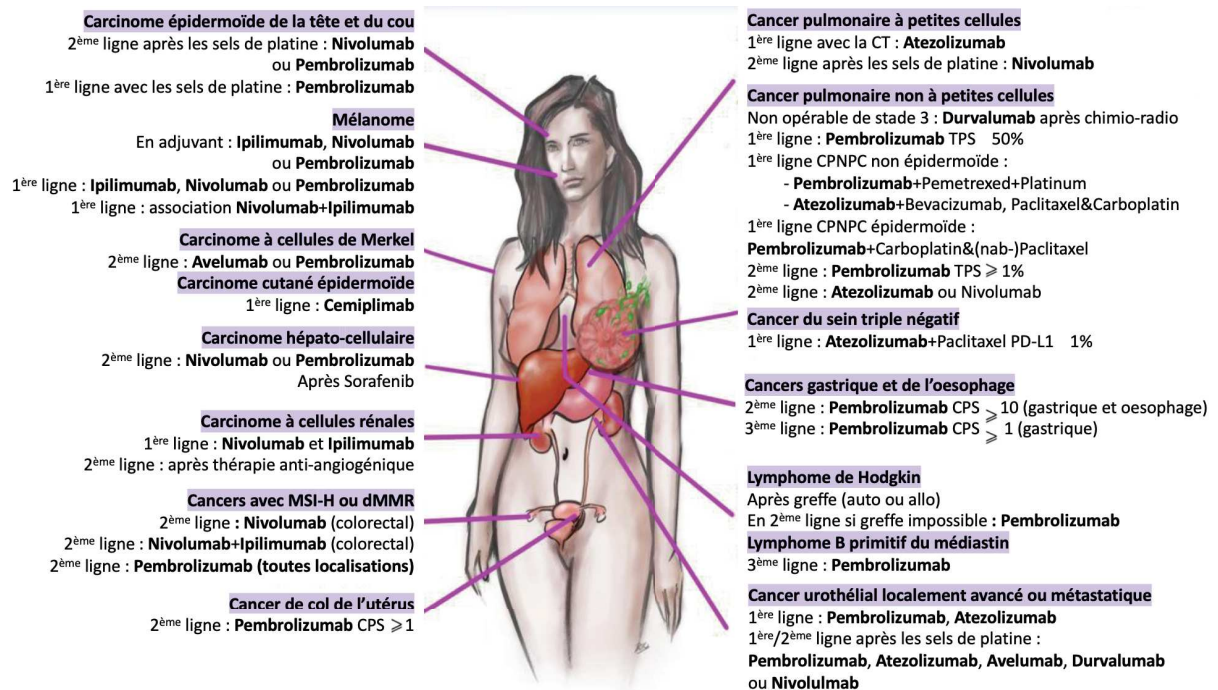


Figure 6. Indications des IPCI approuvées par la FDA, traduite de l'anglais, d'après Vaddepally et al.(2020)(28)

4. Effets indésirables des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCI) (29,30)

En bloquant les systèmes de modulation de la réponse immunitaire, les IPCI induisent une perte de tolérance immunitaire qui ne se limite pas à la tumeur et sont donc susceptibles d'induire des phénomènes de dysimmunité. Ce phénomène est également majoré du fait de la libération de médiateurs pro-inflammatoires et de signaux de danger lors de la lyse des cellules tumorales. Les effets secondaires immuno-médiés sont appelés immune-related adverse events (irAE).

Du fait de leurs lieux d'action différents, les complications diffèrent selon le type d'IPCI ; en effet, les anti-CTLA-4 agissent au niveau ganglionnaire lors de l'initiation de la réponse immunitaire mais également en périphérie au niveau des lymphocytes régulateurs. Leur spectre de complications sera donc plus large que celui des anti-PD-1/PD-L1 qui agissent uniquement en périphérie au niveau du microenvironnement tumoral.

Du fait de leur mécanisme d'action très particulier, les IPCI s'associent à un profil de tolérance, et donc d'effets secondaires, spécifique, qui diffère significativement de celui des chimiothérapies ou des thérapies ciblées.

Les effets secondaires immuno-médiés peuvent toucher de nombreux organes et leur spectre est très large. Leurs symptômes sont potentiellement réversibles d'où la nécessité d'une détection précoce de ces toxicités. La combinaison de différents IPCI augmente le risque, la fréquence et la sévérité des effets secondaires de manière significative (30–32).

Les complications immuno-médiées sont par ordre de fréquence :

- Cutanéomuqueuses :

Elles concernent 43 à 45 % des patients traités par Ipilimumab et environ 34% des patients traités par Nivolumab ou Pembrolizumab (33). Cette toxicité est précoce et survient généralement dans les premières semaines de traitement (34), tout en restant le plus souvent d'une intensité légère à modérée. Elle est néanmoins à la fois plus précoce, plus fréquente, plus sévère et plus chronique lors de combinaison de plusieurs IPCI (35). On peut citer : rash, exanthème maculo-papuleux, psoriasis, vitiligo, réactions lichénoïdes, pemphigoïde bulleuse. Des réactions plus graves ont été rapportées notamment le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (=Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms = DRESS) et le syndrome de Stevens-Johnson.

- Digestives :

Les diarrhées concernent près de 30% des patients (36). De vraies colites inflammatoires peuvent se déclarer, en particulier avec les anti-CTLA-4, avec un risque qui est dose-dépendant (37). Ces colites peuvent conduire jusqu'à des perforations intestinales voire le décès du patient (37). Les complications apparaissent en moyenne après 8 semaines de traitement. D'autres complications intestinales ont été rapportées : dysphagie, épigastralgie, ulcérations duodénales œsophagiennes et gastriques (33).

- Endocriniennes (33) :

Deux organes sont principalement touchés : la thyroïde et l'hypophyse.

Concernant la thyroïde, l'hyper et l'hypothyroïdie ont été toutes deux rapportées mais l'hypothyroïdie est la forme la plus fréquente. Les dysfonctions thyroïdiennes sont plus fréquemment observées avec les anti PD-1/PD-L1.

L'hypophysite auto-immune concerne principalement les patients traités par anti-CTLA-4. Les signes cliniques peu spécifiques de ces atteintes rendent le diagnostic difficile (asthénie, céphalées, faiblesse musculaire). Une faible fréquence de diabète de type 1 de novo a été observée (moins de 1%). L'insuffisance surrénalienne aiguë est également un effet secondaire assez fréquent avec un tableau clinique assez peu spécifique et donc de diagnostic difficile (asthénie, hypotension, hyponatrémie, hyperkaliémie...).

- Hépatiques :

Les toxicités hépatiques concernent moins de 5% des patients traités par IPCI (38). L'hépatite auto-immune est la plupart du temps asymptomatique et doit être régulièrement recherchée biologiquement avec le dosage des transaminases. D'après les biopsies réalisées, l'atteinte est principalement granulomateuse avec les anti-CTLA-4 et plutôt lobulaire avec les anti-PD-1/PDL-1 (29). L'incidence augmente en cas d'association avec les antiangiogéniques.

- Pulmonaires :

Les effets immuno-médiés pulmonaires sont rares, moins de 5%, mais potentiellement mortels. Ils sont plus fréquents avec les anti-PD-1/PDL-1 (30). Les points d'appels principaux de la pneumopathie auto-immune sont la toux et la dyspnée mais un tiers des patients sont asymptomatiques et la découverte est alors fortuite lors d'une imagerie de contrôle. Les manifestations radiologiques sont variées : image en verre dépoli, pneumopathie cryptogénique organisée, pneumonie d'hypersensibilité (39). Des cas de sarcoïdose ont également été rapportés et sont de diagnostic difficile (33).

- Rhumatologiques :

Les toxicités articulaires sont très variées : arthralgies, myalgies, mono-oligoarthrite, polyarthrite sont les manifestations les plus fréquentes (40). La plupart des patients sont séronégatifs pour le facteur rhumatoïde ainsi que pour les anticorps anti-peptides citrullinés (41). De rares cas de lupus érythémateux , Gougerot-Sjören et de polyarthrite rhumatoïde séropositive ont été décrits (38).

- Neurologiques :

L'incidence des effets secondaires neurologiques est d'environ 1% et les manifestations sont variées : polyneuropathie, paralysie du nerf facial, syndrome de Guillain-Barré, méningite aseptique, myasthénie, encéphalite (33,40).

- Cardiaques :

L'incidence des effets secondaires cardiaques est inférieure à 1%. Elles comprennent la péricardite, l'arythmie, la cardiomyopathie mais surtout la myocardite. Des cas de myocardite fulminante ont été décrits avec une issue potentiellement mortelle pour les patients présentant une forme sévère (42). Les points d'appel sont la douleur thoracique et la dyspnée.

- Rénales :

Les complications rénales sont rares en monothérapie, mais leur incidence augmente lors des associations d'IPCI atteignant une prévalence de presque 5% (33). Il s'agit principalement de néphrites tubulo-interstitielles.

- Les autres complications plus rares :

Des atteintes hématologiques ont été décrites : neutropénie, anémie hémolytique auto-immune et thrombopénie auto-immune (43). Des complications oculaires avec d'une part, des atteintes inflammatoires (kératite, uvéite, sclérite, syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada qui correspond à une pan-uvéite granulomateuse bilatérale mettant en jeu le pronostic oculaire) et d'autre part des atteintes rétiniennes (33).

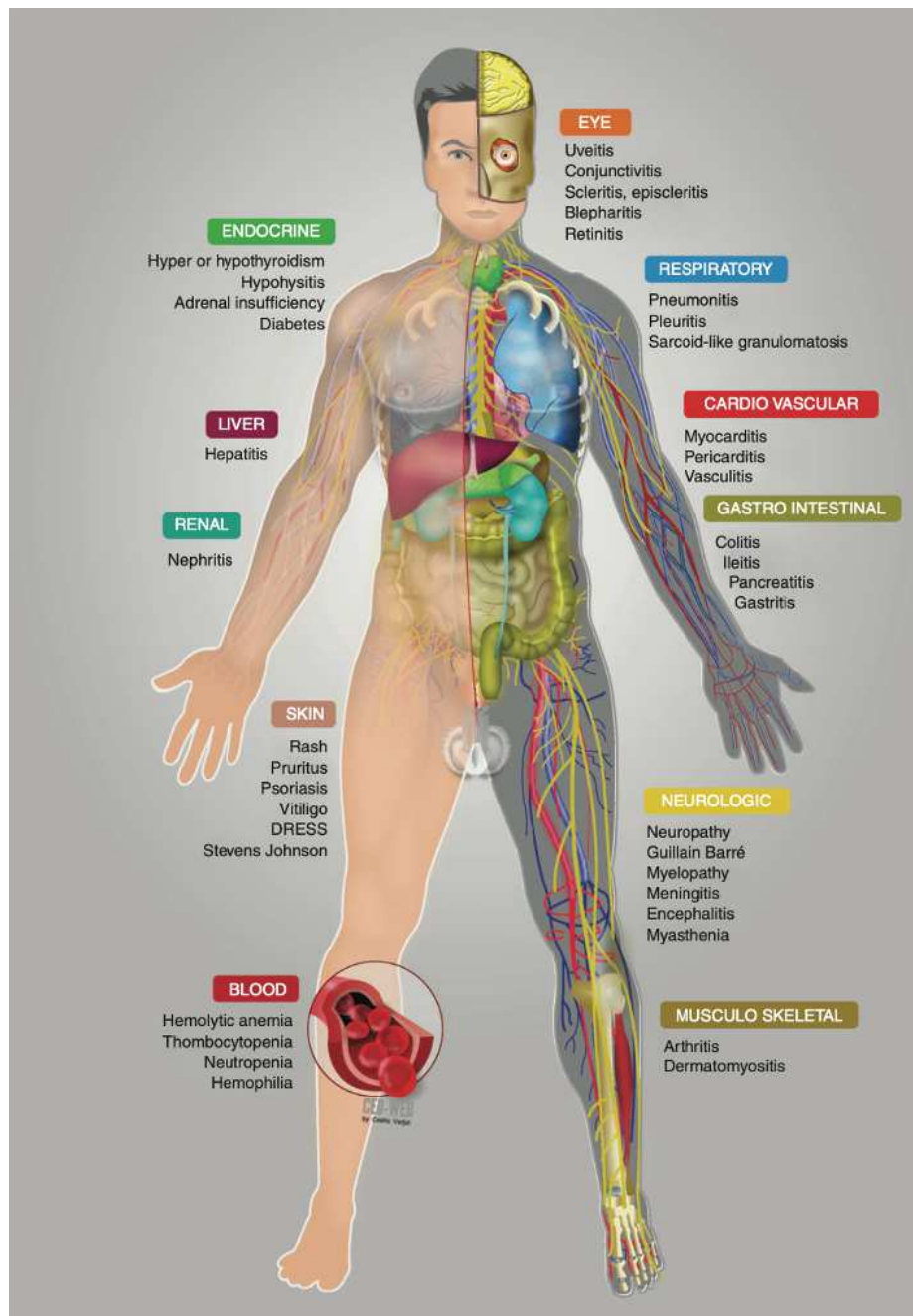


Figure 7. Toxicités immuno-médiées, d'après Champiat S et al, Ann Oncol 2016(44)

Les grandes lignes de la prise en charge des irAE reposent sur quelques points importants ; leur mise en œuvre respective dépendra du degré de sévérité de la toxicité (33,45):

- Instaurer une surveillance régulière pour une détection précoce des symptômes,
- Initier un traitement symptomatique,
- Suspendre momentanément ou définitivement l'immunothérapie anti-tumorale,
- Débuter une corticothérapie par voie orale ou par voie IV après s'être assuré de l'absence d'infection sous-jacente,
- Faire appel au spécialiste d'organe touché par la toxicité,
- Ajouter un autre traitement immunosuppresseur tel que l'anti-TNF α .

II. ÉTUDE

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCI) sont des piliers de la prise en charge de nombreux cancers, impactant fortement la survie de nombreux patients. De nombreuses études sont en cours, avec potentiellement de nouvelles indications thérapeutiques à venir. L'augmentation des indications thérapeutiques des IPCI va de pair avec une augmentation de leur prescription et donc une augmentation du nombre de patients touchés par leurs toxicités immuno-médiées. Ces toxicités sont variées, touchant de nombreux organes ; leur délai d'apparition varie entre quelques jours ou semaines après le début du traitement à plusieurs mois après son arrêt, nécessitant une surveillance régulière et prolongée. Elles sont souvent difficiles à détecter devant des symptômes variés et aspécifiques. Leur fréquence reste relativement faible en monothérapie mais augmente significativement en nombre et en gravité dès lors qu'une association d'IPCI est réalisée.

Ces toxicités, bien que rares, peuvent être très sévères et potentiellement conduire au décès du patient en cas de non prise en charge. Leur détection précoce est donc essentielle afin de débiter le traitement adapté le plus tôt possible.

De par le nombre exponentiel de patients traités par IPCI (2), les médecins généralistes sont face à une augmentation du nombre de leurs patients sous immunothérapie anti-tumorale. Le mode d'administration ambulatoire (2) et le délai d'apparition très variable des toxicités font que le médecin généraliste peut se trouver en première ligne pour la détection et la gestion de ces irAE. Or, du fait de leur arrivée récente et rapide sur le marché, les IPCI n'ont pas fait l'objet de formation dans le cursus universitaire des médecins généralistes installés ou ne sont pas encore intégrés dans leur formation continue.

Nous avons voulu évaluer à travers ce travail de thèse le niveau de connaissance ainsi que les attentes en matière de formation des médecins généralistes en Alsace en 2020 concernant l'immunothérapie anti-tumorale.

1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est de décrire le niveau de connaissance des médecins généralistes en Alsace sur l'immunothérapie anti-tumorale et ses toxicités.

Les objectifs secondaires sont :

- Comparer le niveau de connaissance des médecins généralistes tout venant d'Alsace à celle d'un groupe de médecins généralistes dit « expert », ayant eu, à un moment donné dans leur patientèle, un ou plusieurs patients sous immunothérapie anti-tumorale.
- Dans le 2^e groupe de médecins :
 - Décrire le niveau d'information reçu par le centre expert
 - Évaluer les besoins des médecins généralistes par rapport au centre expert

2. Matériel et méthode

Une étude prospective descriptive a été réalisée. Elle est divisée en deux parties :

a) Premier recueil de données

- Méthode

Un premier recueil de données a été réalisé, via un questionnaire (cf. annexe questionnaire n°1) visant tous les médecins généralistes libéraux d'Alsace (cf. annexe questionnaire n°1). Le lien pour le questionnaire, accompagné d'un texte explicatif, a été transmis par mail via la newsletter de l'URPS-ML Grand Est (Union régionale des professionnels de santé – Médecins libéraux). Le questionnaire a été envoyé une première fois le 9 juillet 2020. Une relance a été faite à nouveau par mail le 2 octobre 2020.

b) Deuxième recueil de données

- Méthode

Parallèlement, un deuxième recueil de données a été réalisé dans un groupe de médecins généralistes dits « experts ». Le critère d'inclusion était d'avoir eu au moins un patient traité par immunothérapie anti-tumorale à Strasbourg dans sa patientèle.

- Population

La liste des patients traités par immunothérapie anti-tumorale à Strasbourg depuis 2016 a été récupérée via la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) et de l'ICANS. Les médecins généralistes de chaque patient ont été recherchés dans chaque dossier médical et ont par la suite été contactés individuellement par téléphone afin de leur proposer de participer à cette étude. Le lien du questionnaire (cf. annexe questionnaire n°2), disponible en ligne, a été communiqué aux médecins acceptant de participer (cf. annexe questionnaire n°2). Les médecins de cette liste exercent en Alsace, en Lorraine ainsi qu'en Franche-Comté.

Nous avons réalisé une analyse sur chacun des groupes puis une analyse regroupée, après avoir vérifié que les réponders du groupe 2 n'avaient pas déjà répondu dans le groupe 1.

3. Considérations éthiques

Ce projet de thèse correspond à une étude non interventionnelle basée sur l'évaluation des connaissances et des pratiques médicales. Il s'agit d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine et n'entrant pas dans le cadre de la loi Jardé ; l'autorisation du comité d'éthique n'était donc pas requise.

4. Résultats

a) Taux de réponses

Sur un total de 1819 médecins généralistes libéraux installés en Alsace, 1181 ont été contacté via leur adresse mail transmise à l'URPS-ML. Sur les 1181 médecins généralistes ayant reçu le questionnaire n°1 par mail, 136 réponses ont été enregistrées soit un taux de réponses de 11,5%. Les 136 médecins répondants constituent notre groupe 1.

Un total de 739 patients a été identifié comme ayant été traités par une immunothérapie anti-tumorale entre octobre 2016 et septembre 2020. Un total de 510 médecins généralistes différents a été identifié à partir du dossier clinique de chacun des patients. Le médecin généraliste n'était pas renseigné dans le dossier médical pour 9 patients.

L'ensemble des 510 médecins ont été contactés par téléphone, parmi lesquels 342 ont manifesté leur envie de participer à l'étude et ont reçu par mail le deuxième questionnaire. Les principales causes expliquant la non-participation des autres médecins (N=168) étaient : médecins non joignables (N=100), refus de participer (N=43) et 25 médecins étaient retraités.

Au final, 152 réponses au questionnaire n°2 ont été obtenues, soit un taux de réponses de 29,8% (152 sur 510 médecins).

b) Caractéristiques des médecins généralistes

Les caractéristiques des médecins du groupe 1 et 2 sont représentés dans le tableau 4.

Tableau 4. Caractéristiques des médecins généralistes des groupes 1 et 2

		Groupe 1	Groupe 2
Sexe	Féminin	66,2% (N=90)	36,8% (N=56)
Âge moyen (extrêmes)		39,8 ans (27-70)	55,7 ans (29-75)
Lieu d'exercice	Urbain	37,5% (N=51)	42,8% (N=65)
	Rural / semi - rural	62,5% (N=85)	57,2% (N=87)
Abonnés à une revue		55% (N=75)	53,3% (N=81)
Formations supplémentaires		54% (N=74)	44,7% (N=68)

Les médecins du groupe 1 sont majoritairement des femmes jeunes par opposition au groupe de médecins du groupe 2 qui sont plus âgés (moyenne 39.8 ans vs 55.7 ans) et de sexe masculin.

Concernant le lieu d'exercice celui-ci est assez équilibré entre les 2 groupes d'étude. La majorité des praticiens des 2 groupes exerce dans un milieu rural ou semi-rural (62,5% et 57.2%).

Plus de la moitié des répondeurs dans les deux groupes sont abonnés à une revue médicale (55% dans le groupe 1 et 53,3% dans le groupe 2). Par ailleurs 54% (N=74/136) des médecins du groupe 1 ont des formations supplémentaires (à type de diplômes universitaires (DU)). La tendance est inversée dans le deuxième groupe avec une majorité de praticiens sans diplômes supplémentaires (55,3%).

Dans le groupe 2, le point formation continue via l'abonnement à des revues médicales et la question des formations supplémentaires ont été un peu plus détaillés.

Concernant les formations, 28 DU différents ont été répertoriés. Les plus représentés sont : médecine du sport (N=18), gériatrie (N=11), santé de l'enfant (N=9) et médecine manuelle (N=9). Les autres DU étaient : diabétologie (N=5), nutrition (N=6), néphrologie (N=2), HTA (N=2), VIH (N=2), sénologie (N=3), immunologie (N=2), médecine agricole (N=2), gynécologie médicale (N=4), médecine d'urgence (N=4), homéopathie (N=3), maladies tropicales (N=4), antibiothérapie (N=1), médecine carcérale (N=1), déficience intellectuelle (N=1), plongée (N=1), acupuncture (N=1), endocrinologie (N=1), soins palliatifs (N=1), expertise médicale (N=1), soins esthétiques (N=1).

Les revues les plus lues sont la revue Prescrire (N=35), la Revue du Praticien (N=23) et le Quotidien du médecin (N=15). Onze revues différentes ont été répertoriées comprenant : la Revue du Praticien Médecine Générale (N=9), EMC (N=3), Pratiques (N=1), Exercer (N=2), Concours Médical (N=3), Médecine des maladies métaboliques (N=1).

c) Connaissances générales sur l'immunothérapie anti-tumorale

Les praticiens participants ont auto-évalué leurs connaissances en matière d'immunothérapie anti-tumorale sur une échelle de 0 à 10 (Figure 8).

La moyenne de l'auto-évaluation des connaissances est très similaire entre les 2 groupes : elle est de 3/10 pour les médecins du groupe 1 et de 3.7/10 pour ceux du groupe 2.

Quatorze médecins (10%) du groupe 1 et 4 médecins (2,6%) du groupe 2 estiment leurs connaissances à 0/10. Seuls 10 médecins du groupe 1 (7,4%) et 20 médecins du groupe 2 (13,2%) estiment avoir des connaissances au-dessus de la moyenne de 5/10.

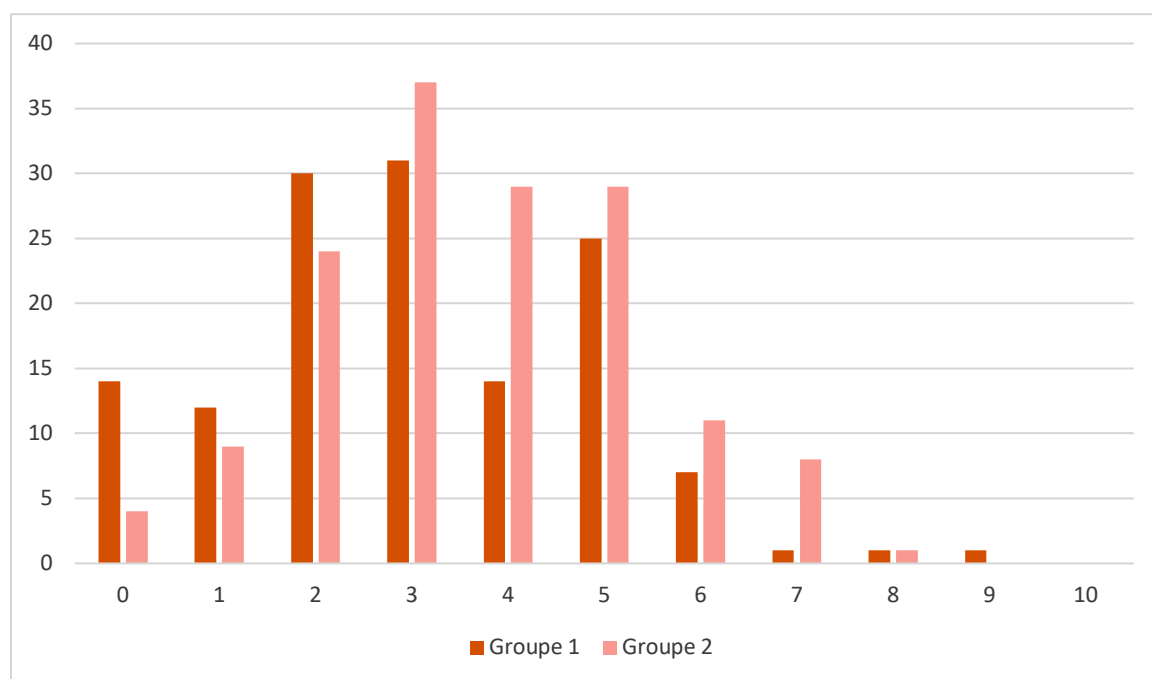


Figure 8. Auto-évaluation des connaissances en immunothérapie anti-tumorale

d) Évaluation des informations reçues sur le traitement et ses effets secondaires

Nous avons voulu explorer, pour chaque groupe de médecins, le type d'information reçue par les médecins généralistes, à travers quel moyen de communication cette information a été transmise, ainsi que leur niveau de connaissance en matière d'effets indésirables immuno-médiés.

À la question « avez-vous reçu des informations sur l'immunothérapie et ses effets secondaires ? », 19,9% des médecins du groupe 1 (N=27/136) versus 33,6% (N=51/152) dans le groupe 2 ont répondu positivement.

Concernant le groupe 1, les 2 principales sources d'information sont : les revues médicales (recherche personnelle) (N=15/27 ; 56%) et les courriers des spécialistes (N=7/27 ; 26%) (Figure 9).

Concernant le groupe 2, les informations sur le traitement proviennent en majorité des courriers des spécialistes (N=28/51 ; 55%). La note d'information donnée au patient puis transmise au médecin généraliste constitue une source d'informations pour 21,6% (N=11/51) des médecins. Les autres sources d'information sont détaillées dans la Figure 10.

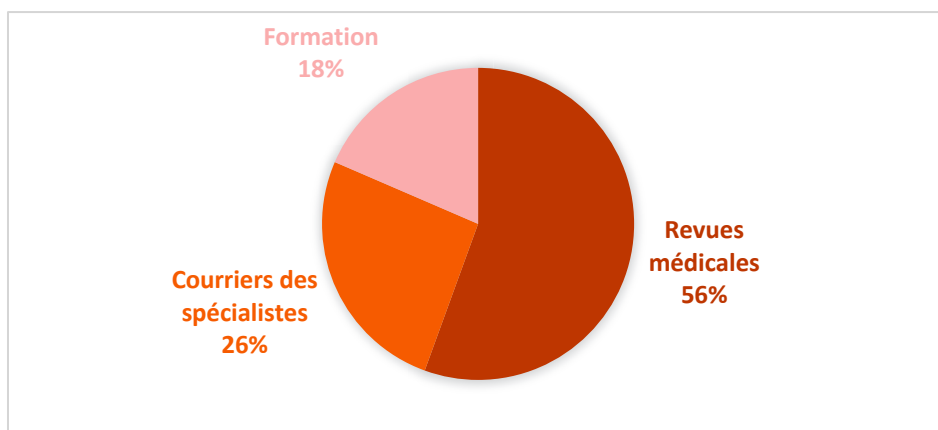


Figure 9. Sources d'information sur les IPCI, groupe 1

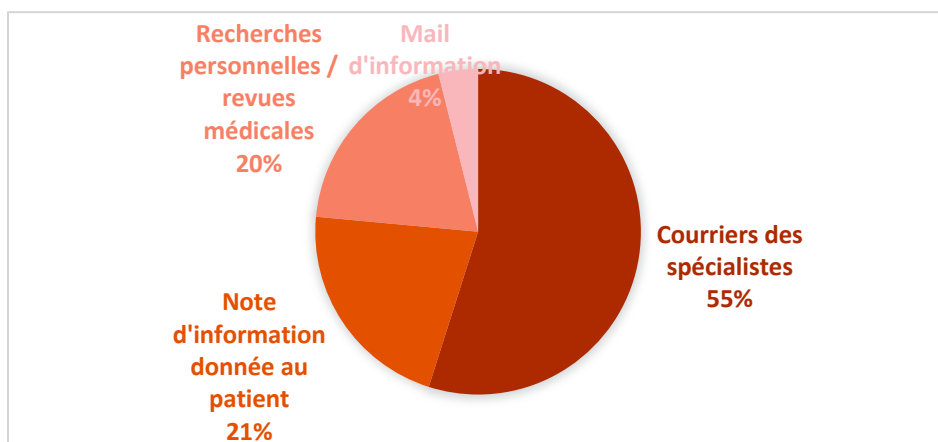


Figure 10. Sources d'informations sur les IPCI, groupe 2

- Connaissance des effets secondaires du traitement

La connaissance des effets secondaires du traitement a été auto-évaluée par les médecins répondants des deux groupes (Figure 11). Aucune différence n'est observée entre les 2 groupes de médecins : 7,4% (N=10/136) pour le groupe 1 vs contre 7,9% (N=12/152) pour le groupe 2 s'estiment informés. La très grande majorité de médecins se déclare non informée pour les immunothérapies : 86,7% (N= 118/136) dans le groupe 1 et de 82,9% (N=126/152) dans le groupe 2. Le manque de temps est la raison principale évoquée pour ce manque de connaissances ainsi que l'absence de formation sur ce domaine. Deux fois plus de médecins du groupe 2 (N=14/152 ; 9,2%) déclarent avoir débuté une formation par rapport à ceux du groupe 1(N=6/136 ; 4,4%). Néanmoins le pourcentage reste extrêmement faible (<10%).

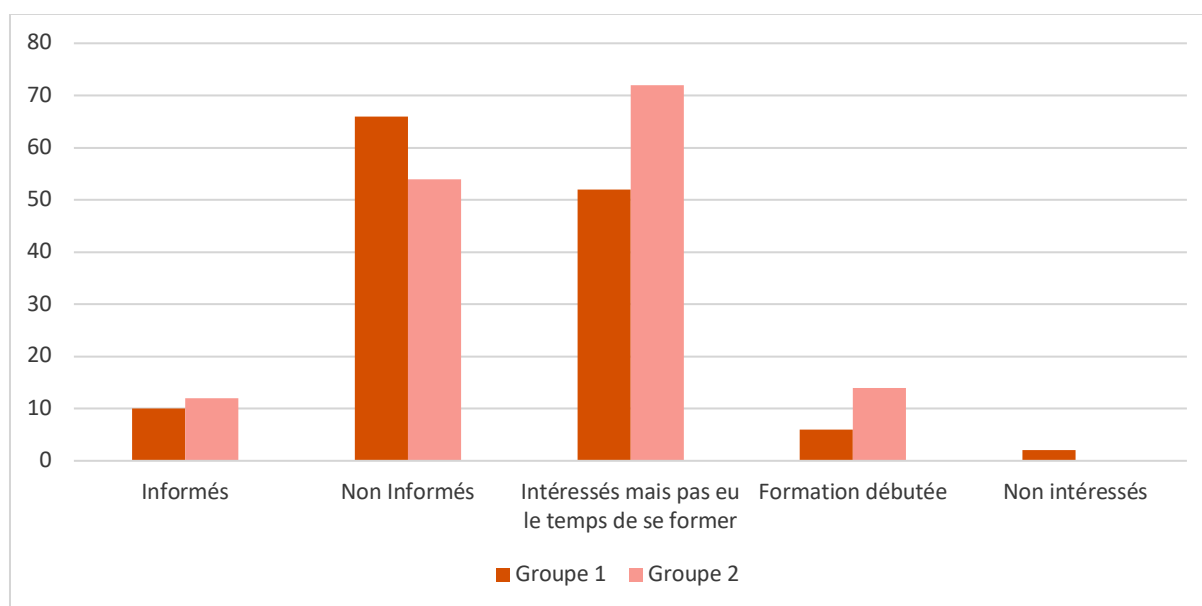


Figure 11. État des connaissances des effets secondaires des IPCI, groupes 1 et 2

Nous avons évalué plus profondément la connaissance des médecins afin de ne pas se contenter d'une approche déclarative. De ce fait, nous avons exploré leurs connaissances en matière d'indication thérapeutique, d'effets secondaires et gestion de ces derniers.

- Indications actuelles de l'immunothérapie

La connaissance des indications actuelles de l'immunothérapie a été évaluée dans les deux groupes (Figure 12). Les deux groupes ont bien identifié les principales indications (le mélanome et les cancers bronchiques non à petites cellules) d'autant plus dans le groupe 2 avec 73% des médecins (N=108/152 pour le mélanome et N=114/152 pour le CBNPC) contre 59,6% (N=83/136 pour le mélanome et N=79/136 pour le CBNPC) dans le groupe 1.

Concernant l'indication un peu moins fréquente pour les cancers urothéliaux, environ 1/3 des médecins du groupe 2 l'ont bien identifié soit 53 médecins (34,8%) contre 24 médecins (17,6%) dans le groupe 1. Cinquante et un médecins (37,6%) du groupe 1 valident le sein (contre 28,2% (N=43/152) dans le groupe 2) ; 15,4% (N=21/136) expriment leur manque de savoir sur ce point (contre 6,6% (N=10/152) dans le groupe 2).

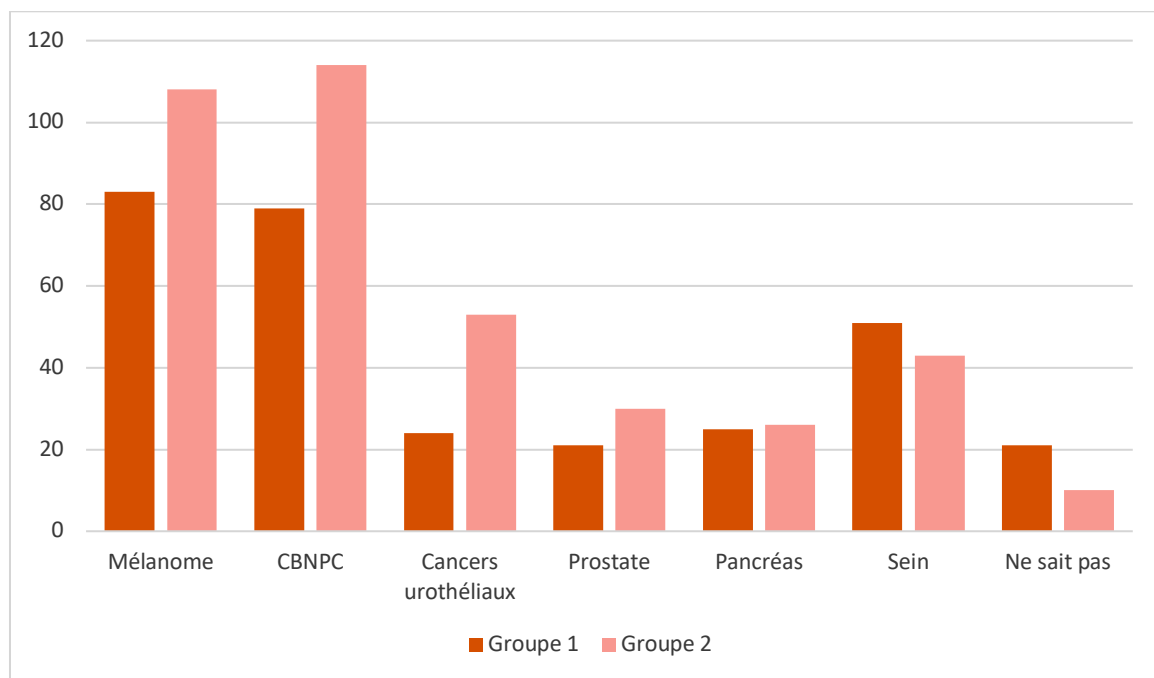


Figure 12. Connaissance des indications de l'immunothérapie anti-tumorale, groupes 1 et 2

À la question plus précise sur les organes pouvant être touchés par des effets immuno-médiés (néphrite, uvéite, rash cutané, thyroïdite, myocardite), près d'un tiers des médecins (33% (N=45/136) et 27% (N=41/152) respectivement pour les groupes 1 et 2) déclarent ne

pas connaître les organes pouvant être atteints par des effets immuno-induits (Figure 13). Par ailleurs, 11,2% (N=17/152) des médecins du groupe 2 ont donné une mauvaise réponse en cochant la vessie, contre 12,5% (N=17/136) pour le groupe 1. Il en va de même concernant la mauvaise réponse qu'est l'audition, avec 11,2% (N=17/152) dans le groupe 2 contre 15,4% (N=21/136) dans le groupe 1. On peut noter que les médecins du groupe 2 semblent mieux connaître les effets secondaires immuno-induits touchant le rein, la peau et le cœur que les médecins du groupe 1.

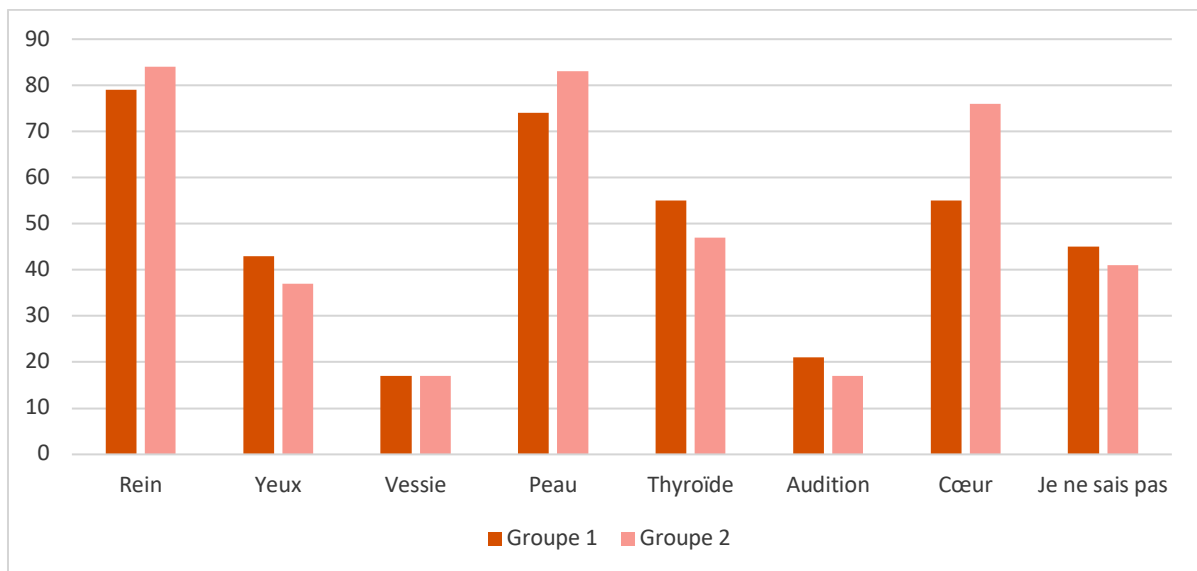


Figure 13. Organes pouvant être touchés par la toxicité immunologique, groupes 1 et 2

Le manque de connaissance des effets secondaires se traduit en particulier par le fait que 93,4% des médecins du groupe 1 ne se sentent pas capables ou ne savent pas s'ils seraient capables de reconnaître une toxicité immunologique.

e) Connaissances plus approfondies sur l'immunothérapie et ses effets secondaires

Les questions de cette partie ont été posées uniquement aux médecins du groupe n°2.

- Toxicité immunologique et gestion de la situation

Trente-quatre (22,4 %) praticiens déclarent avoir eu à faire face à une toxicité immunologique.

Nous les avons interrogés sur la façon dont ils ont géré la situation (cf. Figure 17 en annexe). Parmi ce groupe de médecins, 28 (N=28/ 34, 82,4%) d'entre eux ont appelé le centre référent (l'oncologue ou le spécialiste d'organe), 4 praticiens ont hospitalisé le patient et 2 praticiens ont géré seul la situation.

- Symptômes évocateurs de toxicité immunologique

Lorsqu'on leur demande s'ils évoqueraient une toxicité devant les différents symptômes suivants : diarrhées, asthénie, hypotension, toux, fièvre, dyspnée, perte de poids, 40,8% (N=62/152) d'entre eux ont su identifier les 3 symptômes suivant : les diarrhées, la toux et la dyspnée. En revanche, 77,6% des médecins (N=118/152) évoqueraient à tort une toxicité auto-immune devant une fièvre, 48,7% (N=74/152) devant une perte de poids et 70% (N=107/152) devant une asthénie. Quant à l'hypotension, effet secondaire lié à l'insuffisance surrénalienne, assez fréquente mais plutôt méconnue, seulement 32% (N=49/152) des médecins évoqueraient une toxicité immunologique (Figure 14).

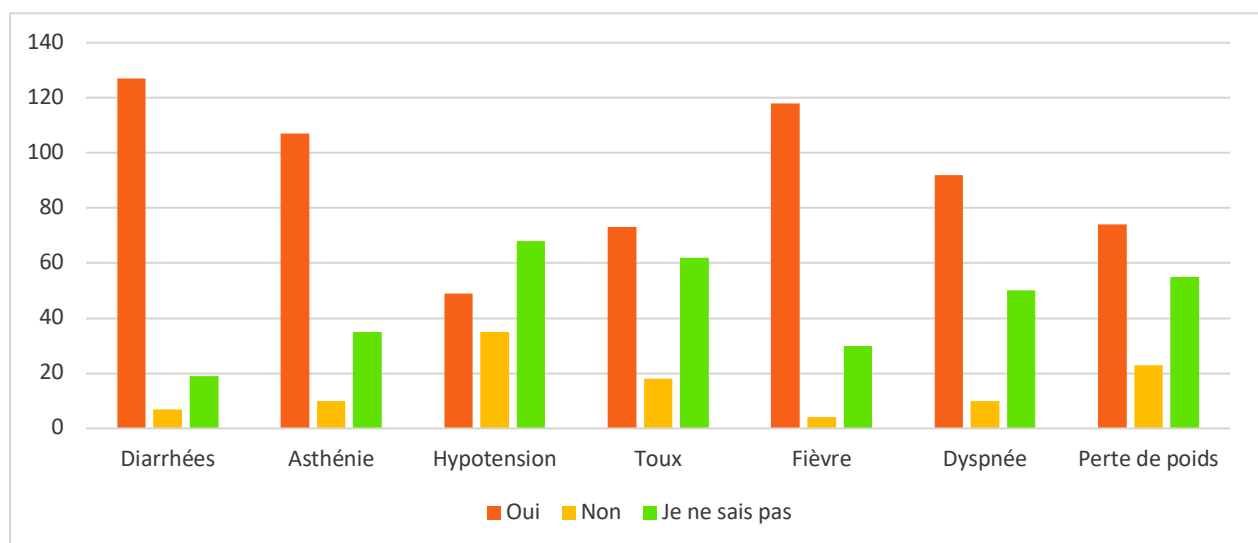


Figure 14. Signes évocateurs d'une toxicité auto-immune selon les médecins généralistes du groupe 2

- Traitement d'une diarrhée immuno-induite

Concernant le traitement d'une diarrhée immuno-induite, 28,3% (N=43/152) des médecins interrogés savaient que le traitement adapté était la corticothérapie.

f) Amélioration de l'information et besoin de formation

- Communication avec le spécialiste (groupe2)

Dans le groupe 2, 82,8% des médecins (N=134/152) déclarent avoir été informés qu'un de leur patient était traité par immunothérapie.

Lorsqu'on leur demande d'évaluer la communication avec l'oncologue, 57,2% (N=87/152) l'estime insuffisante et 13% (N=19/152) la trouve inexistante. Un quart (26,3%, N=40/152) des médecins du groupe 2 sont satisfaits de la communication avec le spécialiste (Figure 15).

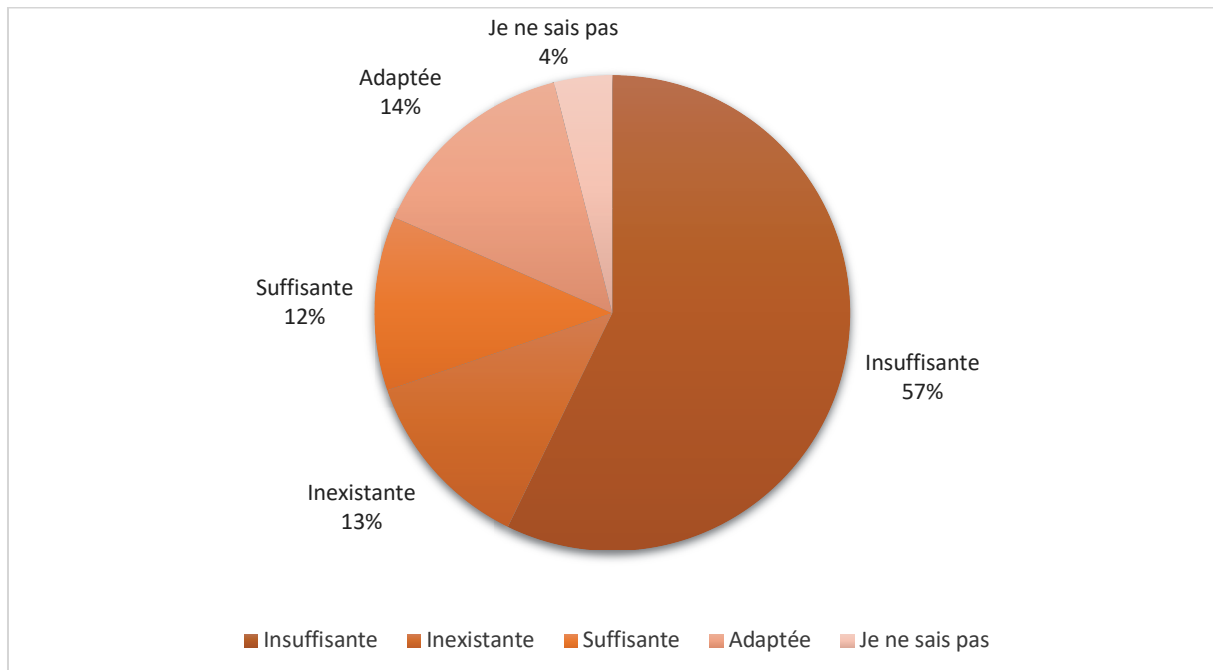


Figure 15. Opinion des médecins généralistes sur la communication avec l'oncologue, groupe 2

- Communication avec le spécialiste (groupe 1)

Il existe de nombreux outils de communication pour améliorer le lien ville-hôpital devant la survenue d'un effet indésirable immuno-médié (cf. Figure 18 en annexe). Quarante-sept pourcent (N=64/136) d'entre eux aimeraient pouvoir joindre l'oncologue référent par téléphone, 41% (N=56/136) aimeraient avoir accès à une ligne téléphonique d'astreinte pour avis et 11,1% (N=15/136) préféreraient communiquer par mail avec le spécialiste.

Plusieurs d'entre eux pointent du doigt la difficulté de communication entre médecine hospitalière et médecine de ville : « améliorer le lien hôpital-médecin généraliste » ; « la communication avec l'oncologue s'améliore mais reste insuffisante ».

- Besoin de formation

Dans l'objectif d'identifier le meilleur canal de communication pour former les médecins généralistes, nous les avons sondés sur leurs attentes (Figure 16). Parmi les praticiens du groupe 1, 95,6% (N= 130/136) estiment avoir besoin de formation sur l'immunothérapie anti-tumorale. Les supports de formation et d'information les plus plébiscités par les médecins des deux groupes sont : une feuille d'informations donnée au patient ainsi que des arbres d'aide à la décision.

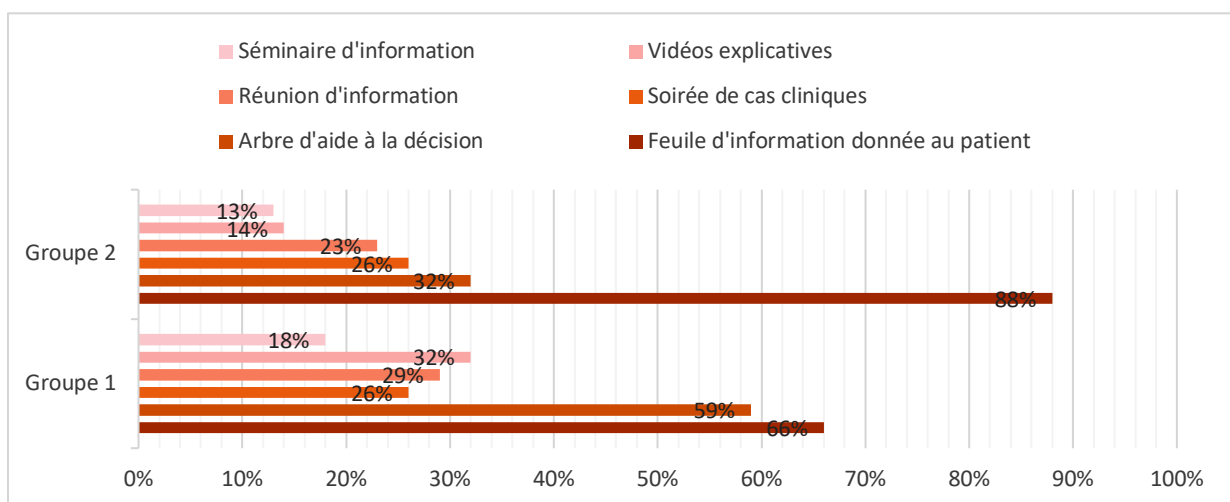


Figure 16. Attente en matière de formation, groupes 1 et 2

III. Discussion

Du fait de l'arrivée récente de l'immunothérapie anti-tumorale dans l'arsenal thérapeutique oncologique, la majorité des médecins généralistes n'a que rarement été confrontée à des patients sous immunothérapie anti-tumorale. Cependant, les médecins généralistes représentent souvent le premier relais du patient en cas de survenue d'un problème de santé. Aussi est-il intéressant et important de s'intéresser au niveau de connaissance des médecins de famille. À ce jour, aucune étude n'a été réalisée sur ce sujet. Seuls quelques travaux de thèse ont été menés cette thématique.

Ainsi, un travail de thèse s'est intéressé aux besoins d'information sur l'immunothérapie anti-tumorale chez les médecins généralistes ayant des patients en cours de traitement pour des tumeurs solides à l'Institut Sainte Catherine à Avignon sur une période donnée (46). Cette étude portait sur 96 médecins généralistes, avec seulement 39 réponders effectifs. Près de 62% des médecins interrogés s'estimaient non informés. Un autre travail de thèse s'est intéressé en 2019 à la connaissance en matière d'immunothérapie anti-tumorale de 122 médecins généralistes de la région PACA tirés au sort (47). Vingt-cinq médecins ont répondu au questionnaire. Soixante-seize pourcent d'entre eux estimaient leurs connaissances insuffisantes et plus de la moitié des médecins interrogés ne connaissaient pas les effets secondaires immuno-médiés.

Un taux de réponses plutôt élevé et une population d'étude reflétant la médecine générale alsacienne

Notre étude porte sur un nombre bien plus important de médecins, sachant que 1691 médecins ont été sollicités et au total 288 praticiens ont consenti à participer. Notre étude présente des taux de réponses plus hauts que ceux rapportés dans la littérature : 11,5% dans le

premier groupe et 29,8% dans le deuxième groupe. Aussi l'envoi par mail de notre questionnaire a pu induire un taux de réponses totales plus faible. En effet, une étude de 2017 comparant les taux de réponses entre des questionnaires en ligne et des questionnaires envoyés par courrier (48) a montré un taux de réponse par courrier quatre fois plus élevé que par internet (47% par courrier et 10,7% par e-mail).

Dans notre travail, l'anonymat des réponses a probablement permis une plus grande honnêteté dans les réponses, sans crainte d'être jugé, reflétant alors réellement le niveau de connaissances des médecins interrogés. Par ailleurs, l'obligation de répondre à toutes les questions du questionnaire a permis d'éviter des questionnaires incomplets.

Notre population d'étude reflète assez bien la population de médecins généralistes de la région. Cependant, on observe une différence d'âge des médecins entre les deux groupes. Cela peut être lié à l'outil de communication utilisé pour les solliciter. Ainsi un biais de recrutement des médecins du groupe 1 est probable et inhérent au caractère « en ligne » du questionnaire. En effet, le questionnaire sur internet exige un certain degré de familiarité avec l'ordinateur et internet et cela semble avoir favorisé des médecins répondants plus jeunes (moyenne d'âge de 39,8 ans) et plus habitués aux e-mails. Concernant le groupe 2, les médecins ont d'abord été contactés par téléphone. Cela a pu, d'une part, induire un biais de recrutement : les médecins ayant accepté de participer étaient plus intéressés et donc potentiellement plus informés sur le sujet. D'autre part, cela peut expliquer la moyenne d'âge plus élevée (55,7 ans). En effet leur patientèle respective étant probablement plus âgée également et donc plus exposée à des cancers (âge médian au diagnostic d'un cancer : 67 ans chez la femme et 68 ans chez l'homme (49)).

Le sexe ratio en faveur des femmes dans le groupe 1 s'explique par une féminisation de la profession depuis quelques années et donc un plus grand pourcentage de femmes chez les médecins « jeunes ». Le sexe ratio du groupe 1 correspond à celui décrit par l'HAS dans le

Grand Est. En effet, le taux de féminisation des omnipraticiens dans le Grand Est en 2019, parmi les moins de 40 ans, est de 60,3% (50). Notre cohorte 1 reflète donc bien la population de médecins généralistes.

Un niveau de connaissance faible

Les résultats de notre étude montrent, comme on pouvait s'y attendre, un faible niveau de connaissance et un faible niveau d'information concernant ces traitements et leurs effets secondaires.

Les médecins généralistes de notre étude évaluent leurs connaissances générales sur l'immunothérapie anti-tumorale à un niveau inférieur à 4/10 et ce quel que soit le groupe d'étude. Les résultats du groupe 1, pourtant d'âge moyen inférieur à 40 ans, posent alors la question de l'intégration des immunothérapies dans l'enseignement universitaire.

D'autre part, les réponses au questionnaire révèlent qu'il semble exister une confusion entre immunothérapie anti-tumorale et immunothérapie ciblée utilisée dans les maladies auto-immunes rhumatologiques et inflammatoires. En effet, à la question « où avez-vous reçu des informations sur le traitement ? », certains médecins ont mentionné « le réseau RESOMASIS » qui s'intéresse aux maladies auto-immunes et inflammatoires. D'autres ont mentionné des formations sur les maladies rhumatologiques inflammatoires.

Outre des indications totalement différentes, ces deux entités thérapeutiques s'opposent radicalement dans leur mode de fonctionnement. En effet, alors que l'immunothérapie anti-tumorale a pour but de stimuler le système immunitaire du patient, les immunothérapies ciblées (comme les anti-TNF α par exemple) dans le traitement des maladies rhumatologiques et inflammatoires régulent négativement le système immunitaire du patient : ce sont des immunosuppresseurs ou immuno-modulateurs. Le fait que ces traitements soient tous des anticorps monoclonaux peut d'une part expliquer cette confusion. D'autre part, les traitements

immuno-modulateurs concernent plus de patients. Ils sont donc peut-être plus familiers aux médecins généralistes. Ce sont ces traitements qui leurs viennent à l'esprit en premier lorsqu'est évoquée une immunothérapie.

De manière rassurante, le groupe 2 semble davantage familier avec les indications, en particulier en ce qui concerne les 2 principales indications que sont les CBNPC et les mélanomes. La différence se creuse surtout pour l'indication un peu moins fréquente des cancers urothéliaux : un tiers (soit 34,8%) des médecins experts la connaissent contre seulement 17,6% des médecins du groupe 1. Cette différence peut s'expliquer par une connaissance acquise sur le terrain des médecins experts au contact de leurs patients atteints par ces différents cancers. L'origine de cette connaissance acquise est en grande partie due à la communication avec le spécialiste, soit par courrier adressé au médecin traitant, soit par une note d'information destinée aux médecins traitants et remise au patient à sa sortie d'hôpital. Cela témoigne de l'importance de la communication entre l'hôpital et la médecine de ville.

En matière d'effets secondaires, 86,7% des médecins interrogés (les deux groupes confondus) s'estiment non informés sur le sujet. Plus de la moitié ne connaissent pas les organes pouvant être touchés par la toxicité immunologique et 93,4% des médecins du groupe 1 ne se sentent pas capables de reconnaître un irAE. Cela traduit un cruel manque d'information et de formation sur le sujet, largement exprimé par les médecins du groupe 1 (95,6% estiment avoir besoin de formation). Ces données sont en accord avec celles décrites dans les travaux précédents, dans lesquels 61,54% des médecins interrogés s'estimaient non informés (46). L'étude mettait en évidence un manque d'autonomie ressentie par les praticiens quant à la gestion d'un éventuel évènement indésirable immuno-induit du fait d'un manque d'information sur les effets secondaires et leur prise en charge. Cette méconnaissance

des effets secondaires est problématique. En effet, même si la plupart des effets secondaires immuno-médiés restent modérés et donc réversibles, certains patients vont développer des formes sévères avec un risque de morbi-mortalité. Une surveillance rapprochée, une détection rapide et une prise en charge adaptée la plus précoce possible sont donc essentielles pour le patient.

Les supports d'information et de formation les plus plébiscités par l'ensemble des médecins de l'étude (groupe 1 et 2) sont les feuilles d'information données au patient ainsi que les arbres d'aide à la décision. Les médecins sont donc demandeurs d'informations générales sur l'immunothérapie afin de mieux comprendre le mode de fonctionnement des IPCI, les implications thérapeutiques et les potentiels effets secondaires. Ils sont également demandeurs d'algorithmes diagnostiques et de prise en charge pour faire face plus sereinement à un potentiel évènement indésirable immuno-induit. Ces observations sont en accord avec celles issues des travaux publiés dans lesquels 74,36% des médecins interrogés étaient favorables à des formations sur le sujet (46). L'étude pointait également du doigt la difficulté de communication entre médecine hospitalière et médecine de ville avec la moitié des médecins qui déclaraient ne pas savoir que leur patient était sous immunothérapie anti-tumorale.

Un groupe « expert » peu informé sur les effets secondaires immuno-médiés

L'objectif secondaire de cette étude était d'évaluer le niveau d'information reçu par les médecins du groupe dit « expert ».

Comme discuté précédemment, les médecins experts montrent une plus grande connaissance des indications des IPCI, probablement due à une expérience de terrain plus importante. En revanche, la connaissance des toxicités immuno-induites reste faible puisque 82,9% d'entre eux s'estiment non informés sur le sujet. Il en va de même pour la

prise en charge des effets secondaires immuno-induits: moins d'un tiers des médecins (28,3%) savaient que le traitement d'une toxicité immuno-induite, comme la diarrhée par exemple, est la corticothérapie. Face à une liste de symptômes, l'identification de ceux pouvant évoquer une toxicité immuno-induite ne semble pas évidente pour les praticiens. En effet, plus de la moitié des médecins évoqueraient à tort une toxicité devant de mauvais symptômes. Par ailleurs, le profil des réponses à cette question témoigne plutôt d'une connaissance des effets secondaires de chimiothérapie (asthénie, perte de poids); ceci paraît logique devant une expérience plus ancienne de ces traitements. Cette méconnaissance des toxicités immuno-induites traduit le manque d'explication sur les effets secondaires et les points d'appels de toxicité, qui ne sont probablement pas intégrés dans les courriers des spécialistes.

Des médecins généralistes déclarant leur volonté d'être formés

Il est intéressant de noter l'absence d'étude concernant les médecins généralistes alors que l'on trouve dans la littérature récente des études concernant la connaissance des spécialistes en matière d'immunothérapie anti-tumorale.

Une étude réalisée en 2018 s'est penchée sur la connaissance des spécialistes en matière d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et d'irAE (51,52). Les médecins français répondants étaient des rhumatologues, internistes, endocrinologues et gastro-entérologues. La moitié estimait avoir des connaissances de base sur le sujet et 25% déclarait ne jamais avoir entendu parler de ces traitements. Seulement 11% d'entre eux se sentaient capable de gérer les potentiels effets secondaires immuno-médiés, objectivant un manque de confiance et d'expérience en matière d'IPCI et de leurs effets secondaires. L'étude concluait donc en un besoin de formation, réclamé par les spécialistes, sous forme d'algorithmes d'aide au diagnostic et au traitement ainsi que des fiches d'information plus générales sur les IPCI.

Ces chiffres sont donc assez proches des nôtres, ce qui témoigne du fait que l'information sur ces traitements est insuffisante pour tout le corps médical, quelle que soit la spécialité.

Une étude plus récente (fin 2019) utilisant le même questionnaire que l'étude mentionnée ci-dessus, s'est intéressée aux rhumatologues et aux étudiants en médecine de dernières années au Brésil, concluant à ce même manque de formation et de familiarité avec les IPCI (53).

Étant donné l'absence d'étude sur la connaissance des médecins généralistes, se pose alors la question de la place des médecins généralistes dans la gestion des irAE. Le médecin traitant est le médecin de premier recours. On peut donc supposer qu'il le reste et que les patients s'adresseront à lui dès l'apparition d'un symptôme, même si ces patients sont suivis dans un centre de cancérologie. L'administration des IPCI en ambulatoire, et donc une surveillance extrahospitalière, expose d'autant plus le médecin traitant à la gestion des effets secondaires. La demande en matière de formation est forte parmi les médecins interrogés dans notre étude, témoignant d'une volonté de leur part d'être acteur de ce suivi. Néanmoins, il est important de noter que cela reste du déclaratif.

Cela implique une meilleure information des médecins généralistes ainsi qu'une communication hôpital/ville facilitée. Les médecins de notre étude ayant eu à gérer une toxicité ont eu un comportement plutôt sécuritaire : 82,4% d'entre eux ont appelé l'oncologue référent. Ce comportement nécessite donc que le spécialiste soit facilement joignable. Une ligne téléphonique dédiée inscrite clairement sur les courriers, des infirmières de coordination, la mise en place d'un dossier médical partagé favorisant la communication entre tous les professionnels de santé impliqués dans le suivi du patient, des téléconsultations d'urgence sont des pistes à explorer afin de faciliter le lien hôpital/ville.

Ce comportement traduit également un manque évident d'outils pour pouvoir gérer sereinement la situation. Des arbres d'aide au diagnostic et à la prise en charge des IPCI

pourraient être élaborés à l'attention des médecins de ville. Une liste de points clés à surveiller et les grandes lignes de prise en charge pourraient être joints au courrier du spécialiste.

La société française d'immunothérapie du cancer (FITC) propose une lettre type à adresser aux médecins traitants (cf. annexe figure 19). Cette dernière ne correspond peut-être pas entièrement aux attentes formulées par les médecins généralistes mais elle pourrait constituer une base qui pourrait être étoffée de façon plus spécifique selon la molécule administrée au patient.

En outre, dans une optique de rendre le patient toujours plus acteur de sa santé, un programme d'éducation thérapeutique pourrait être envisagé afin d'impliquer un peu plus le patient dans la surveillance et la reconnaissance des signes motivant une consultation médicale sans attendre. Ceci d'autant plus qu'il est dans un parcours de soin à long terme.

La faisabilité de ces différentes options reste évidemment à être évaluée, tout en prenant en compte l'importance de la charge de travail de chacun.

Il convient de noter que tous les médecins déclarent être intéressés pour progresser dans ce domaine, pouvant alors témoigner d'une sensation de légitimité quant à la place du médecin généraliste dans la gestion des effets secondaires immuno-médiés.

IV. Conclusion

L'arrivée des immunothérapies ces dernières années représente une révolution majeure dans la stratégie thérapeutique en oncologie. En améliorant significativement le pronostic et la survie de nombreux patients au stade métastatique, ils constituent désormais des piliers importants de l'arsenal thérapeutique oncologique. Les agents d'immunothérapie connaissent un développement intense, dans d'innombrables types tumoraux, seuls ou en association, conduisant sans aucun doute à un élargissement des indications thérapeutiques et donc une augmentation du nombre de patients exposés à ces traitements dans les années à venir.

Les effets secondaires, propres à l'immunothérapie anti-tumorale, appelés toxicités immuno-médiées, sont rares mais potentiellement mortels. Ces toxicités peuvent être difficiles à détecter en raison d'une part, de la variété et l'aspécificité des symptômes possibles et d'autre part, d'un délai variable d'apparition allant de quelques semaines à quelques mois après le début du traitement.

Les médecins généralistes sont et seront dans un avenir proche amenés à prendre en charge des patients sous immunothérapie anti-tumorale et à gérer leurs effets indésirables. Or, du fait de l'arrivée récente de ces traitements, les médecins généralistes sont peu ou non formés sur le sujet.

Nous avons réalisé une étude descriptive prospective qualitative auprès des médecins généralistes d'Alsace (groupe 1) et des praticiens ayant eu un patient sous immunothérapie traité à Strasbourg (groupe 2), afin d'évaluer leurs connaissances en matière d'immunothérapie anti-tumorale et de cibler leur besoin en formation.

L'étude montre un réel manque de connaissances des médecins généralistes en matière d'immunothérapie anti-tumorale. Cependant on peut noter que les médecins prenant en charge des patients sous immunothérapie semblent plus formés. Face à ce manque de connaissances, les médecins déclarent leur volonté d'être formés.

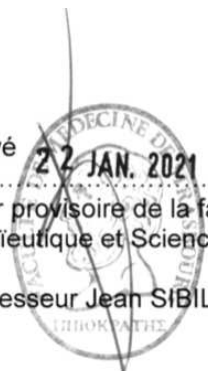
Il devient urgent d'inscrire les immunothérapies anti-tumorales au programme universitaire, de développer des plans de formation à l'attention des médecins généralistes, de les informer via des articles dans les revues médicales et de faciliter la communication entre les professionnels de santé libéraux et hospitaliers. L'implication des infirmières de coordination, l'instauration de plans personnalisés de soins, de lettres d'information listant les éléments de surveillance d'un patient sous IPCI, d'une ligne téléphonique spécifique dédiée sont autant de pistes à explorer pour (in)former les médecins généralistes et améliorer le lien ville-hôpital.

VU
Strasbourg, le... 15. 01. 21
Le Président du jury de thèse
Professeur... KURTZ



VU et approuvé
Strasbourg, le... 22 JAN. 2021
Administrateur provisoire de la faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



V. ANNEXES

[Annexe 1]- Questionnaire n°1

Q1 : quel est votre sexe ?

-masculin

-féminin

Q2 : Quel est votre âge

.....

Q3 : Où exercez-vous ?

-rural

-urbain

-semi-urbain

Q4 : Avez-vous des formations supplémentaires ?

-oui

-non

Q5 : Êtes-vous abonné à une revue médicale ?

-oui

-non

Q6 : Avez-vous identifié des patients sous immunothérapie dans votre patientèle ?

-oui

-non

-je ne sais pas

Q7 : Sur une échelle de 0 à 10, à combien évalueriez-vous vos connaissances en matière d'immunothérapie ?

.....

.....

Q8 : Savez-vous dans quel type de cancer l'immunothérapie est-elle utilisée ?

-le sein

-le mélanome

-la prostate

-les cancers bronchiques non à petites cellules

-les cancers urothéliaux

-le pancréas

-je ne sais pas

Q9 : Quel est l'état selon vous de vos connaissances sur les effets secondaires de l'immunothérapie ?

-informé

-non informé

-intéressé mais pas eu le temps de se former

- formation débutée
- non intéressé

Q10 : Avez-vous reçu des informations sur les effets secondaires de l'immunothérapie ?

- oui
- non

Si oui par qui ?

Q11 : Parmi les organes suivants, lesquels selon vous peuvent être touchés par la toxicité immunologique ?

- le rein
- les yeux
- la vessie
- la peau
- la thyroïde
- l'audition
- le cœur
- je ne sais pas

Q12 : Pensez-vous être capable de reconnaître une toxicité immunologique ?

- oui
- non
- je ne sais

Q13 : Pensez-vous avoir besoin de formation sur le sujet ?

- oui
- non

Q14 : Quel(s) support(s) d'information vous semble(nt) le plus adapté(s) ?

- feuille d'information donnée au patient
- réunions d'information
- organisation de séminaires
- vidéos explicatives
- arbre d'aide à la décision
- soirée de cas cliniques

Q14 : Quel moyen de recours aimeriez-vous avoir face à un évènement indésirable immuno-induit ?

- ligne téléphonique d'astreinte
- numéro de l'oncologue référent
- mail
- autres

[Annexe 2]- Questionnaire n°2

Q1 : quel est votre sexe ?

-masculin

-féminin

Q2 : Quel est votre âge

.....

Q3 : Où exercez-vous ?

-rural

-urbain

-semi-urbain

Q4 : Avez-vous des formations supplémentaires ?

-oui

-non

Si oui lesquelles ?.....

Q5 : Êtes-vous abonné à une revue médicale ?

-oui

-non

Si oui laquelle ?.....

Q6 : Avez-vous été informé du fait qu'une de vos patients étaient sous immunothérapie ?

-oui

-non

Q7 : Avez-vous reçu des informations concernant le traitement par immunothérapie et ses effets secondaires ?

-oui

-non

Si oui sous quelle forme ? : -note d'information donnée au patient ?

-courrier du spécialiste ?

-mail d'information ?

-autres ? veuillez préciser

Q8 : quel(s) support(s) d'informations vous semble(nt) le plus adapté(s) ?

-feuille d'information donnée au patient

-réunions d'information

-organisation de séminaires

-vidéos explicatives

-arbre d'aide à la décision

-soirée de cas cliniques

Q9 : Sur une échelle de 0 à 10, à combien évalueriez-vous vos connaissances en matière d'immunothérapie ?

.....

.....

Q10 : Savez-vous dans quel type de cancer l'immunothérapie est-elle utilisée ?

- le sein
- le mélanome
- la prostate
- les cancers bronchiques non à petites cellules
- les cancers urothéliaux
- le pancréas
- je ne sais pas

Q11 : Quel est l'état selon vous de vos connaissances sur les effets secondaires de l'immunothérapie ?

- informé
- non informé
- intéressé mais pas eu le temps de se former
- formation débutée
- non intéressé

Q12 : Avez-vous eu à faire à faire face à la survenue d'une toxicité immuno-induite chez votre patient ?

- oui
- non
- je ne sais pas

Si oui, comment avez-vous géré la situation ?.....

Q13 : Parmi les organes suivants, lesquels selon vous peuvent être touchés par la toxicité immunologique ?

- le rein
- les yeux
- la vessie
- la peau
- la thyroïde
- l'audition
- le cœur
- je ne sais pas

Q14 : Savez-vous que le traitement d'une toxicité immuno-induite comme la diarrhée par exemple est la corticothérapie ?

- oui
- non

Q15 : Sachant que votre patient est sous immunothérapie, évoqueriez-vous une toxicité immuno-induite devant les symptômes suivants (oui, non, je ne sais pas) ?

- diarrhées
- asthénie
- hypotension
- toux
- fièvre
- dyspnée
- perte de poids

Q16 : Comment jugez-vous la communication avec l'oncologue référent ?

- inexistante
- insuffisante
- suffisante
- adaptée
- je ne sais pas

Q17 : Avez-vous des remarques ?

.....

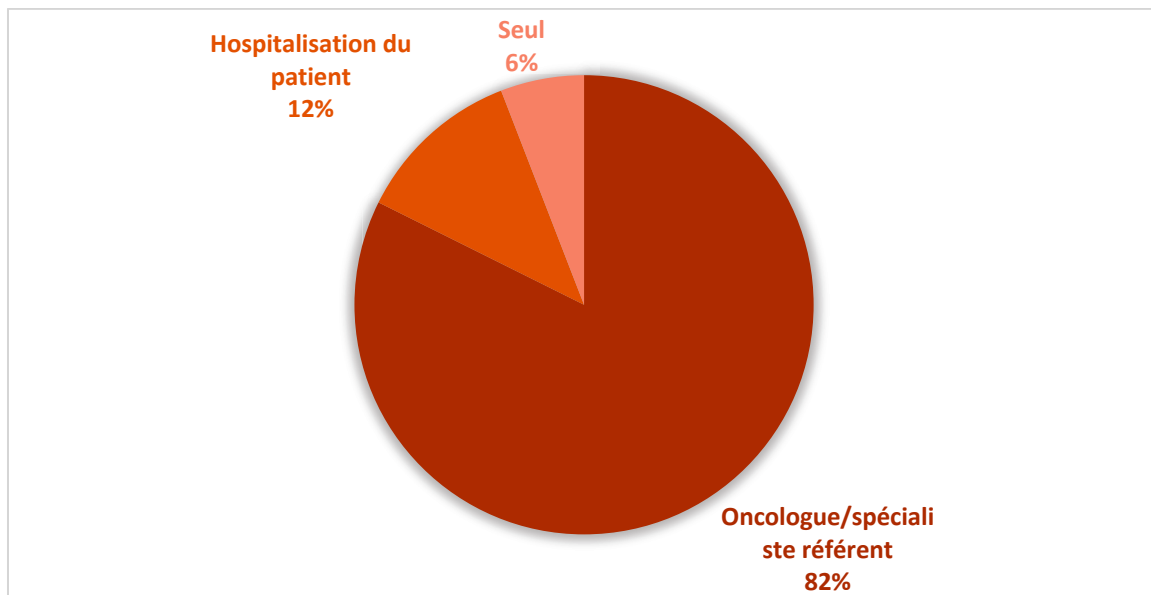
[Annexe 3]- Figures

Figure 17. Gestion d'un irAE par les médecins généralistes, groupe 2

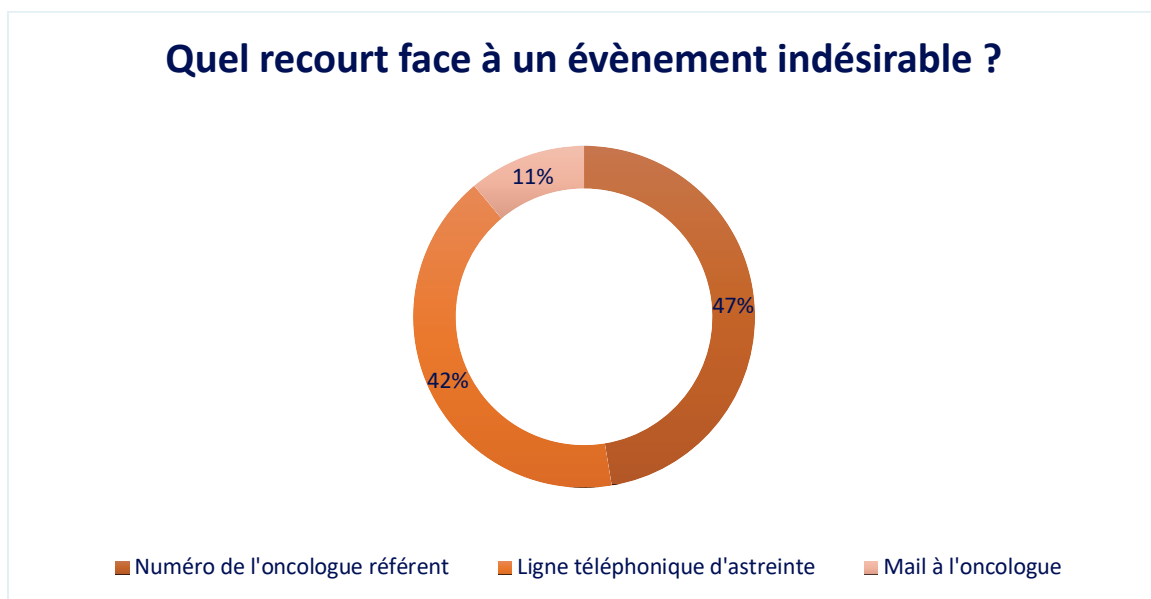


Figure 18. Quel recourt face à un irAE ? groupe 1



CENTRE REFERENT _____

MEDECIN TRAITANT _____

NOM DU PATIENT / AGE _____

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Figure 19. Lettre type à adresser au médecin traitant d'un patient recevant une immunothérapie, FITC

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Immunothérapie des cancers [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/immunotherapie-cancers>
2. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers - Rapport - Ref: ETIMMUNO2018 [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-immunotherapies-specifiques-dans-le-traitement-des-cancers-Rapport>
3. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J.* 2006;26:154-8.
4. Old LJ, Clarke DA, Benacerraf B. Effect of Bacillus Calmette-Guerin infection on transplanted tumours in the mouse. *Nature.* 25 juill 1959;184(Suppl 5):291-2.
5. Chapitre 19 - Tumeurs vésicales [Internet]. 2016 [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-vesicales.html>
6. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* sept 1975;72(9):3666-70.
7. Masson E. Le TNF- α , l'interleukine-6 et l'interleukine-1 : trois cytokines centrales de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1187597/le-tnf-l-interleukine-6-et-l-interleukine-1-trois>
8. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* nov 2002;3(11):991-8.
9. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 25 mars 2011;331(6024):1565-70.
10. Pw H, Jw C. Immune checkpoint inhibitors win the 2018 Nobel Prize [Internet]. Vol. 42, *Biomedical journal. Biomed J;* 2019 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783990/>
11. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2 oct 2000;192(7):1027-34.
12. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 sept 2002;99(19):12293-7.
13. Iwai Y, Terawaki S, Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly

immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. *Int Immunol.* févr 2005;17(2):133-44.

14. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science.* 22 mars 1996;271(5256):1734-6.

15. 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.

16. Wilson R a. M, Evans TRJ, Fraser AR, Nibbs RJB. Immune checkpoint inhibitors: new strategies to checkmate cancer. *Clin Exp Immunol.* févr 2018;191(2):133-48.

17. Kim H-D, Park S-H. Immunological and clinical implications of immune checkpoint blockade in human cancer. *Arch Pharm Res.* juill 2019;42(7):567-81.

18. Aparicio T. Immunothérapie dans les cancers digestifs. :8.

19. Caux C. Preuves de l'immunosurveillance antitumorale chez l'homme et stratégies d'immunothérapie. 2015;14.

20. Bui JD, Schreiber RD. Cancer immunosurveillance, immunoediting and inflammation: independent or interdependent processes? *Curr Opin Immunol.* avr 2007;19(2):203-8.

21. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 25 juill 2013;39(1):1-10.

22. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov.* 2018;8(9):1069-86.

23. Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* 05 2019;12(1):92.

24. Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, Fagarasan S, Honjo T. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol.* déc 2013;14(12):1212-8.

25. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Immunothérapie - Lever l'immunosuppression - synapse immunitaire - microbiote - Akkermansia muciniphila [Internet]. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-inhibiteurs-de-points-de-contrôle.html/>

26. Dubois M, Ardin C, André F, Scherpereel A, Mortier L. L'immunothérapie, une révolution en oncologie - Revue de l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. *médecine/sciences.* 1 déc 2019;35(12):937-45.

27. Maio M, Grob J-J, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2015;33(10):1191-6.

28. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers*. 20 mars 2020;12(3).
29. Kostine M, Marabelle A, Schaeffer T, Kfoury M. [Toxicities of immune checkpoint inhibitors and their management]. *Med Sci MS*. déc 2019;35(12):949-56.
30. Netgen. Effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : diagnostic et prise en charge [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2019/RMS-N-651/Effets-indesirables-des-inhibiteurs-de-points-de-contrôle-immunitaire-diagnostic-et-prise-en-charge>
31. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Previously Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2 juill 2015;373(1):23-34.
32. Champiat DS, Roussy G. Effets indésirables des anti-PD1/PD-L1, anti-CTLA4. :102.
33. Haanen JB a. G, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 juill 2017;28(suppl_4):iv119-42.
34. Sibaud V, Boulinguez S, Pagès C, Riffaud L, Lamant L, Chira C, et al. [Dermatologic toxicities of immune checkpoint inhibitors]. *Ann Dermatol Venereol*. mai 2018;145(5):313-30.
35. Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J, Bähr O, Eigentler TK, Grimm M-O, et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev*. juin 2017;57:36-49.
36. Myers G. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a brief review. *Curr Oncol Tor Ont*. 2018;25(5):342-7.
37. Bertha M, Bellaguara E, Kuzel T, Hanauer S. Checkpoint Inhibitor-Induced Colitis: A New Type of Inflammatory Bowel Disease? *ACG Case Rep J*. 2017;4:e112.
38. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. févr 2016;54:139-48.
39. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mars 2017;35(7):709-17.
40. Chan KK, Bass AR. Autoimmune complications of immunotherapy: pathophysiology and management. *BMJ*. 6 avr 2020;369:m736.
41. Calabrese LH, Calabrese C, Cappelli LC. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. *Nat Rev Rheumatol*. oct 2018;14(10):569-79.

42. Moslehi JJ, Salem J-E, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet Lond Engl.* 10 2018;391(10124):933.
43. Delanoy N, Michot J-M, Comont T, Kramkimel N, Lazarovici J, Dupont R, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol.* janv 2019;6(1):e48-57.
44. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* avr 2016;27(4):559-74.
45. 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.* 1 avr 2016;27(4):559-74.
46. Thimotte L. Patients traités par immunothérapie: quelle prise en charge en médecine de ville. :49.
47. Barboni M. Prise en charge en Médecine Générale des patients sous immunothérapies anticancéreuses. 13 mars 2020;62.
48. Sebo P, Maisonneuve H, Cerutti B, Fournier JP, Senn N, Haller DM. Rates, Delays, and Completeness of General Practitioners' Responses to a Postal Versus Web-Based Survey: A Randomized Trial. *J Med Internet Res.* 22 mars 2017;19(3):e83.
49. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) - Ref: ETKAFR19 [Internet]. [cité 24 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>
50. CartoSanté - Rapports et portraits de territoires [Internet]. [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: <http://cartosante.atlasante.fr/#c=report&chapter=omni&report=r01&selgeo1=reg.44&selgeo2=fra.99>
51. Kostine M, Richez C, Gottenberg J-E, Lambotte O. FRI0701 French specialists and immune-related adverse events of cancer immunotherapy: a state of the art from several national expert networks. *Ann Rheum Dis.* 1 juin 2018;77(Suppl 2):869-869.
52. Kostine M, Cappelli LC, Calabrese C, Calabrese LH, Bingham CO, Richez C, et al. Addressing immune-related adverse events of cancer immunotherapy: how prepared are rheumatologists? *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):860-2.
53. da Silva GFM, Landim JIVD, Dos Santos Brasil LT, Plens ICM, Silva ALC, Scheinberg MA, et al. Knowledge gap about immune checkpoint inhibitors among rheumatologists and medical students: a survey. *Rheumatol Int.* 7 août 2020;

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : KMOCHPrénom : Aline

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A Strasbourg, le 30.01.21

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :

L'arrivée des immunothérapies anti-tumorales ces dernières années représente une avancée majeure en cancérologie, en améliorant significativement le pronostic et la survie globale de nombreux patients. Les agents d'immunothérapie connaissent un développement intense, dans de nombreux types tumoraux, conduisant sans aucun doute à un élargissement des indications thérapeutiques et donc une augmentation du nombre de patients exposés à ces traitements dans les années à venir. Les médecins généralistes se verront donc exposés à un plus grand nombre de patients sous immunothérapie anti-tumorale et donc aux effets secondaires immuno-médiés. Or, du fait du développement récent de ces traitements, les médecins généralistes sont peu ou pas informés.

Objectifs : l'objectif principal est d'évaluer le niveau de connaissance des médecins généralistes en Alsace sur l'immunothérapie anti-tumorale et ses toxicités. L'objectif secondaire est de comparer le niveau de connaissance entre les médecins généralistes d'Alsace et les médecins généralistes dit « experts », c'est-à-dire ayant eu un patient sous immunothérapie anti-tumorale dans leur patientèle et d'évaluer les besoins en formation.

Matériel et méthode : une étude prospective descriptive a été réalisée en deux parties. Un premier questionnaire a été envoyé par mail aux médecins généralistes libéraux d'Alsace le 9 juillet 2020 ; une relance par mail a été faite le 2 octobre 2020. Un deuxième questionnaire a été envoyé aux médecins généralistes ayant eu un patient suivi en oncologie à Strasbourg et ayant reçu de l'immunothérapie anti-tumorale. La liste des patients sous immunothérapie anti-tumorale d'octobre 2016 à septembre 2020 a été récupérée via la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et celle de l'ICANS. Les médecins ont ensuite été contactés individuellement par téléphone ; le lien du deuxième questionnaire a été envoyé par mail aux médecins acceptant de participer.

Résultats : sur les 1181 médecins généralistes ayant reçu le questionnaire n°1, 136 réponses ont été enregistrées soit un taux de réponses de 11,5%. Sur les 739 patients traités par immunothérapie anti-tumorale à Strasbourg depuis 2016, 510 médecins généralistes ont été répertoriés et inclus dans l'étude. Parmi ces 510 médecins, 342 ont manifesté leur envie de participer à l'étude et ont eu accès au deuxième questionnaire. Au final, 152 réponses au questionnaire n°2 ont été obtenues, soit un taux de réponses de 29,8%. Les médecins du groupe 1 évaluent leur niveau de connaissances générales à 3/10 contre 3,7/10 dans le groupe 2. Concernant la connaissance des effets secondaires, 86,7% des médecins du groupe 1 se disent non informés contre 82,9% dans le groupe 2. 93,4% des médecins du groupe 1 ne se sentent pas capables de reconnaître une toxicité immunologique. Concernant le traitement d'une diarrhée immuno-induite, 28,3% des médecins du groupe 2 savaient que le traitement adapté était la corticothérapie. 95,6% des praticiens du groupe 1 estiment avoir besoin de formation sur le sujet.

Conclusion : L'étude montre un réel manque de connaissances des médecins généralistes en matière d'immunothérapie anti-tumorale. Les médecins du groupe 2 semblent plus informés. Tous déclarent leur volonté d'être formés. L'inscription des immunothérapies anti-tumorales au programme universitaire, des articles dans les revues médicales, des infirmières de coordination sont des pistes à explorer pour informer les médecins généralistes.

Rubrique de classement : médecine générale

Mots clés : médecins généralistes, cancer, inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, effets indésirables, formation

Président : Pr Kurtz Jean-Emmanuel

Assesseurs : Dr Barthélémy Philippe (Directeur), Pr Gottenberg Jacques-Éric, Dr Guffroy Aurélien

Adresse de l'auteur : 1 rue d'Erstein 67100 STRASBOURG