

## Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 5 décembre 2023

Par

Adeline Bana Richard

Née le 14 Janvier 1997 à Damas, Syrie

L'immunothérapie et son impact sur la prise en charge des patients dans le cadre des  
cancers œsogastriques

Thèse dirigée par Amélie Bonaud,

Examineurs :

M Nicolas Picard, Professeur des Universités, Président du jury

Mme Amélie Bonaud, Maître de Conférences des Universités, Université de  
Limoges, Directrice de thèse

Mme Dominique Clédat, Maître de Conférences des Universités, Université de  
Limoges, Juge

Mme Gaëlle Bégaud, Maître de Conférences des Universités, Université de Limoges,  
Juge

M Jean Marc Decaudin, Professeur de Marketing, Toulouse Business School, Juge





## Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

## Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 5 décembre 2023

Par

Adeline Bana Richard

Née le 14 Janvier 1997 à Damas, Syrie

L'immunothérapie et son impact sur la prise en charge des patients dans le cadre des  
cancers œsogastriques

Thèse dirigée par Amélie Bonaud,

Examineurs :

M Nicolas Picard, Professeur des Universités, Président du jury

Mme Amélie Bonaud, Maître de Conférences des Universités, Université de  
Limoges, Directrice de thèse

Mme Dominique Clédat, Maître de Conférences des Universités, Université de  
Limoges, Juge

Mme Gaëlle Bégaud, Maître de Conférences des Universités, Université de Limoges,  
Juge

M Jean Marc Decaudin, Professeur de Marketing, Toulouse Business School, Juge

# Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

---

Le 1<sup>er</sup> octobre 2023

## Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

## Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

## Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

## Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

## Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

**Mme POUGET Christelle** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**M. TROUILLAS Patrick** Biophysique et mathématiques

**Mme VIANA Marylène** Pharmacie galénique

### **Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

**Mme. CHAUZEIX Jasmine** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DEMIOT Claire-Élise (\*)** Pharmacologie

**M. JOST Jérémie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

### **Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

**Mme AUDITEAU Émilie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Mme BEAUBRUN-GIRY Karine** Pharmacie galénique

**Mme BÉGAUD Gaëlle** Chimie analytique et bromatologie

**M. BILLET Fabrice** Physiologie

**Mme BONAUD Amélie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. CALLISTE Claude** Biophysique et mathématiques

**M. CHEMIN Guillaume** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme CLÉDAT Dominique** Chimie analytique et bromatologie

**M. COMBY Francis** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Mme DELEBASSÉE Sylvie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. FABRE Gabin** Biophysique et mathématiques

**M. LABROUSSE Pascal (\*)** Botanique et cryptogamie

**Mme LAVERDET Betty** Pharmacie galénique

**M. LAWSON Roland** Pharmacologie

<b>M. LÉGER David</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>Mme MARRE-FOURNIER Françoise</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M. MERCIER Aurélien</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme MILLOT Marion (*)</b>	Pharmacognosie
<b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b>	Pharmacie galénique
<b>M. TOUBLET François-Xavier</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>	Biophysique et mathématiques

**(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

**Professeur associé en service temporaire**

<b>M. FOUGÈRE Édouard</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

**Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques**

<b>Mme MARCELLAUD Élodie</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

**Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche**

<b>M. HAMION Guillaume</b>	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
<b>Mme SONDA Amar</b>	Chimie analytique et bromatologie

**Enseignants d'anglais**

<b>M. HEGARTY Andrew</b>	Chargé de cours
<b>Mme VERCELLIN Karen</b>	Professeur certifié

## Remerciements

---

Chère équipe qui a fait de cette aventure une réussite,

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à chacun d'entre vous pour votre soutien inestimable tout au long de ma thèse professionnelle. Chacun de vous a joué un rôle essentiel dans cette expérience, et je souhaite reconnaître votre contribution de manière individuelle.

Je tiens à remercier chaleureusement Madame Amélie Bonaud, d'avoir accepté d'être la directrice de ma thèse. Ses conseils avisés et ses retours constructifs ont été d'une grande valeur pour moi. Je suis reconnaissante de son engagement et de son expertise qui ont contribué de manière significative à la réussite de ma thèse.

Un grand merci à Monsieur Nicolas Picard d'avoir accepté de présider ma thèse. Merci infiniment pour votre temps et votre expertise, c'est un réel plaisir de finir mes études de pharmacie en votre compagnie.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude envers Madame Gaëlle Bégaud et Dominique Clédât pour avoir accepté de jouer un rôle essentiel dans l'évaluation de mon travail.

C'est avec un profond respect que je les remercie non seulement pour leur expertise professionnelle, mais aussi pour leur capacité à créer un environnement éducatif propice à l'épanouissement académique et personnel des étudiants.

Monsieur Jean-Marc Decaudin, en tant que directeur de ma thèse à Toulouse et jury à de thèse pharmacie, je vous remercie du fond du cœur pour vos précieux conseils, vos suggestions éclairées et votre accessibilité constante. Votre expertise a été un guide indispensable dans la réalisation de ce projet.

Alizée Boin, je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour ton accueil au sein de Bristol-Myers Squibb. Tout au long de cette année, ton soutien et tes précieux conseils m'ont grandement aidée dans ma préparation à la vie professionnelle. Ton exemple en tant que professionnelle accomplie a été une source d'inspiration constante. Tes astuces et ton accompagnement ont enrichi mon parcours académique ainsi que professionnel, et je suis véritablement reconnaissante pour cette expérience inestimable que tu m'as offerte.

Vincent Sintès, je tiens à exprimer ma sincère gratitude pour ton soutien inestimable pendant mon année d'alternance. Ta bienveillance, ton investissement dans la diversité de mes

missions, et les précieux enseignements que tu m'as transmis, notamment sur la perspective d'un ancien alternant devenu chef de produit, ont grandement contribué à mon développement professionnel. Ton mentorat a été une expérience précieuse, et je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi.

À toute l'équipe de l'oncologie à Bristol-Myers Squibb, je souhaite exprimer ma gratitude pour m'avoir accueillie dans un environnement de travail sain et agréable. Votre bienveillance et votre professionnalisme ont grandement enrichi mon expérience.

Aux oncologues qui ont généreusement participé à l'élaboration de ma thèse professionnelle, je vous adresse un grand merci pour votre précieuse collaboration.

A mes amis de cette aventure qui a duré 6 ans, Merci à Elodie, Kellyne, Roy, Momo, Martin, Blandine, Roxane, Najwa, sans vous je n'aurais jamais pu arriver à ce moment, merci pour le soutien et pour les fous rires. Une mention spéciale à Kellyne, un des souvenirs qui va rester gravé à jamais dans ma mémoire, c'est nos discussions sur le banc en face de la BU (The place to be).

À mes co-alternants extraordinaires, Hortense, Lucie, Sophia, Jibril, Clémentine, Ouerdia, Yaacoub et Margaux, je veux exprimer toute ma gratitude. Votre soutien indéfectible et votre bonne humeur inépuisable ont fait de cette année une aventure mémorable. Vous avez placé la barre très haut pour mes futurs collègues, tout comme nous l'avons fait sur notre "bench" préféré, où nous avons partagé tant de rires et de moments inoubliables, sans oublier nos matchs de babyfoot endiablés qui ont ajouté une dose d'excitation à nos journées. J'espère sincèrement que nos chemins se croiseront à nouveau, que ce soit dans le monde professionnel ou lors de nos futurs tournois de babyfoot (ou autour d'un verre à Châtelet) !

Anthony, Melvyn, Thissas, Martin je tiens à vous remercier pour les moments inoubliables que nous avons partagés à Toulouse. Nos fous rires et nos aventures, surtout les jeudi soir dans la ville rose ont donné une nouvelle dimension à mon expérience toulousaine et m'ont offert une vision riche de la vie.

À mes parents et mes frères, je vous suis profondément reconnaissante d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenu tout au long de mon parcours. Cette thèse est entièrement dédiée à vous, merci de m'avoir supporté et encouragé pendant toutes ces années d'études.



Un immense merci à mes grands-parents, pour leur amour indéfectible et leur soutien inestimable tout au long de cette aventure académique. Leur présence a été une source d'inspiration constante.

Benoît, depuis le premier jour, tu as été bien plus qu'une présence dans ma vie - tu as été mon pilier. Je ressens une profonde gratitude pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Ta constance et ton soutien ont été des éléments essentiels peu importe les situations que la vie a pu nous réserver, et je ne pourrais pas rêver d'un meilleur partenaire à mes côtés.

Ta présence rassurante et ta bienveillance m'ont permis de traverser tous les moments et toutes les épreuves avec confiance. Chaque étape de notre parcours ensemble a été marquée par ta solidarité, et cela a véritablement enrichi ma vie.

Nasfati, ma meilleure amie, je tiens à te remercier du fond du cœur pour ton soutien infaillible depuis nos débuts dans les études de pharmacie. Les beaux moments que nous avons partagés resteront gravés dans ma mémoire pour toujours.

Avec toute ma reconnaissance,

Adeline Bana Richard

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

AcM : Anticorps monoclonaux

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CD3 : Cluster de différenciation 3

CD19 : Cluster de différenciation 19

CD22 : Cluster de différenciation 22

CPA : Cellule présentatrice de l'antigène

CPS : Score Combiné Positif

CTLA-4 : Antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques

EMA : Agence Européenne des Médicaments

FDA : Food and Drug Administration

IgG1 : Immunoglobuline G de type 1

IgG3 : Immunoglobuline G de type 3

ICI : Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

IL-2 : Interleukine-2

NCI : Institut National du Cancer

NK : Cellules tueuses naturelles

PD-1 : Protéine de mort cellulaire programmée 1

PD-L1 : Ligand de mort programmé 1

PEG : Polyéthylène glycol

SG : Survie Globale

SSR : Survie sans récurrence

TLR : Récepteur Toll Like

TPS : score de proportion de tumeur

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

## Table des matières

---

Introduction.....	16
I. Les cancers .....	18
I.1. Définitions et historique .....	18
I.2. Physiopathologie dans le corps .....	18
I.3. De la Cellule Cancéreuse à la Tumeur : Compréhension des Mécanismes et Perspectives Thérapeutiques.....	21
I.4. Le cancer en France : quelques chiffres.....	22
I.5. Cancer de l'œsophage et de la jonction œsogastrique .....	23
I.5.1. Épidémiologie .....	23
I.5.2. L'œsophage .....	25
I.5.3. Histologie .....	28
I.5.4. Facteurs de risques des cancers de l'œsophage .....	29
I.6. Cancer de l'estomac.....	31
I.6.1. Épidémiologie .....	32
I.6.2. L'estomac.....	33
I.6.3. Histologie et classification .....	34
I.6.4. Les facteurs de risques des cancers gastriques.....	39
II. Les traitements des cancers œsogastriques.....	41
II.1. La chirurgie .....	41
II.2. La Radiothérapie .....	43
II.3. La chimiothérapie .....	44
II.4. L'immunothérapie .....	46
II.5. Effets secondaires.....	48
II.5.1. Les effets indésirables de la chimiothérapie .....	48
II.5.2. Les effets indésirables de l'immunothérapie.....	52
III. Le système immunitaire et son rôle dans les cancers .....	59
III.1. Fonction du système immunitaire .....	59
III.2. Généralités sur les anticorps.....	60
III.2.1. Définitions .....	60
III.2.2. Aujourd'hui : les anticorps monoclonaux dans les cancers .....	62
III.2.3. Principe de production .....	62
III.2.4. Les différentes familles d'anticorps monoclonaux .....	63
III.3. Les mécanismes d'action des anticorps monoclonaux .....	65
III.3.1. La neutralisation.....	66
III.3.2. L'activation du complément (CDC).....	67
III.3.3. L'opsonisation et l'apoptose .....	67
III.3.4. La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).....	67
III.4. Immunothérapie dans les cancers œsogastriques .....	67
III.5. Mécanisme d'action des anti PD-L1 .....	69
III.6. Résultats des études cliniques.....	70
III.6.1. Cancer épidermoïde de l'œsophage .....	71
III.6.2. Adénocarcinome œsogastrique .....	74
IV. Étude terrain .....	76
IV.1. Étude qualitative.....	76
IV.2. Problématique .....	77

IV.3. Méthode .....	77
IV.3.1. 3.1 Analyse verticale .....	81
IV.3.2. 3.2 Critique de l'étude qualitative .....	84
V. Conclusion et recommandations .....	88
V.1. Synthèse des résultats et des enseignements de la thèse .....	88
V.2. Proposition de recommandations pour améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer gastrique sous immunothérapie. ....	89
Références bibliographiques .....	93
Annexes.....	98
Serment De Galien.....	105

## Table des illustrations

---

Figure 1: Schéma de la division cellulaire (5).....	19
Figure 2 : Propagation des cellules cancéreuses et leur migration dans les vaisseaux sanguins (5).....	20
Figure 3 : Nombre de nouveaux cas de cancers estimés pour les principales localisations, en France métropolitaine en 2023 (7).....	23
Figure 4 : L'œsophage dans le système digestif (10) .....	25
Figure 5 : l'œsophage et les structures associées (8).....	26
Figure 6 : Les différents types de cancers de la jonction œsogastrique d'après les recommandations TNCD des cancers de l'œsophage (8) .....	28
Figure 8 : l'estomac dans l'appareil digestif (16) .....	34
Figure 9 : Les critères de l'OMS de niveau 2 (20).....	43
Figure 10 : Calcul des scores CPS et TPS permettant l'évaluation de l'expression des cellules porteuses du marqueur PD-L1(25).....	48
Figure 11 : Les effets secondaires du traitement par inhibiteurs de points de contrôle touchent le plus souvent la peau, le côlon, les organes endocriniens (24). .....	55
Figure 12 : Délai d'apparition des effets indésirables de l'immunothérapie (23) .....	56
Figure 13 : Les cellules du système immunitaire (19).....	60
Figure (33) : Structure d'un anticorps(31).....	61
Figure 15 :Classes d'immunoglobulines(34).....	61
Figure 16 : Production des anticorps monoclonaux par la technique des hybridomes (39)...	63
Figure 17 : Figure 1 Les 4 types des anticorps monoclonaux (41) .....	65
Figure 18 : Les stratégies utilisées via les AcM (42) .....	66
Figure 19: Mécanisme des anticorps anti PD-L1(10).....	70

## Table des tableaux

---

Tableau 1 :Les items du questionnaire G8 (20) .....	42
Tableau 2 : Les protocoles de chimiothérapie indiqués dans les cancers œsogastriques(9){Citation} .....	46
Tableau 3 : <i>Le pourcentage d'apparition des effets indésirables anti-CTLA-4 et les anti PD- L1(23)</i> .....	57
Tableau 4 : Résultats de l'étude check mate 577 .....	71
Tableau 5: Résultat de l'étude Keynote 590.....	72
Tableau 6 : Résultat de l'étude check Mate 648 .....	73
Tableau 7 : Résultat de l'étude keynote 181 .....	73
Tableau 8 : Résultats de l'étude Check mate 649.....	75
Tableau 9 : Analyse vertical de l'étude qualitative.....	81

## Introduction

---

Dans une ère en perpétuelle évolution, les avancées médicales dans le domaine des traitements pharmaceutiques jouent un rôle majeur. La cancérologie a bénéficié de progrès significatifs ces dernières années, avec l'introduction de nouvelles molécules visant à améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer et à prolonger leur espérance de vie (1).

Le domaine de la cancérologie a connu une révolution ces dernières années grâce à l'introduction de l'immunothérapie, qui a apporté un nouvel espoir dans le traitement de ces cancers. Contrairement aux traitements classiques tels que la chirurgie et la chimiothérapie, qui sont associés à des effets secondaires lourds et suscitent des craintes chez les patients, l'immunothérapie a permis d'observer des réponses positives chez certains patients, avec des améliorations notables de leur survie et des effets indésirables moindres (2).

Cette avancée thérapeutique offre une nouvelle perspective dans la prise en charge des cancers, car elle permet de cibler spécifiquement les cellules cancéreuses en utilisant le système immunitaire du patient. Contrairement à la chimiothérapie, qui détruit également les cellules saines, l'immunothérapie a l'avantage de minimiser les effets indésirables et de préserver la qualité de vie des patients (2).

Dans le cadre de mon expérience chez Bristol Myers Squibb, j'ai eu l'opportunité de travailler dans le domaine de l'immunothérapie dans les cancers œsogastriques et je me suis intéressée à la relation entre les laboratoires pharmaceutiques et les professionnels de santé.

Dans ce contexte, cette thèse se concentre sur **l'impact de l'immunothérapie dans la prise en charge des cancers œsogastriques**. L'objectif est d'analyser comment cette approche thérapeutique influence la survie des patients tout en considérant leur qualité de vie. Une attention particulière lors de ce travail sera portée sur l'accompagnement des professionnels de santé et des patients par l'industrie de la santé tout au long du processus de traitement.

Grâce à une revue bibliographique approfondie, nous explorerons les connaissances déjà publiées sur ce sujet. Cependant, notre démarche ne s'arrêtera pas là. Nous chercherons également à confronter ces données à la réalité vécue par les professionnels de santé et les patients dans leur vie quotidienne. L'étude qualitative menée lors de cette thèse permettra de mieux comprendre si les résultats rapportés dans la littérature scientifique reflètent fidèlement la perception de la qualité de vie telle qu'expérimentée par les patients atteints de cancers œsogastriques sous immunothérapie.

En mettant l'accent sur l'impact réel de l'immunothérapie dans la prise en charge de ces cancers œsogastriques, cette thèse contribuera à améliorer les stratégies thérapeutiques et à mieux appréhender les besoins et les attentes des professionnels de santé et des patients afin



de leur permettre de comprendre leur pathologie et leur traitement. Elle mettra également en lumière le rôle essentiel des laboratoires pharmaceutiques dans l'accompagnement des professionnels de santé et des patients tout au long de leur parcours de soins.

# I. Les cancers

---

## I.1. Définitions et historique

L'histoire du cancer remonte à l'Antiquité, avec le médecin grec Hippocrate qui a décrit les tumeurs en les comparant à un crabe, d'où les termes grecs « karkinos » et « karkinoma ». Cette analogie évoquait la forme de certaines tumeurs, rappelant les pattes de cet animal (3).

Pendant longtemps, le cancer a été considéré comme incurable. Grâce aux progrès médicaux, de nombreux cancers sont traitables (4).

Notre compréhension actuelle des cancers, d'un point de vue biologique et médical, dépasse cette perception. D'un point de vue biologique, le cancer résulte d'une dérégulation des cellules, entraînant leur multiplication anarchique et leur propagation locale, voire à distance sous forme de métastases (4).

Sur le plan médical, « cancer » englobe en réalité un groupe de maladies variées. Ainsi, plutôt que de parler du cancer au singulier, il est plus approprié d'utiliser le pluriel, « cancers ». Cette terminologie souligne la diversité des formes que peuvent prendre ces affections (4).

## I.2. Physiopathologie dans le corps

Le cancer est une maladie caractérisée par la transformation anormale et la prolifération excessive des cellules. Ces cellules dérégulées donnent naissance à une masse appelée tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont la capacité à envahir les tissus avoisinants et à se détacher de la tumeur d'origine (4). Elles peuvent migrer à travers les vaisseaux sanguins et lymphatiques, formant ainsi de nouvelles tumeurs appelées métastases. Dans ce contexte, des cellules spécifiques de l'organisme perdent leur capacité à réguler leur propre croissance, se multipliant de manière incontrôlée et envahissant progressivement les tissus voisins. Ce processus de prolifération anormale des cellules aboutit à la formation de tumeurs, qui, dans certains cas, ont la capacité de se disséminer dans d'autres parties du corps, créant ainsi un défi médical complexe à la fois en termes de diagnostic et de traitement (5).

Pendant le développement du cancer, les cellules anormales ou endommagées acquièrent ce que l'on appelle des « caractéristiques » qui les distinguent des cellules normales. Ces caractéristiques spécifiques des cellules cancéreuses comprennent leur capacité à se multiplier de façon incontrôlée, en ignorant les signaux qui normalement indiqueraient aux cellules de cesser de se diviser ou de mourir. De plus, elles maintiennent une croissance

rapide en utilisant des ressources nutritionnelles différentes de celles des cellules saines. Les cellules cancéreuses accumulent également de multiples altérations dans leur matériel génétique, quittent leur site d'origine pour se propager à d'autres tissus, échappent au système immunitaire conçu pour éliminer les cellules anormales, et favorisent le développement de vaisseaux sanguins, augmentant ainsi l'apport de nutriments et d'oxygène à la tumeur (5).

Notre organisme, une mosaïque de milliards de cellules harmonieusement organisées en tissus et organes, obéit à des directives dictées par les gènes logés au sein du noyau cellulaire. Ces instructions essentielles guident le cycle de vie des cellules : développement, division, fonctionnement et mort. En temps normal, cet orchestre cellulaire fonctionne en harmonie, maintenant notre santé (6).

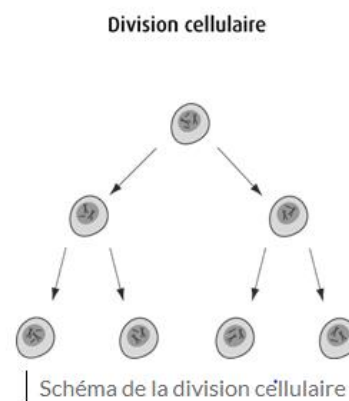


Figure 1: Schéma de la division cellulaire (5)

Cependant, lorsque l'ADN, la bibliothèque de nos gènes, subit des altérations, le scénario change. Une simple mutation génétique peut entraîner des dysfonctionnements dans le langage cellulaire, engendrant une croissance anarchique et démesurée. Cette déviation des instructions génétiques ouvre la porte à la formation de cellules cancéreuses, jetant les bases de cette maladie complexe.

La naissance du cancer commence par des mutations génétiques qui altèrent le comportement normal des cellules. Ces mutations peuvent être issues d'origines multifactorielles. L'origine majeure est la génétique qui provoque des mutations dans l'ADN de la cellule, cela peut être héréditaire ou survenir avec le temps en raison de l'affaiblissement naturel des gènes lié au vieillissement, ou résulter de l'exposition à des agents extérieurs tels que la fumée de cigarette, l'alcool ou les rayons ultraviolets. Guidées par ces mutations, les cellules se comportent de manière distincte, se multipliant de manière désordonnée et échappent aux signaux de mort cellulaire qui régulent

normalement l'équilibre dans notre organisme. Bien que les types de cancers varient, tous émergent de cette perturbation dans le développement normal des cellules (5).

Le développement du cancer solide implique la création d'une tumeur, qui est le développement d'une masse de cellules cancéreuses proliférantes. Cette tumeur, comme tout tissu vivant, nécessite un apport en oxygène et en nutriments pour survivre et croître. Initialement, les vaisseaux sanguins existants assurent cet apport. Cependant, à mesure que la tumeur grossit, elle envoie des signaux tels que des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et d'autres molécules similaires. Ces facteurs stimulent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, une étape appelée angiogenèse. Cette prolifération de vaisseaux sanguins fournit à la tumeur une source continue d'approvisionnement en nutriments, favorisant sa croissance et sa persistance (5).

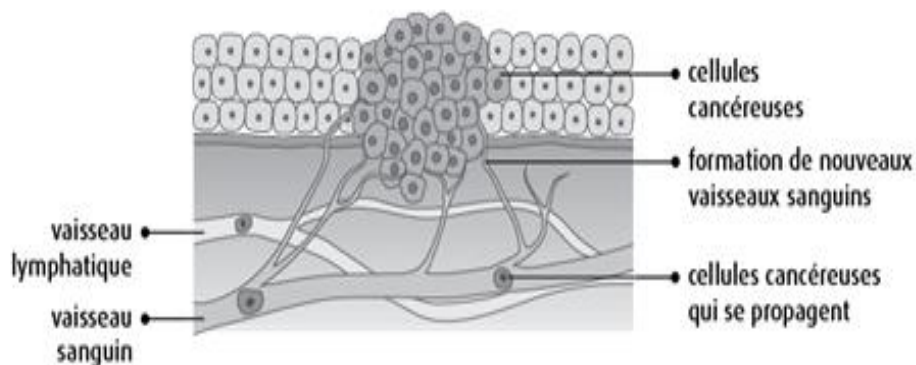


Figure 2 : Propagation des cellules cancéreuses et leur migration dans les vaisseaux sanguins (5)

L'évolution du cancer prend un tournant crucial avec la capacité des cellules cancéreuses à se propager. En poussant contre les tissus voisins, elles peuvent envahir les zones environnantes entraînant une invasion locale. Plus encore, elles peuvent se détacher de leur tumeur d'origine, voyager dans le corps par le biais de la circulation sanguine ou lymphatique, et former des colonies à distance (Figure 2), un processus connu sous le nom de métastase. Cette aptitude à la métastase représente l'un des défis les plus complexes et redoutables du traitement du cancer, car elle permet à la maladie de se propager et d'affecter des organes éloignés (5).

La classification des stades du cancer est basée sur la localisation et l'étendue de la propagation. Les cancers passent par divers stades, indiquant le degré d'extension de la maladie :

- Au Stade 1, la tumeur est isolée et de petite taille.
- Au Stade 2, la tumeur prend une taille plus importante.
- Au Stade 3, la tumeur envahit les ganglions lymphatiques ou les tissus environnants.
- Au Stade 4, des métastases sont présentes dans d'autres organes éloignés de la tumeur d'origine.

Ces différentes classifications offrent une boussole essentielle pour le traitement et les soins de soutien. Cette compréhension profonde de la progression du cancer, de la mutation cellulaire à la formation de tumeurs et à la métastase, éclaire le chemin des chercheurs et des cliniciens vers des approches thérapeutiques plus ciblées et des interventions personnalisées. En observant les connexions complexes de la physiopathologie du cancer, nous aspirons à découvrir de nouvelles cibles pour lutter contre cette maladie défiante et à améliorer la qualité de vie des patients touchés (6).

Un aspect notable des cellules cancéreuses est leur capacité à perdre leur identité d'origine à mesure que des anomalies génétiques répétées altèrent leurs caractéristiques spécifiques. Certaines tumeurs deviennent « indifférenciées », ce qui signifie que l'origine cellulaire devient indiscernable, compliquant le diagnostic et le traitement (7). En revanche, d'autres tumeurs demeurent "différenciées", avec des cellules qui conservent des similitudes avec leurs cellules d'origine. Cette perte d'identité cellulaire, ou caractéristiques histologiques, est un indicateur d'agressivité tumorale (7).

### **I.3. De la Cellule Cancéreuse à la Tumeur : Compréhension des Mécanismes et Perspectives Thérapeutiques**

Une tumeur cancéreuse représente un ensemble complexe et organisé de cellules, dont la mise en place est orchestrée par des mécanismes de sécrétion cytokinique générés par les propres cellules cancéreuses (6).

La croissance tumorale est un processus complexe qui commence à l'échelle cellulaire, avec les cellules cancéreuses jouant un rôle central. Ces cellules, caractérisées par des altérations génétiques spécifiques, possèdent la capacité de stimuler l'angiogenèse, un mécanisme crucial pour la formation de tumeurs (7).

Cette sécrétion cytokinique, comme par exemple la libération d'interleukines contribue de manière significative à la progression tumorale en favorisant la prolifération cellulaire.

L'angiogenèse implique la création de nouveaux vaisseaux sanguins, essentiels pour approvisionner la tumeur en oxygène et en nutriments. Sans cette irrigation sanguine, la tumeur ne peut pas se développer au-delà d'une taille minimale (7).

Toutefois, les cellules cancéreuses ne sont pas des acteurs isolés. Elles entrent en interaction avec leur environnement, interagissant de manière complexe avec les cellules normales environnantes pour favoriser leur propre croissance. Les tumeurs sont en réalité un mélange de cellules cancéreuses et de cellules saines, collaborateur pour soutenir la progression tumorale (7).

Ce complexe d'interaction constitue un défi de taille pour la recherche médicale, mais ouvre également la voie à des perspectives thérapeutiques innovantes (7).

Les avancées en recherche thérapeutique visent à cibler spécifiquement ces mécanismes cellulaires complexes. Par exemple, des médicaments anti-angio-géniques sont en développement pour bloquer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins autour des tumeurs. Cette approche prive les tumeurs de leur source vitale de nutriments, les condamnant ainsi à la régression (7).

#### **I.4. Le cancer en France : quelques chiffres**

Les chiffres révélés en 2023 mettent en évidence une situation préoccupante, avec un total estimé de 433 000 nouveaux cas de cancers en France (3).

L'examen détaillé de ces données dévoile des pourcentages assez rapprochés entre les sexes en ce qui concerne l'incidence du cancer. Les hommes représentent 57 % des nouveaux cas signalés. Parmi ces cas masculins, le cancer de la prostate occupe une position prédominante, avec une estimation de 59 800 nouveaux cas en 2018 et les chiffres pour 2023 sont en attente de confirmation. En parallèle, les cancers du poumon et colorectal émergent comme des défis majeurs, enregistrant respectivement 33 000 et 26 000 nouveaux cas en 2023 (4) (figure 7).

Dans le contexte féminin, les préoccupations demeurent tout aussi sérieuses. Le cancer du sein demeure la principale préoccupation, affectant 61 000 nouvelles patientes en 2023. Les cancers colorectaux et du poumon viennent ensuite, avec respectivement 21 000 et 19 000 nouveaux cas. Cette réalité souligne la nécessité continue de sensibilisation et de dépistage précoce, en particulier pour le cancer du sein, afin d'améliorer les taux de survie et les perspectives de guérison (4).

### Nombre de nouveaux cas de cancers estimés pour les principales localisations, en France métropolitaine en 2023

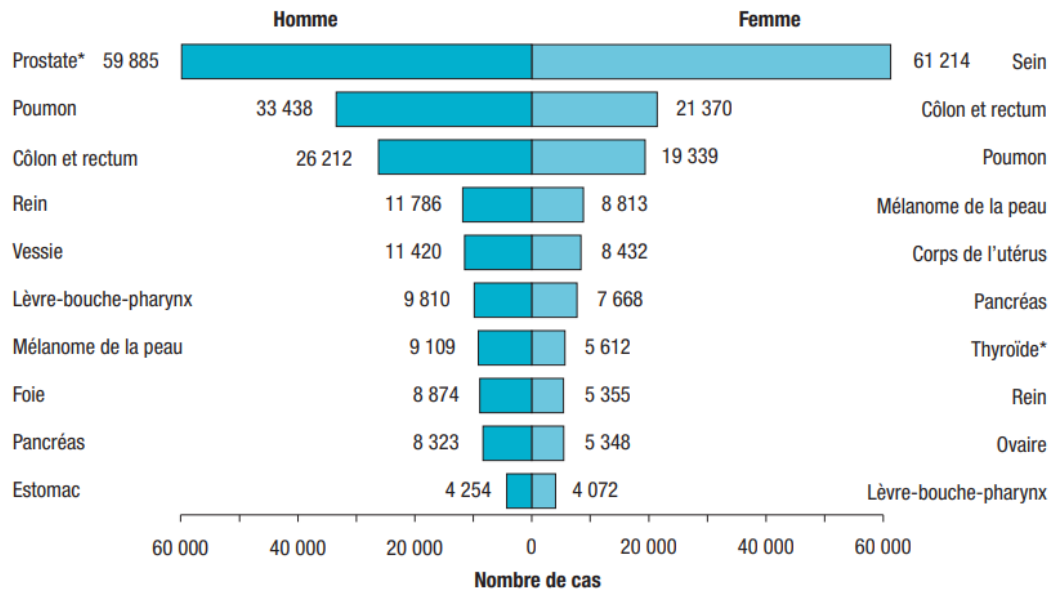


Figure 3 : Nombre de nouveaux cas de cancers estimés pour les principales localisations, en France métropolitaine en 2023 (7)

L'analyse de l'évolution de l'incidence entre 1990 et 2023 révèle des tendances divergentes entre les sexes. L'incidence des cancers chez les hommes a connu une augmentation modeste, principalement due au cancer de la prostate. En revanche, chez les femmes, cette incidence n'a cessé de croître, cela est due au fait que les femmes se dépistent de plus en plus. Cela met en évidence des défis spécifiques qui nécessitent une attention soutenue et des efforts ciblés dans la recherche et la gestion clinique (4).

Ces chiffres ne se contentent pas d'une vue d'ensemble, mais englobent une analyse approfondie des 19 cancers les plus courants, englobant une variété de tumeurs solides et d'hémopathies malignes. Cette démarche offre une perspective plus nuancée et informée de l'impact de cette maladie sur la population française (4).

## I.5. Cancer de l'œsophage et de la jonction œsogastrique

### I.5.1. Épidémiologie

À l'échelle mondiale, le cancer de l'œsophage est le septième cancer le plus fréquent en termes d'incidence, avec environ 604 100 nouveaux cas diagnostiqués en 2020. Parmi ces cas, 418 400 concernaient des hommes et 185 800 des femmes de risques et de profils épidémiologiques distincts (9). Le carcinome épidermoïde, qui est le plus fréquent dans le cadre des cancers de l'œsophage, touche près de 5 445 personnes en France, selon les données de 2018. Ce cancer est également responsable d'un nombre important de décès,

avec environ 509 000 décès par an dans le monde, le classant ainsi au sixième rang des décès par cancer (10).

Le cancer de l'œsophage se présente sous différentes formes, les deux formes les plus fréquentes sont le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome.

Le carcinome épidermoïde touche les cellules épidermoïdes de l'œsophage et se localise majoritairement au niveau du tiers supérieur de l'œsophage. L'adénocarcinome touche les cellules sécrétoires et donc se localise vers le tiers inférieur de l'œsophage ainsi que la jonction œsogastrique. Les facteurs de risque de ces deux types de cancers se rapprochent et sont entre autre liés à l'alcool, au tabac, ainsi qu'à la consommation régulière de boissons ou d'aliments chauds (9).

Concernant le carcinome épidermoïde, bien que l'incidence de ce type de cancer ait diminué en France entre 1990 et 2018, il reste prédominant, avec 72% des cas diagnostiqués chez les hommes (9).

D'autre part, l'adénocarcinome se développe au niveau du bas œsophage sur une muqueuse métaplasique de type glandulaire et est lié au reflux gastro-œsophagien, à l'excès alimentaire et aux calories d'origine animale, notamment la viande (8). Plus de 95% des adénocarcinomes du bas œsophage sont associés à une muqueuse métaplasique au-dessus de la ligne Z, appelée endobrachyœsophage (8). Cette caractéristique contribue à l'augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome dans les pays développés, dépassant même celle du carcinome épidermoïde dans certains pays tels que les États-Unis, la Suède et les Pays-Bas (8).

Le pronostic du cancer de l'œsophage reste sombre en raison d'un diagnostic souvent tardif et d'une évolution clinique défavorable. Environ 12 à 17% des cas sont associés à un cancer des voies aérodigestives supérieures. Cependant, on note une amélioration de la survie au fil des années. Selon les données de l'Institut National du Cancer, la survie nette standardisée à 5 ans pour le cancer de l'œsophage en France a doublé entre 1990 et 2015, passant de 9 à 18%. Cela suggère des avancées dans la prise en charge et le traitement de cette maladie, bien que la survie globale reste relativement basse. (8)

Pour approfondir notre compréhension des organes examinés au cours de cette revue, les deux prochaines sections se pencheront sur les deux organes en question : l'œsophage et l'estomac.



## I.5.2. L'œsophage

L'œsophage constitue un élément essentiel du système digestif, participant activement au processus de digestion. Il se présente sous la forme d'un long tube musculaire qui joue le rôle de voie de passage pour les aliments, reliant le pharynx à l'estomac. Mesurant environ 25 centimètres, cet organe vital s'étend dans le corps humain en traversant plusieurs régions (11) ( figure 4).

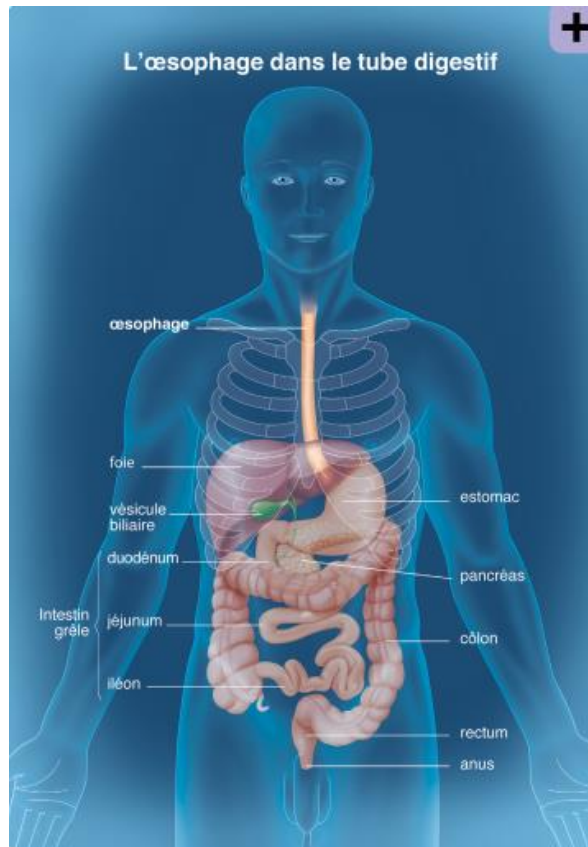


Figure 4 : L'œsophage dans le système digestif (10)

Sa trajectoire l'amène à traverser successivement le cou, le thorax, le diaphragme et enfin l'abdomen, où il rejoint l'estomac au niveau d'une zone spécifique appelée cardia (10).

L'œsophage se divise en trois segments anatomiques distincts : l'œsophage cervical, l'œsophage thoracique et l'œsophage abdominal. Deux sphincters jouent un rôle crucial dans la régulation du flux à travers l'œsophage : (10)

- Le sphincter œsophagien supérieur, situé dans la partie haute de l'œsophage, possède la capacité de se contracter en situation de repos. Lors de la déglutition, ce sphincter

se relâche afin de permettre le passage du bol alimentaire et des liquides dans l'œsophage.

- Le sphincter œsophagien inférieur, localisé à la jonction entre l'œsophage et l'estomac, est un muscle essentiel dans la régulation du transit alimentaire. Lorsqu'il est ouvert, il facilite le passage des aliments de l'œsophage vers l'estomac. En situation de fermeture, ce sphincter empêche le reflux gastro-œsophagien en empêchant le contenu acide de l'estomac de remonter dans l'œsophage (8).

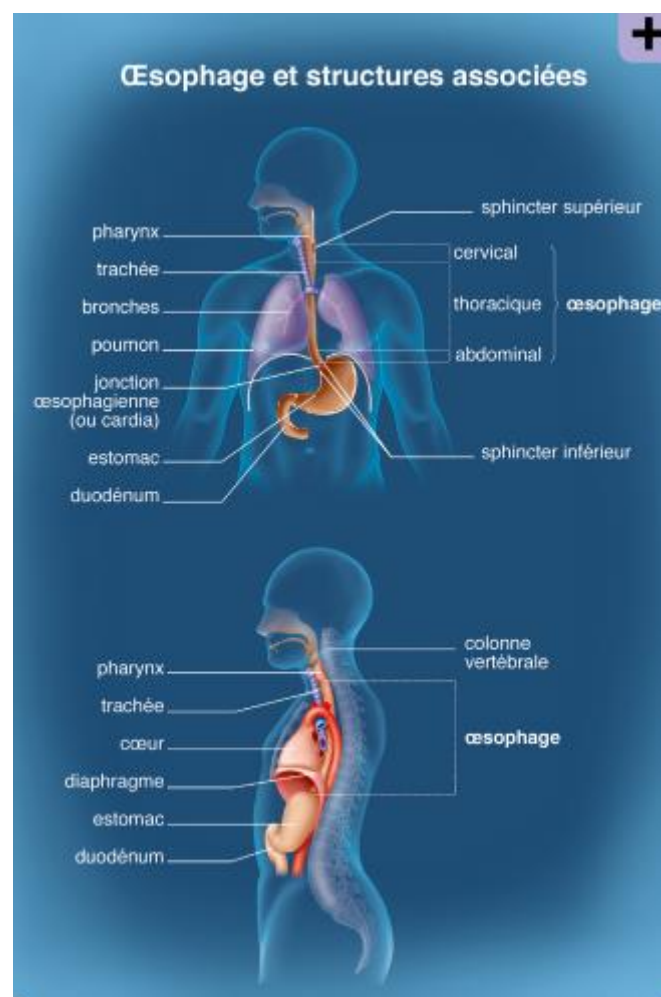


Figure 5 : l'œsophage et les structures associées (8).

Lors du diagnostic et du traitement du cancer de l'œsophage et de la jonction œsogastrique, il est crucial de déterminer avec précision la localisation de la tumeur. Les distances anatomiques peuvent varier d'un individu à l'autre, et c'est pourquoi il est essentiel de se référer aux données du scanner pour localiser précisément la tumeur et adapter le traitement

en conséquence. Voici un aperçu des différentes zones anatomiques impliquées dans le cancer de l'œsophage :

1. **Œsophage Cervical** : Cette section de l'œsophage s'étend depuis le bord inférieur de l'hypopharynx jusqu'à l'entrée de l'œsophage dans le thorax. Elle est généralement mesurée à environ 15 cm des arcades dentaires jusqu'à l'entrée dans le thorax, qui est à environ 20 cm des arcades dentaires.
2. **Œsophage Thoracique** : L'œsophage thoracique est divisé en trois tiers :
  - *Tiers Supérieur* : Il s'étend de l'orifice supérieur du thorax (environ 20 cm des arcades dentaires) jusqu'à la bifurcation trachéale (environ 25 cm des arcades dentaires).
  - *Tiers Moyen* : Cette partie se trouve sous la bifurcation trachéale (environ 25 cm des arcades dentaires) et s'étend jusqu'au bord inférieur des veines pulmonaires (environ 30 cm des arcades dentaires).
  - *Tiers Inférieur* : Il va du bord inférieur des veines pulmonaires (environ 30 cm des arcades dentaires) jusqu'à la jonction œso-gastrique, incluant l'œsophage abdominal (environ 40 cm des arcades dentaires).
3. **Jonction Œso-gastrique (JOG)** : La jonction œso-gastrique est une zone d'intérêt particulière dans le cancer gastro-œsophagien. La classification de Siewert, établie en 1987 et révisée en 2005, divise les tumeurs de la JOG en trois types en fonction de la localisation de l'épicentre de la tumeur par rapport à la jonction œso-gastrique anatomique :
  - *Type I* : Le centre de la tumeur se situe entre 1 et 5 cm au-dessus de la jonction œso-gastrique. Cela correspond généralement aux adénocarcinomes du bas œsophage, souvent associés à un œsophage de Barrett.
  - *Type II* : Le centre de la tumeur est situé entre 1 cm au-dessus et 2 cm en dessous de la jonction œso-gastrique.
  - *Type III* : Le centre de la tumeur se situe entre 2 cm et 5 cm en dessous de la jonction œso-gastrique. Il s'agit du cancer sous-cardial de l'estomac. (8)

Dans la 8ème édition de la classification TNM/UICC, la localisation anatomique est simplifiée en utilisant l'épicentre tumoral comme point de référence, ce qui facilite le diagnostic et le traitement du cancer de l'œsophage et de la jonction œsogastrique. La précision dans la

localisation de la tumeur joue un rôle crucial dans la planification du traitement et l'amélioration des résultats pour les patients atteints de cette maladie. (8)

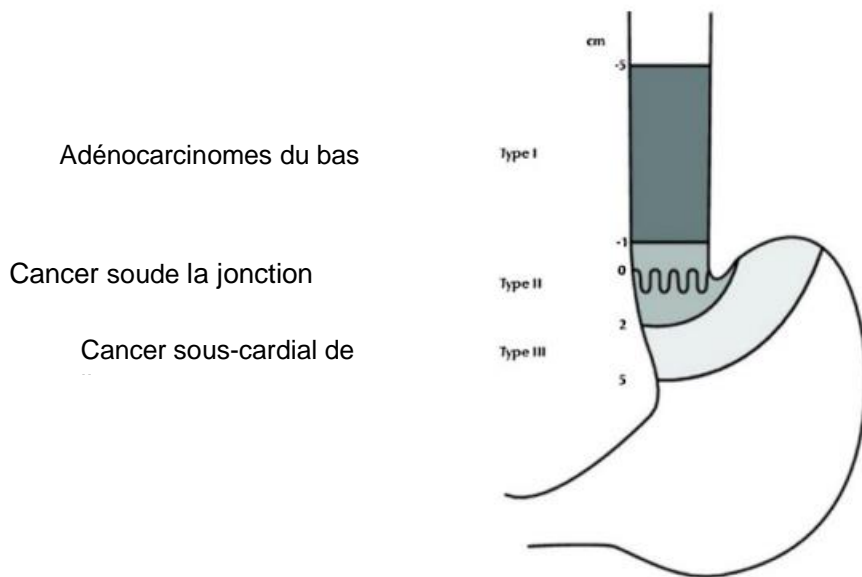


Figure 6 : Les différents types de cancers de la jonction œsogastrique d'après les recommandations TNCD des cancers de l'œsophage (8)

### I.5.3. Histologie

La classification anatomique et histologique du cancer de l'œsophage est importante pour mieux comprendre les différentes formes de cette maladie. Le cancer de l'œsophage peut être classé en deux principaux sous-types histologiques : le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome. Ces sous-types présentent des caractéristiques anatomiques et histologiques distinctes, ce qui a des implications importantes pour le diagnostic, le traitement et le pronostic des patients (10).

Le carcinome épidermoïde, également dénommé carcinome à cellules squameuses, se forme à partir des cellules épithéliales squameuses qui recouvrent la muqueuse de l'œsophage. Ce type de cancer est souvent associé à des facteurs environnementaux tels que le tabagisme et la consommation d'alcool, ainsi qu'à des habitudes alimentaires. D'autre part, l'adénocarcinome de l'œsophage se développe à partir des cellules glandulaires de la muqueuse. Ces cellules sont impliquées dans la production et la libération de mucus ainsi que d'autres liquides (10).

L'adénocarcinome est souvent lié à la maladie de reflux gastro-œsophagien chronique et à l'œsophage de Barrett, une condition dans laquelle les cellules normales de l'œsophage sont remplacées par des cellules glandulaires semblables à celles présentes dans l'intestin (9).

Ces deux types de cancer de l'œsophage sont d'incidence relativement comparable. Toutefois, leurs mécanismes de développement, leurs facteurs de risque sous-jacents et leurs caractéristiques histologiques distinctes influencent leurs traitements et leurs pronostics. La complexité de ces deux morphotypes souligne l'importance d'une approche personnalisée dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de cancer de l'œsophage, en tenant compte des caractéristiques spécifiques de chaque cas (11).

#### **I.5.4. Facteurs de risques des cancers de l'œsophage**

À l'heure actuelle, les mécanismes précis à l'origine du cancer de l'œsophage demeurent encore largement inconnus. Cependant, un certain nombre de facteurs de risques ont été identifiés, bien que leur présence ne soit ni absolument suffisante, ni essentielle au déclenchement de la maladie. Il est crucial de noter que la simple existence de ces facteurs de risques n'implique pas nécessairement le développement du cancer de l'œsophage. En réalité, ils agissent davantage comme des éléments contributifs, plutôt que comme des causes directes de la maladie. Au sein des facteurs de risque associés au carcinome épidermoïde œsophagien, certains ressortent avec une prédominance notable :

Les principaux facteurs de risques du carcinome épidermoïde œsophagien sont les suivants (12):

- **Tabagisme** : La consommation de tabac, qu'il soit fumé ou mâché, se présente comme l'un des principaux facteurs de risque du carcinome épidermoïde. Cet impact est directement proportionnel à la durée et à l'intensité de l'exposition au tabac.
- **Consommation d'Alcool** : La relation entre la consommation d'alcool et le risque de carcinome épidermoïde est significative. Plus la quantité d'alcool consommée est élevée, plus le risque augmente. Notamment, une synergie entre la consommation d'alcool et le tabagisme exacerbe encore davantage le risque.
- **Régime Alimentaire** : Les preuves suggèrent un lien entre une faible consommation de fruits et de légumes frais et un risque accru de carcinome épidermoïde. Ce constat souligne l'importance d'un régime alimentaire équilibré dans la prévention de cette maladie.
- **Consommation de Maté et de Chique de Bétel** : La surconsommation de maté, une infusion à base de yerba maté, populaire en Amérique du Sud, ainsi que la pratique de

la chique de bétel en Asie du Sud, ont été associées à une augmentation du risque de carcinome épidermoïde.

- **Pathologies Sous-Jacentes** : Des affections telles que l'achalasie, une condition où le muscle à l'extrémité inférieure de l'œsophage ne se détend pas correctement, et d'autres affections rares comme la kératodermie palmoplantaire diffuse et le syndrome de Plummer-Vinson, augmentent également le risque de carcinome épidermoïde œsophagien (13).

Les principaux facteurs de risques de l'adénocarcinome œsophagien sont les suivants :

- **L'œsophage de Barrett** : L'œsophage de Barrett (ou endobrachyœsophage) occupe une place significative. Ce syndrome complexe est caractérisé par une transformation des cellules normales tapissant la partie inférieure de l'œsophage en cellules similaires à celles trouvées habituellement dans les intestins. Ce phénomène, appelé métaplasie, reflète une adaptation du bas de l'œsophage à une exposition prolongée à un reflux acide provenant de l'estomac, étalée sur plusieurs années.
- **Le reflux gastro-œsophagien** : Parmi les facteurs de risque de l'œsophage de Barrett, il y a le reflux gastro-œsophagien, également connu sous le nom de reflux acide. Cette condition implique la remontée régulière de l'acide gastrique dans l'œsophage, entraînant progressivement des dommages à ce dernier. Une sensation de brûlure, se propageant de l'estomac à la bouche, est le symptôme le plus courant de cette affection. En conséquence, la paroi interne de l'œsophage peut finir par développer une métaplasie après une exposition prolongée au reflux acide (14).
- **L'obésité** : L'obésité joue également un rôle significatif dans l'œsophage de Barrett et l'adénocarcinome œsophagien, en raison de plusieurs mécanismes interconnectés. Outre le risque accru de reflux gastro-œsophagien chez les personnes obèses, des liens de causalité directe entre l'obésité et ces affections ont été identifiés. Il a été constaté que le reflux gastro-œsophagien est plus fréquent et plus intense chez les individus en surpoids, en particulier lorsque l'excès de graisse s'accumule dans la région abdominale plutôt que dans d'autres parties du corps (13).
- **Le tabagisme et la consommation d'alcool** : le tabagisme et la consommation d'alcool jouent un rôle de moindre envergure dans l'augmentation du risque d'adénocarcinome par rapport au carcinome épidermoïde.

En outre, d'autres facteurs, tels que la consommation élevée de viande rouge ou d'aliments industriels, la consommation de boissons très chaudes, ainsi que l'exposition à certains produits chimiques, sont soupçonnées de jouer un rôle dans le développement du cancer de l'œsophage. Cependant, il est crucial de noter que les preuves concernant ces facteurs sont actuellement contradictoires et qu'il est nécessaire de mener des études supplémentaires pour parvenir à des conclusions plus définitives (10).

En revanche, certaines observations suggèrent que l'infection par *Helicobacter pylori* dans l'estomac ainsi qu'une utilisation à long terme de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourrait avoir des effets protecteurs, bien que davantage de recherches soient nécessaires pour confirmer ces hypothèses (10).

## **I.6. Cancer de l'estomac**

Le cancer de l'estomac, également connu sous le nom de cancer gastrique, constitue une pathologie complexe et dévastatrice qui découle de la transformation d'une cellule originellement saine au sein de l'estomac. Cette transformation cellulaire marque le début d'un processus tumultueux au cours duquel la cellule altérée se divise de manière anarchique, engendrant la formation d'une masse maligne, communément désignée sous le terme de tumeur. Ce processus pathologique est le résultat d'une perturbation profonde au niveau des mécanismes de régulation cellulaire, contribuant ainsi à la formation et à la prolifération incontrôlées des cellules cancéreuses (12).

L'étiologie du cancer de l'estomac est multifactorielle, impliquant une convergence de facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux. Cette maladie insidieuse affecte principalement les cellules de la couche superficielle interne de l'estomac, c'est-à-dire la muqueuse gastrique. Les adénocarcinomes, qui sont le type de tumeur le plus fréquemment observé, représentent approximativement 90 % de tous les cas de cancers de l'estomac. Ces tumeurs prennent leur origine dans les cellules glandulaires de la muqueuse, qui sont responsables de la sécrétion de mucus et d'autres substances (15).

L'évolution de ces adénocarcinomes est caractérisée par une série de changements cellulaires progressifs, allant de la transformation initiale de la cellule glandulaire à la formation de masses tumorales agressives. Cela souligne l'importance de la détection précoce et du diagnostic précis pour améliorer les perspectives de traitement et de suivi des patients. En

raison de la variabilité des présentations cliniques et des facteurs de risque associés, une approche individualisée de la prise en charge est cruciale pour optimiser les résultats thérapeutiques (14).

### **I.6.1. Épidémiologie**

Au cours de l'année 2018, on recense en France métropolitaine un total estimé de 4 657 nouveaux cas de cancers de l'estomac. Cette prévalence se caractérise par une distribution inégale selon le sexe, avec 65 % des cas se manifestant chez les hommes. Une analyse plus détaillée des indicateurs d'incidence standardisés Monde (TSM) révèle que ces valeurs sont respectivement de 6,3 cas pour 100 000 personnes-années chez les hommes et de 2,7 cas pour 100 000 personnes-années chez les femmes. Ce constat se traduit par un rapport hommes/femmes de l'ordre de 2,3 (16).

En ce qui concerne la mortalité liée à cette maladie, les estimations dénombrent 4 272 décès associés aux cancers de l'estomac pour la même année. Tout comme pour les cas de nouveaux diagnostics, une prévalence notable est observée chez les hommes, avec 65 % des décès enregistrés dans ce groupe. Les taux de mortalité (TSM) s'établissent à 3,9 pour 100 000 personnes-années chez les hommes et à 1,5 pour 100 000 personnes-années chez les femmes, ce qui reflète un rapport hommes/femmes de l'ordre de 2,6 (15).

L'analyse des âges médians lors du diagnostic et du décès en 2018 révèle des données spécifiques. Chez les hommes, l'âge médian lors du diagnostic est de 71 ans, tandis que celui du décès atteint 73 ans. Pour les femmes, ces chiffres sont respectivement de 75 et 79 ans (15).

S'intéressant davantage à la relation entre l'âge et l'incidence, il est possible de dégager une tendance à partir de 40 ans, affectant les deux sexes de manière similaire. Cette tendance prend de l'ampleur avec l'âge et culmine à 85,4 cas pour 100 000 personnes chez les hommes et 42,1 cas pour 100 000 personnes chez les femmes, pour la tranche d'âge de 90 à 94 ans (15).



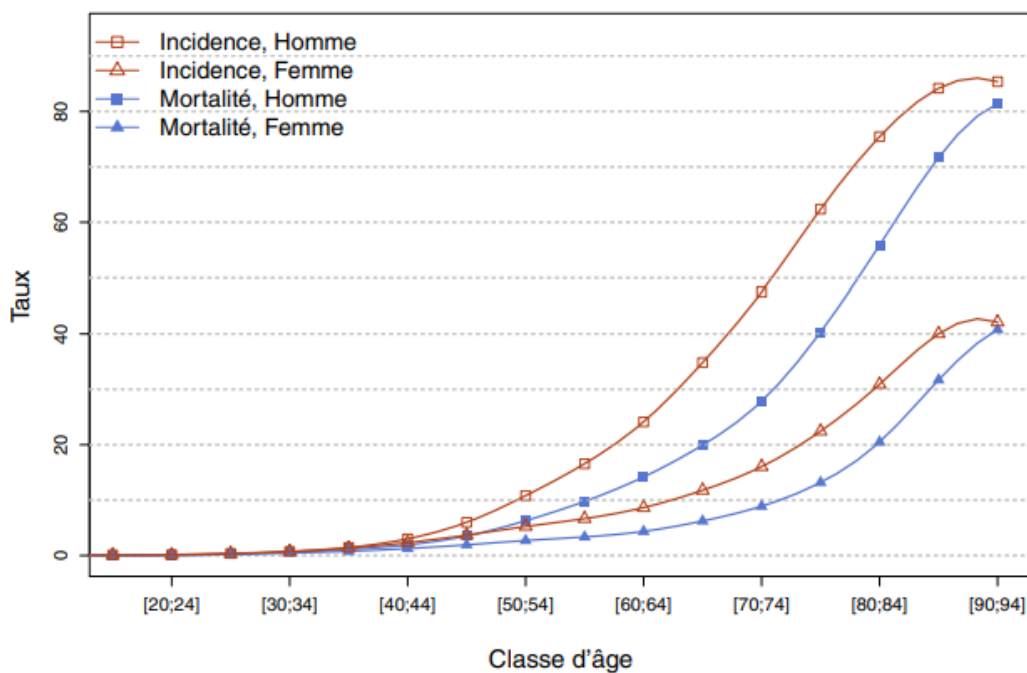


Figure 11 : Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018 (courbes transversales)

Cette observation permet de mieux appréhender l'évolution temporelle de l'incidence du cancer de l'estomac en fonction de l'âge, démontrant ainsi les différences et similitudes entre les cohortes générées à différentes époques (15).

### I.6.2. L'estomac

L'estomac occupe une place centrale au sein de la cavité abdominale (figure 8). Localisé dans la région épigastrique, une zone située dans la partie supérieure et médiane de l'abdomen, cet organe dynamique et complexe joue un rôle crucial dans la transformation des aliments ingérés en nutriments essentiels pour l'organisme. Cette position anatomique stratégique le place en interaction avec plusieurs autres organes vitaux, contribuant ainsi à orchestrer le processus complexe de la digestion (17).

Étant donné sa disposition spatiale, l'estomac partage une proximité étroite avec divers organes adjacents. Il repose sous le foie, un organe essentiel impliqué dans de nombreuses fonctions métaboliques, et se situe en face du pancréas, qui joue un rôle clé dans la production d'enzymes digestives et d'insuline. De plus, l'estomac côtoie la rate, un organe lymphatique vital pour le système immunitaire (16).

La morphologie de l'estomac reflète sa fonction essentielle dans la transformation des aliments. Sous forme de poche creuse, il s'étend sur une longueur moyenne d'environ 25 centimètres et affiche une largeur d'environ 11 centimètres. Cette structure complexe se

subdivise en trois parties distinctes, chacune avec son rôle spécifique dans le processus digestif. Le fundus, situé en haut et arborant une forme de dôme, constitue la première région. Le corps de l'estomac, au centre, se charge de recevoir le bol alimentaire, résultat de la mastication et de l'imprégnation de la salive. Enfin, l'antré, également connu sous le nom d'antrum, constitue la partie inférieure de l'estomac et abrite l'étape de brassage du bol alimentaire, une étape cruciale dans la préparation à la digestion ultérieure (16).

L'estomac, en continuant la chaîne du processus digestif débutée par l'œsophage, interagit avec ce dernier par le biais de la jonction œsogastrique, également désignée sous le terme de cardia. Au-delà de cette transition, l'estomac poursuit son rôle en se connectant au duodénum, la première portion de l'intestin grêle. Cette jonction est connue sous le nom de pylore (16).



Figure 7 : l'estomac dans l'appareil digestif (16)

### I.6.3. Histologie et classification

L'histologie de l'estomac révèle une structure avec plusieurs couches de tissus qui contribuent à ses fonctions digestives essentielles. Au cœur de cette organisation se trouve la muqueuse, une fine membrane interne composée de glandes et de cellules spécialisées. Ces cellules ont

pour mission de produire une combinaison cruciale de mucus, d'acide chlorhydrique et d'enzymes, indispensables à la digestion des aliments. En période de jeûne, la muqueuse présente des replis caractéristiques qui s'aplanissent au fur et à mesure que l'estomac se remplit de nourriture.(18)

Enveloppant la muqueuse, la sous-muqueuse est une couche de tissu conjonctif qui contient d'importants vaisseaux sanguins et lymphatiques, des cellules nerveuses ainsi que des fibres. Elle joue un rôle essentiel dans la vascularisation et l'innervation de l'estomac.

Juste en dessous, la musculuse, également appelée musculaire propre, est la couche musculaire majeure de l'estomac. Elle est composée de deux couches distinctes de muscles qui travaillent de concert pour permettre le mouvement et le brassage des aliments ingérés.

Enfin, pour protéger l'estomac, la séreuse, également désignée sous le nom de péritoine viscéral, est une membrane fibreuse qui enveloppe l'extérieur de l'organe. Cette structure offre une couche protectrice supplémentaire contre les agressions extérieures. (17)

Le cancer touchant l'estomac est le plus souvent l'adénocarcinome, cependant plusieurs des variations existent comme le montre ce tableau ci-dessous :

*Tableau 1 : Variation des cancers de l'œsophage et de l'estomac*

<b>Cancer</b>	<b>Sujet</b>	<b>Changement au classement 2019</b>
Adénocarcinome de l'œsophage	Étiologie et épidémiologie	L'épidémiologie a été actualisée : 7 % des cas seraient familiaux et les facteurs de risque impliqués dans les cas sporadiques ont été actualisés. Le rôle du reflux gastro-œsophagien dans le modèle d'adénocarcinome inflammation-métaplasie-dysplasie a été souligné.
Adénocarcinome de l'œsophage	Pronostic et prédiction	L'utilisation d'anticorps ciblant ERBB2 (HER2) chez les patients surexprimant cette molécule est incluse, ainsi que la nécessité de tester.
Carcinome épidermoïde de l'œsophage et dysplasie squameuse de l'œsophage	Étiologie et pathogenèse	Le rôle potentiel du VPH reste incertain. D'autres facteurs environnementaux, notamment la consommation de tabac et d'alcool, semblent jouer un rôle plus important. L'importance de la mutation <i>TP53</i> est désormais claire et des études ont identifié des altérations dans les

Cancer	Sujet	Changement au classement 2019
		gènes qui régulent le cycle cellulaire, la différenciation cellulaire (en particulier la voie NOTCH) et la signalisation EGFR (HER1) comme anomalies génétiques clés.
Adénocarcinome gastrique	Étiologie et pathogenèse	La plupart des cancers gastriques sporadiques sont désormais considérés comme dus à l'inflammation et leur étiologie est typiquement environnementale – généralement liée à une infection à <i>Helicobacter pylori</i> . Jusqu'à 10 % des cancers gastriques sont familiaux. D'autres facteurs incluent le tabagisme, l'irradiation et l'alimentation. Les sous-types moléculaires proposés par deux consortiums sont décrits, bien que l'application clinique soit limitée.
Adénocarcinome gastrique	Classification	L'hétérogénéité du carcinome à faible cohésion (PCC) est discutée, y compris le carcinome à cellules en anneau et le PCC-NOS. Des sous-types rares sont décrits, tels que l'adénocarcinome gastrique de type glande fundique.
Adénocarcinome gastrique	Pronostic et prédiction	Le test ERBB2 est utilisé pour prédire la réponse potentielle au traitement anti-ERBB2. La positivité de MSI-H et de EBV sont des marqueurs de bon pronostic avec une importance thérapeutique potentielle, notamment pour l'immunothérapie ciblant l'axe PD-1/PD-L1 (en cours d'investigation dans des essais cliniques). Un grand nombre d'autres marqueurs rapportés sont décrits, mais pas encore en pratique.
Carcinomes de l'intestin grêle et ampullaire	Pathogenèse	Ceux-ci sont divisés en types ampullaires et non ampullaires, sur la base de l'anatomie. La

Cancer	Sujet	Changement au classement 2019
		pathogénie semble similaire à celle du carcinome colorectal, même si des informations supplémentaires sont nécessaires.
Adénocarcinome à cellules caliciformes de l'appendice	Classification	Il s'agit d'un changement par rapport au carcinoïde/carcinome à cellules caliciformes, car il est maintenant reconnu qu'il a une composante neuroendocrinienne mineure.
Lésions dentelées du côlon, du rectum et de l'appendice	Classification et pathogenèse	Le nom préféré est lésion dentelée, car celles-ci peuvent être plates plutôt que polypoïdes, et l'association avec la mutation <i>BRAF</i> ou <i>KRAS</i> délimite deux voies néoplasiques distinctes.
Dysplasie squameuse anale	Pathologie moléculaire diagnostique	Les tests P16 et HPV sont recommandés
Tumeurs neuroendocrines (NEN)	Classification et pathologie moléculaire	Les principes généraux de la nouvelle classification des tumeurs neuroendocrines (TNE) seront appliqués à l'ensemble de la 5ème série, sur la base d'une réunion de consensus à Lyon, divisant les NEN en TNE et carcinomes neuroendocrines (NEC) en fonction de leurs différences moléculaires. Les mutations dans <i>MEN1</i> , <i>DAXX</i> et <i>ATRX</i> définissent des entités pour des TNE bien différenciées, tandis que les NEC présentent généralement des mutations <i>TP53</i> ou <i>RB1</i> .
Lésions précurseurs	Classification	Le terme « dysplasie » est préféré pour les lésions de l'intestin des trompes, tandis que « néoplasie intraépithéliale » est préféré pour celles du pancréas, de la vésicule biliaire et de l'arbre biliaire. L'utilisation du terme « carcinome <i>in situ</i> » n'est pas recommandée.

<b>Cancer</b>	<b>Sujet</b>	<b>Changement au classement 2019</b>
Tumeurs hépatocellulaires	Classification	Révision basée sur des études de profilage moléculaire. Carcinome fibrolamellaire défini par translocation <i>DNAJB1 – PRKACA</i>
Cholangiocarcinome intrahépatique	Classification	Deux sous-types principaux : un type à gros canaux, qui ressemble au cholangiocarcinome extrahépatique, et un type à petits canaux, qui partage des caractéristiques étiologiques, pathogénétiques et d'imagerie avec le carcinome hépatocellulaire.
Tumeurs intracanales pancréatiques	Classification	Les néoplasmes papillaires oncocytaires intracanales et tubulopapillaires intracanales se distinguent des néoplasmes mucineux papillaires intracanales et de l'adénocarcinome canalaire par l'absence de <i>KRAS</i> dans ces lésions.
Transformation kystique acineuse du pancréas	Classification	Anciennement appelé cystadénome à cellules acineuses, mais désormais démontré non néoplasique par analyse de clonalité moléculaire
Tumeurs hématolymphoïdes et tumeurs mésoenchymateuses	Classification	Regroupés en chapitres distincts, pour assurer la cohérence et éviter les duplications
Sarcome inflammatoire à cellules dendritiques folliculaires EBV positif du tube digestif	Classification	Ce changement de nom est nécessaire en raison de nouvelles informations sur la relation EBV de ce type de tumeur, précédemment connue sous le nom de « tumeur à cellules dendritiques fibroblastiques/folliculaires de type pseudotumoral inflammatoire ».
Syndromes tumoraux génétiques du système digestif	Classification, pathogenèse et pathologie	Les syndromes courants sont mis à jour. Une nouvelle section sur le syndrome GAPP (adénocarcinome gastrique et polypose

Cancer	Sujet	Changement au classement 2019
	moléculaire diagnostique	proximale de l'estomac) est présentée. Des syndromes de prédisposition tumorale qui confèrent un risque accru de diverses tumeurs gastro-intestinales sont décrits

EBV, virus Epstein-Barr ; VPH, virus du papillome humain ; PD-1, mort programmée 1 ; PD-L1, ligand de mort programmée ; NOS, non spécifié ailleurs ; EGFR, Récepteur du facteur de croissance épidermique ; HER1, récepteur 1 du facteur de croissance épidermique humain. Rindi *et coll* (18).

#### I.6.4. Les facteurs de risques des cancers gastriques

Les cancers de l'estomac, complexes et multifactoriels, sont influencés par une variété de facteurs de risque qui peuvent favoriser leur développement. Il est cependant essentiel de souligner que la simple présence de ces facteurs ne garantit pas systématiquement l'apparition d'un cancer, et à l'inverse, un cancer peut survivre en l'absence de ces éléments de risque. Une approche holistique, prenant en compte ces différents facteurs, est cruciale pour comprendre et prévenir efficacement le cancer de l'estomac.

- **Gastrite chronique provoquée par *Helicobacter pylori*** : *Helicobacter pylori*, une bactérie courante, est responsable d'au moins 80 % des cas de cancers de l'estomac. Son infection persistante peut conduire à une inflammation chronique de la muqueuse gastrique, créant un environnement propice au développement du cancer.
- **Tabagisme** : Le tabagisme, reconnu comme un facteur de risque majeur pour divers cancers, joue également un rôle significatif dans le développement du cancer de l'estomac. Cette influence est particulièrement marquée pour les cancers localisés dans la partie haute de l'estomac, à proximité de l'œsophage.
- **Alimentation riche en sel** : Une consommation excessive de sel, souvent liée à une alimentation riche en aliments salés, est associée à un risque d'accumulation de cancer de l'estomac. Les habitudes alimentaires jouent ainsi un rôle crucial dans la prévention.
- **Faible consommation de fruits et légumes** : Une alimentation régulière constituée de fruits et de légumes est reconnue pour exercer un effet protecteur contre les cancers

de l'estomac. Les nutriments et les composés présents dans ces aliments peuvent contribuer à réduire le risque de développer un cancer.

- **Antécédents familiaux** : L'hérédité peut jouer un rôle important dans le développement du cancer de l'estomac. Avoir un ou plusieurs parents proches ayant été touchés par cette maladie, surtout à un âge précoce, constitue un facteur de risque significatif. On estime qu'une prédisposition génétique est suspectée chez 10 à 30 % des individus atteints d'un cancer gastrique (15).

Outre ces facteurs, des éléments génétiques peuvent également contribuer à augmenter le risque de cancer de l'estomac. Parmi eux, le syndrome de Lynch/HNPCC et le cancer gastrique diffus héréditaire (CGDH) sont particulièrement notables.

La gestion du cancer de l'estomac nécessite une approche proactive, mettant l'accent sur la prévention, le dépistage précoce et une compréhension approfondie des facteurs de risque spécifiques à chaque individu. Les consultations d'oncogénétique peuvent jouer un rôle déterminant en évaluant le risque génétique et en proposant des stratégies de prise en charge adaptée. La sensibilisation à ces facteurs de risque et la promotion de modes de vie sains s'avèrent ainsi essentielles pour réduire l'incidence du cancer de l'estomac (14).



## II. Les traitements des cancers œsogastriques

---

### II.1. La chirurgie

Le traitement chirurgical curatif d'un cancer est une intervention médicale visant à éliminer de manière complète la tumeur maligne ainsi que les ganglions lymphatiques locorégionaux. Cela est généralement réalisé à un stade précoce de la maladie, lorsque la tumeur n'a pas encore eu l'occasion de se propager sous forme de métastases vers d'autres parties du corps. L'objectif principal de cette intervention est d'éradiquer complètement la maladie et de fournir au patient les meilleures chances de guérison (19).

Pour qu'une résection chirurgicale soit considérée comme complète et efficace, il est essentiel que l'ensemble de la masse tumorale soit soigneusement excisée, et que les marges de tissu environnant soient exemptes de cellules cancéreuses. Cela garantit que toutes les cellules malignes ont été éliminées : le risque de récurrence locale diminue (18).

Cependant, il existe des situations particulières dans lesquelles la chirurgie peut être envisagée même si une guérison complète n'est pas immédiatement réalisable. Par exemple, dans certains types de cancers très spécifiques, une intervention chirurgicale peut être effectuée pour réduire la taille de la tumeur, cette procédure est connue sous le nom de "débulking" qui signifie réduction. Cette réduction de la masse tumorale peut rendre la tumeur plus sensible aux traitements complémentaires tels que la chimiothérapie et la radiothérapie, ce qui peut ensuite conduire à une meilleure réponse thérapeutique (18).

De plus, la chirurgie peut être recommandée dans le cas où une seule métastase est détectée dans des organes distants tels que le foie, les poumons ou le cerveau. Dans ces situations, l'ablation chirurgicale de la métastase unique peut être réalisée pour contrôler la propagation du cancer dans ces sites métastatiques spécifiques (18).

### **Les critères de non-opérabilité**

#### **Critères de Non-Opérabilité relative :**

Dans le cadre de la prise en charge chirurgicale des patients atteints de cancer, il existe des critères de non-opérabilité relative qui sont des indications spécifiques nécessitant une évaluation minutieuse avant de procéder à une intervention chirurgicale. L'âge n'est plus

considéré comme une contre-indication à la chirurgie, mais la présence de comorbidités médicales peut limiter la faisabilité de l'intervention. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter un risque accru de complications médicales, en particulier les problèmes cardiovasculaires et pulmonaires. Lorsque le score G8 (Tableau 1), qui est un outil d'évaluation de la fragilité, est inférieur à 14/17, il est recommandé de solliciter l'avis d'un oncogériatre pour évaluer la pertinence de la chirurgie.

Tableau 1 :Les items du questionnaire G8 (20)

Questionnaire G8	Si score ≤ 14 réalisation d'une évaluation gériatrique
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	- 0 anorexie sévère - 1 anorexie modérée - 2 pas d'anorexie
Perte récente de poids (< 3 mois)	- 0 Perte de poids > 3 kg - 1 Ne sait pas - 2 Perte de poids entre 1 et 3 kg - 3 Pas de perte de poids
Motricité	- 0 Du lit au fauteuil - 1 Autonome à l'intérieur - 2 Sort du domicile
Problèmes neuropsychologiques	- 0 Démence ou dépression sévère - 1 Démence ou dépression modérée - 2 Pas de problème psychologique
Indice de masse corporelle (IMC)	- 0 IMC < 19 - 1 19 ≤ IMC ≤ 21 - 2 21 ≤ IMC < 23 - 3 IMC ≥ 23
Prend plus de 3 médicaments	- 0 Oui - 1 Non
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	- 0 Moins bonne - 0.5 Ne sait pas - 1 Aussi bonne - 2 Meilleure
Age	- 0 > 85 ans - 1 80 – 85 ans - 2 < 80 ans

L'état général du patient, évalué selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Figure 9), peut également influencer la décision chirurgicale, notamment en cas d'indice OMS de niveau 2. Une perte de poids significative, dépassant 15 % et qui persiste malgré une prise en charge nutritionnelle, peut également être considérée comme une contre-indication relative. De plus, certaines affections telles que l'artériopathie oblitérante sévère des membres inférieurs non traitée et la cirrhose sans antécédent de décompensation ni hypertension portale, peuvent accroître le risque de complications médicales et chirurgicales postopératoires (18).

Indice de performance de l'OMS : autonomie et état physique
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 0 = activité normale sans restriction</li> <li>- 1 = restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger</li> <li>- 2 = ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps</li> <li>- 3 = capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.</li> <li>- 4 = complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.</li> <li>- 5 = décès</li> </ul>

Figure 8 : Les critères de l'OMS de niveau 2 (20)

### **Critères de Non-Opérabilité absolue :**

Par ailleurs, les critères de non-opérabilité absolue sont des conditions strictes dans lesquelles une intervention chirurgicale est catégoriquement inappropriée et dangereuse. Ces critères sont caractérisés par leur sévérité et leur impact majeur sur le pronostic postopératoire. Parmi ces critères, on peut citer l'insuffisance respiratoire sévère, définie par un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) inférieur à 1 litre, qui rend la chirurgie non réalisable. La présence de cirrhose hépatique décompensée ou associée à une hypertension portale, d'une insuffisance rénale chronique avec une créatininémie supérieure à 1,25 fois la normale, ainsi que d'un infarctus du myocarde survenu au cours des 6 mois précédents ou d'une cardiopathie en évolution, sont également considérés comme des contre-indications absolues à la chirurgie. De plus, un état général selon l'OMS (Figure 9) de niveau supérieur à 2 et une perte de poids dépassant 20 %, non améliorée malgré une prise en charge nutritionnelle, sont des critères stricts qui excluent la chirurgie en raison du risque élevé de complications et de décès postopératoires (18).

## **II.2. La Radiothérapie**

La radiothérapie est un traitement essentiel dans la lutte contre le cancer, et elle est largement utilisée pour traiter plus de la moitié des patients atteints de cette maladie à divers stades de leur parcours de soins. Son objectif principal est de cibler et de détruire les cellules cancéreuses en utilisant des rayonnements, communément appelés rayons ou

radiations, pour entraver leur capacité à se multiplier. Toutefois, la particularité de la radiothérapie réside dans son effort constant pour préserver autant que possible les tissus sains et les organes environnants tout en éradiquant les cellules cancéreuses (21).

Les rayonnements endommagent principalement l'ADN des cellules, la structure qui sert de carte d'identité cellulaire. Présent dans le noyau de chaque cellule du corps, l'ADN subit des dommages qui entravent la capacité des cellules à se reproduire, les conduisant finalement à la mort. Ce processus de destruction n'est pas instantané ; il survit lors des cycles de division cellulaire (19).

Il existe deux principales modalités de radiothérapie : la radiothérapie externe et la curiethérapie. Dans la radiothérapie externe, des rayons sont émis depuis une machine située à proximité du patient. Ces rayons traversent la peau pour atteindre la tumeur à l'intérieur du corps. En revanche, la curiethérapie consiste à implanter directement des sources radioactives à l'intérieur du corps du patient, en les plaçant près de la zone à traiter. Une troisième approche, la radiothérapie métabolique, implique l'administration de substances radioactives par voie orale (boisson ou capsule) ou par injection intraveineuse. Ces substances ont la capacité de se fixer de manière préférentielle sur les cellules cancéreuses, ce qui les rend particulièrement efficaces pour les détruire (19).

L'indication d'une radiothérapie dépend de divers facteurs, notamment le type de cancer, son stade, sa localisation et les caractéristiques individuelles du patient. Le choix de cette modalité thérapeutique est soigneusement évalué par une équipe multidisciplinaire de professionnels de santé, qui prend en compte les informations cliniques et les diagnostics spécifiques à chaque cas pour élaborer un plan de traitement personnalisé visant à maximiser les chances de guérison, tout en minimisant les effets secondaires et en préservant la qualité de vie du patient (19).

### **II.3. La chimiothérapie**

La chimiothérapie est un traitement essentiel dans la lutte contre le cancer, apparue depuis 1940. Elle repose sur l'utilisation de médicaments conçus pour éliminer les cellules cancéreuses, quel que soit leur emplacement dans le corps, y compris celles qui n'ont pas été détectées par les examens d'imagerie. La chimiothérapie peut agir de deux manières principales : en détruisant directement les cellules cancéreuses ou en entravant leur capacité à se multiplier. Cependant, il est important de noter que la chimiothérapie agit de manière

systémique, affectant l'ensemble du corps, et c'est pourquoi elle est également appelée traitement systémique (22).

Le choix des médicaments de chimiothérapie est soigneusement adapté à chaque situation, car chaque cancer est unique et nécessite un traitement spécifique. Les médecins envisagent généralement la chimiothérapie dans trois contextes principaux : avant une chirurgie, après une chirurgie complète de la tumeur pour réduire les risques de récurrence, et pour traiter des métastases, c'est-à-dire lorsque les cellules cancéreuses se sont propagées à d'autres parties du corps. Parfois, la chimiothérapie est utilisée en tant que traitement exclusif, mais elle peut également être associée à la radiothérapie, ce qui est alors appelé radio-chimiothérapie (20).

Lorsque la chimiothérapie est administrée après une chirurgie complète, on parle de chimiothérapie adjuvante. Son objectif principal est de réduire les risques d'apparition de métastases en détruisant le maximum de cellules cancéreuses potentiellement restantes dans le corps, qu'elles soient visibles ou non. La décision de proposer une chimiothérapie adjuvante dépend de facteurs tels que la taille de la tumeur, la présence de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques, le type de cellules cancéreuses, l'envahissement des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, ainsi que des caractéristiques individuelles du patient, comme son âge et son état général de santé (20).

Les protocoles de chimiothérapie dans les cancers œsogastriques : (Tableau 2)

Tableau 2 : Les protocoles de chimiothérapie indiqués dans les cancers œsogastriques(9){Citation}

Protocole de Chimiothérapie	Composants Principaux
<b>Cancers de l'Œsophage</b>	
FOLFOX	Oxaliplatine, Acide folinique, 5FU
FOLFIRI	Irinotécan, Acide folinique, 5FU
FLOT	Oxaliplatine, Docétaxel, 5FU
5FU-Cisplatine	5FU, cisplatine
Cisplatine-Paclitaxel	Cisplatine, Paclitaxel
<b>Cancers de l'Estomac</b>	
LV5FU2 Simplifié	Acide folinique, 5FU
5FU-Cisplatine	5FU, cisplatine
XELOX	Capécitabine, Oxaliplatine
DCF	Docétaxel, Cisplatine, 5FU
Docétaxel, Oxaliplatine, Capécit	Docétaxel, Oxaliplatine, Capécitabine
Docétaxel, Oxaliplatine, 5FU	Docétaxel, Oxaliplatine, 5FU
Docétaxel, Oxaliplatine, 5FU	Docétaxel, Oxaliplatine, 5FU (schéma FLOT)
Paclitaxel	Paclitaxel
FOLFIRI	Irinotécan, Acide folinique, 5FU
Trifluridine/Tipiracil	Trifluridine/Tipiracil

#### II.4. L'immunothérapie

Au cours des dernières décennies, l'immunothérapie a émergé comme une percée majeure dans le traitement du cancer. Elle repose sur le principe des mécanismes d'échappement tumorale au contrôle du système immunitaire, notamment de la réponse lymphocytaire T. Cette avancée a donné naissance aux "inhibiteurs de checkpoints immunitaires" (ICI) tels que le nivolumab (anti-PD-1) et l'ipilimumab (anti-CTLA-4), qui ont révolutionné l'oncologie. (23)

Le système immunitaire joue un rôle crucial dans la régulation de la croissance tumorale, impliquant divers acteurs. Après la reconnaissance du complexe CMH-peptide par le récepteur du lymphocyte T, la réponse immunitaire est modulée par des signaux de co-stimulation, à la fois activateurs et inhibiteurs. L'équilibre entre ces signaux détermine si le lymphocyte T sera

activé pour détruire la cellule cancéreuse ou si une tolérance immunitaire sera induite, permettant à la tumeur de persister. Les cellules tumorales utilisent les checkpoints inhibiteurs pour échapper au système immunitaire (24).

Les ICI, dirigés contre les molécules de co-stimulation inhibitrices comme PD-1 et CTLA-4, ont été développés pour rétablir une réponse immunitaire anti-tumorale efficace. Cependant, leur efficacité varie en fonction du type de cancer et de la présence de biomarqueurs spécifiques (22).

Dans le contexte des cancers œsogastriques, longtemps en quête d'innovations thérapeutiques, l'immunothérapie a récemment ouvert de nouvelles perspectives. Plusieurs médicaments immuno-thérapeutiques ont reçu une autorisation de mise sur le marché européen et un accès précoce en France, en particulier pour les cancers œsogastriques. Cependant, il est essentiel de se baser sur des analyses de sous-groupes pour affiner les indications de l'immunothérapie et mieux cibler les patients bénéficiaires (22).

Ces indications reposent souvent sur l'évaluation de biomarqueurs tumoraux, tels que le statut dMMR/MSI, HER2, et l'expression de PD-L1. Les scores CPS (Combined Positive Score) et TPS (Tumor Proportion Score) (Figure 10) sont utilisés pour évaluer l'expression de PD-L1, influençant ainsi la réponse à l'immunothérapie chez les patients atteints de cancers œsogastriques. Les biopsies endoscopiques jouent un rôle crucial en permettant à la fois le diagnostic histologique et l'analyse de ces biomarqueurs (22).

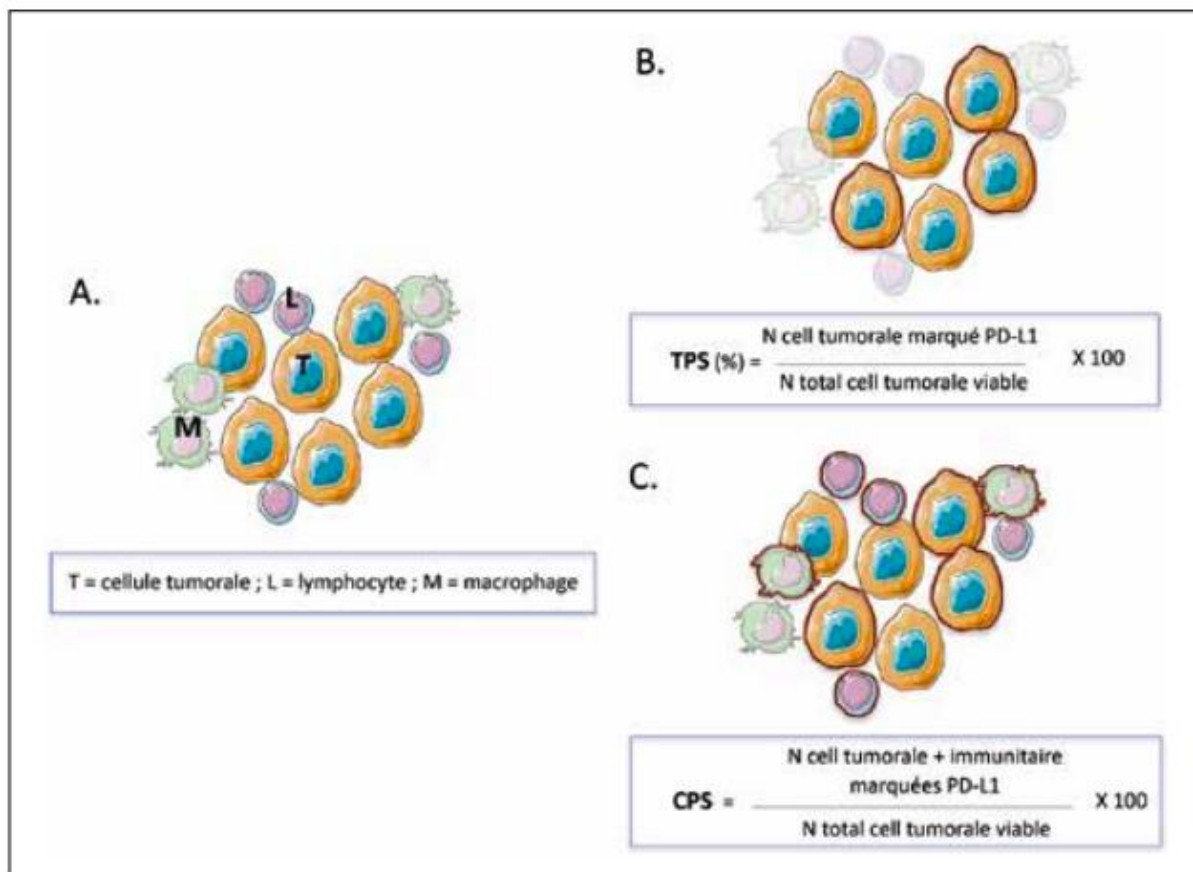


Figure 9 : Calcul des scores CPS et TPS permettant l'évaluation de l'expression des cellules porteuses du marqueur PD-L1(25)

## II.5. Effets secondaires

### II.5.1. Les effets indésirables de la chimiothérapie

La chimiothérapie a pour objectif de cibler les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps, soit en les éliminant directement, soit en inhibant leur multiplication. Une gamme variée de médicaments de chimiothérapie est disponible, chacun étant choisi en fonction des spécificités de chaque situation. Chaque type de cancer est unique, nécessitant ainsi une approche thérapeutique adaptée. Souvent, les médicaments de chimiothérapie sont utilisés en combinaison, optimisant ainsi leurs effets. De plus, il est courant de les administrer conjointement avec d'autres traitements médicaux prescrits pour des conditions médicales distinctes (22).

Les effets indésirables de la chimiothérapie sont variables en fonction des médicaments utilisés, des dosages administrés et de la réaction individuelle de chaque patient (chacun peut



répondre différemment aux traitements). De plus, ces effets peuvent différer d'une session de chimiothérapie à une autre, et ne sont pas nécessairement constants (20).

Il est important de noter que la présence ou l'absence d'effets secondaires ne témoigne pas de l'efficacité du traitement en soi. Ne pas ressentir d'effets secondaires ne diminue pas l'efficacité du traitement, et vice versa.

Pour atténuer certains effets indésirables, des approches préventives ou des conseils pratiques peuvent être adoptés. Cependant, si les effets secondaires deviennent excessifs ou si la tolérance aux médicaments est difficile, des ajustements thérapeutiques peuvent être envisagés. (20)

En ce qui concerne les effets secondaires à plus long terme, il est possible de rencontrer :

### **Les nausées et les vomissements :**

Ces réactions corporelles souvent perturbantes ont une dynamique temporelle bien définie. En effet, les nausées ont tendance à se manifester de manière prédominante en début de soirée ou dans les jours suivant la perfusion médicamenteuse. Toutefois, il est rassurant de constater que leur durée de persistance reste en général limitée, ne dépassant que rarement la fenêtre temporelle des 72 heures après l'administration du traitement (22).

Un aspect intéressant à considérer est que les nausées ne sont pas nécessairement accompagnées de vomissements, soulignant ainsi une diversité de réponses physiologiques à ces traitements. Par ailleurs, une composante psychologique mérite également notre attention : les nausées anticipatoires. Celles-ci peuvent se manifester de manière précoce, même avant l'initiation de la perfusion, dès l'entrée du patient à l'hôpital. Cette prévalence précoce est attribuée à l'anxiété engendrée par le traitement. Heureusement, des stratégies médicamenteuses ainsi que des techniques de relaxation se profilent comme des pistes prometteuses pour atténuer ces manifestations anticipatoires et favoriser une meilleure tolérance aux traitements (20).

### **Diarrhées**

Un aspect à prendre en considération dans le contexte des traitements chimiothérapeutiques est la potentialité de survenue de manifestations diarrhéiques (20).

### **Impact hématologique des traitements chimiothérapeutiques :**

Les effets secondaires des médicaments de chimiothérapie sur le sang et la moelle osseuse sont d'une importance significative à explorer. Ces traitements peuvent donner lieu à des phénomènes majeurs :

- Une réduction du nombre de globules blancs, appelée leucopénie, mettant en évidence une diminution spécifique des polynucléaires neutrophiles, conduisant à une neutropénie, ainsi qu'une diminution des lymphocytes, se traduisant par une lymphopénie. Cette diminution entraîne un risque accru d'infections, étant donné que les mécanismes de défense du corps sont compromis (20).
- Une diminution des globules rouges et du taux d'hémoglobine, donnant lieu à une anémie. Les manifestations de cette anémie se traduisent principalement par une pâleur cutanée et une fatigue persistante qui ne diminue pas avec le repos (20).
- Une baisse du nombre de plaquettes sanguines, induisant une thrombopénie. Les plaquettes jouent un rôle vital dans la coagulation sanguine. Une diminution de leur nombre accroît le risque d'hématomes et de saignements (20).
- Une diminution simultanée significative des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes conduit à un état d'aplasie (20).

Afin de surveiller les taux de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes, des analyses sanguines sont effectuées avant chaque séance de chimiothérapie. Si ces taux chutent en dessous d'une limite prédéfinie, la séance de traitement peut être reportée.

Dans certaines situations, il peut être nécessaire de prescrire des facteurs de croissance lorsque la diminution des globules blancs ou des globules rouges est excessive. Dans de rares cas, une transfusion de globules rouges ou de plaquettes peut être envisagée pour atténuer les conséquences de ces baisses sanguines (20).

### **Lésions de la bouche**

Certains médicaments de chimiothérapie (5FU par exemple) peuvent entraîner des lésions à l'intérieur de la bouche et le long du tube digestif (aphtes, rougeurs, douleurs, brûlures). On parle de mucite (inflammation d'une muqueuse) ou encore de stomatite (mucite de la bouche) (20).

### **Altérations buccales induites par la chimiothérapie :**

Au sein du panorama des effets indésirables suscités par certains agents chimiothérapeutiques, notamment le 5-fluorouracile (5FU), s'inscrit l'émergence de lésions survenant au sein de la cavité buccale et le long du tractus digestif. Ces altérations, telles que les aphtes, les rougeurs, les douleurs et les sensations de brûlure, contribuent à l'instauration de perturbations. Ces perturbations sont communément identifiées comme de la mucite, caractérisée par une inflammation au niveau des muqueuses, et plus spécifiquement nommées stomatites lorsqu'elles touchent la muqueuse buccale (20).

L'exposition à des médicaments de chimiothérapie, dont le 5FU à un impact négatif sur les tissus buccaux et digestifs. L'incidence de ces lésions, également connue sous le terme de mucite, met en exergue une dimension cruciale de la gestion des effets secondaires liés aux thérapies antinéoplasiques (20).

L'analyse approfondie de ces altérations apporte une contribution substantielle à la compréhension des interactions pharmacodynamiques des médicaments de chimiothérapie avec les tissus muqueux. Cette investigation thématique met en évidence une lumière précieuse sur les mécanismes sous-jacents à ces réactions et ouvre la voie à des stratégies d'atténuation efficaces et adaptées (20).

### **Modifications de la sensation gustative et réductions de l'appétit induites par la chimiothérapie :**

L'investigation des répercussions des traitements de chimiothérapie révèle un aspect crucial lié aux altérations sensorielles et gustatives qui surviennent fréquemment. Il est de fait observé que des modifications, voire une perte totale, de la perception gustative peuvent se manifester au cours de la chimiothérapie, ce qui peut potentiellement conduire à une diminution de l'appétit. Cette réponse particulièrement notable est observée notamment avec des agents tels que le cisplatine. Cette altération sensorielle du goût est considérée comme un effet secondaire majeur de certains agents chimiothérapeutiques, mettant ainsi en lumière la complexité des interactions médicamenteuses avec les systèmes sensoriels (20).

Spécifiquement dans le cas du cisplatine, il est possible de noter que cette altération de la perception gustative tend à être temporaire, s'atténuant progressivement après la fin du traitement. Cependant, pendant la durée du traitement, il est inévitable de faire face à cette expérience sensorielle modifiée. Néanmoins, des stratégies peuvent être mises en place pour atténuer ce désagrément. L'amélioration de la présentation des repas émerge comme une

tactique pertinente pour contrer partiellement cette altération gustative. En optimisant visuellement et esthétiquement les plats, il est envisageable de faciliter la consommation d'aliments qui, en raison de leur absence de saveur ou de la modification de leur goût, pourraient autrement être évités (20).

## **II.5.2. Les effets indésirables de l'immunothérapie**

L'immunothérapie, et plus spécifiquement l'utilisation d'inhibiteurs de points de contrôle, a révolutionné le traitement du cancer en exploitant le potentiel du système immunitaire du patient pour cibler les cellules cancéreuses. Cependant, une compréhension approfondie des effets secondaires associés à cette forme de traitement est essentielle pour maximiser son efficacité tout en minimisant les risques pour la santé du patient.

Les effets secondaires liés à l'immunité, couramment désignés sous le terme d'effets indésirables liés à l'immunité (irAE), sont d'une grande variabilité. Ils ont la particularité de pouvoir affecter pratiquement tous les organes et tissus du corps, mais avec une fréquence d'atteinte variable. L'analyse des irAE met en lumière plusieurs catégories de symptômes à surveiller attentivement dans le cadre de l'immunothérapie (23).

### **Symptômes généraux**

Parmi les effets secondaires les plus courants de l'immunothérapie, on retrouve régulièrement la fatigue. Cette fatigue, bien qu'étant fréquente, demeure mal comprise sur le plan étiologique. Il est crucial de ne pas sous-estimer cette symptomatologie et de l'associer à d'autres troubles endocriniens tels que les dysfonctionnements thyroïdiens ou hypophysaires (23).

### **Manifestations cutanées**

Les **manifestations cutanées** représentent également un groupe d'effets secondaires à surveiller. Parmi eux, on compte des rougeurs diffuses et des démangeaisons cutanées. Ces symptômes peuvent évoluer rapidement et doivent être détectés précocement (23).

### **Troubles gastro-intestinaux**

Les troubles gastro-intestinaux, tels que la diarrhée, méritent une attention particulière. La diarrhée, surtout si elle contient du sang ou du mucus, ou si elle s'accompagne de douleurs abdominales intenses, doit être surveillée de près. Les patients doivent signaler tout changement dans leurs habitudes intestinales (23).

## **La diarrhée**

La diarrhée est l'un des effets secondaires courants associés aux traitements par inhibiteurs de points de contrôle. Les médecins utilisent également une classification en plusieurs degrés pour évaluer la gravité de la diarrhée et déterminer la meilleure approche de traitement. Voici comment cette classification fonctionne, en utilisant des exemples de critères spécifiques pour chacun d'entre eux (26).

**1er degré (léger) :** À ce stade, la diarrhée est considérée légère. Le patient peut présenter une émission de moins de trois selles liquides par jour de plus qu'avant le début du traitement, tout en se sentant bien dans l'ensemble.

**2e degré (modéré) :** La diarrhée atteint un niveau de gravité modéré. Les critères de cette catégorie incluent une émission de quatre à six selles liquides par jour de plus qu'avant le début du traitement. En outre, le patient peut éprouver des douleurs abdominales, avoir du sang dans ses selles, des nausées ou des symptômes nocturnes.

**3e/4e degrés (grave/très grave) :** À ce stade, la diarrhée est considérée grave à très grave. Elle se caractérise par une émission de plus de six selles liquides par jour de plus qu'avant le début du traitement. De plus, les symptômes peuvent survenir dans l'heure qui suit les repas. Cette classification s'applique également aux patients qui, même s'ils présentent une fréquence de selles correspondant au 1er ou au 2e degré, affichent également d'autres symptômes tels que la déshydratation, la fièvre ou un rythme cardiaque accéléré (23).

## **Dysfonctionnements endocriniens**

Les dysfonctionnements endocriniens constituent un groupe d'effets secondaires à ne pas négliger. L'apparition de fatigue excessive, de perte de poids inexplicquée, de nausées, de vomissements, de soif excessive, d'appétit démesuré, d'une miction excessive et fréquente est significative. Ces symptômes peuvent être révélateurs de troubles hormonaux sous-jacents (23).

## **Problèmes respiratoires**

Les problèmes respiratoires sont également dignes d'une surveillance attentive. L'essoufflement et la toux anormale doivent être signalés à l'équipe médicale. Ces symptômes pourraient être le reflet d'une réaction immunitaire excessive au niveau des poumons (23).

## **Symptômes moins fréquents**

Enfin, certains symptômes moins fréquents méritent d'être soulignés. Ils incluent des maux de tête, une confusion, une faiblesse musculaire, un engourdissement, des articulations douloureuses ou enflées, une fièvre inexplicquée, une susceptibilité accrue aux hématomes et une perte de vision. Bien qu'ils soient moins courants, leur identification et leur signalement sont essentiels pour une gestion appropriée des irAE.

Un aspect important à noter est que les effets secondaires de l'immunothérapie peuvent survenir à tout moment au cours du traitement, voire après son achèvement. Il est donc crucial que les patients et les professionnels de santé demeurent vigilants tout au long du processus. Une analyse approfondie des irAE contribue à une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à ces effets secondaires, ouvrant ainsi la voie à des approches de traitement plus précises et à une amélioration continue de la prise en charge des patients sous immunothérapie (26).

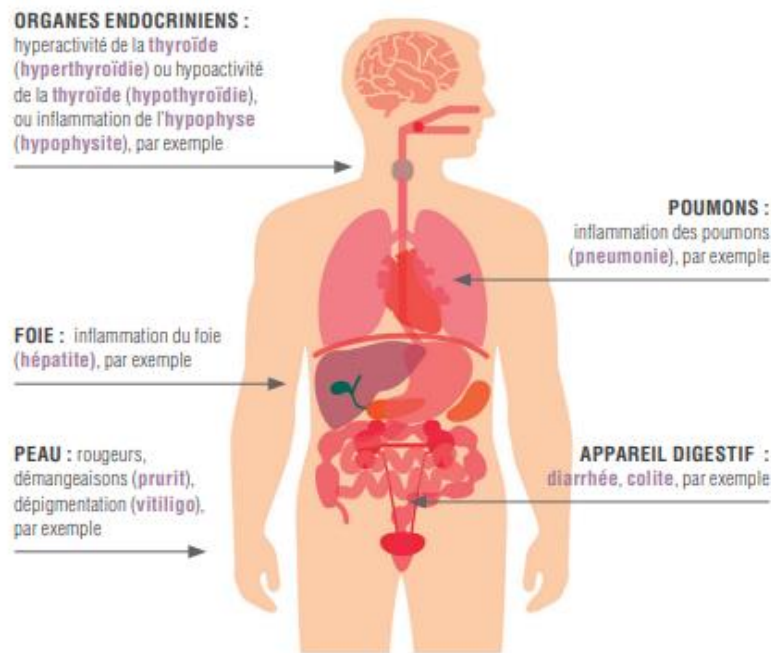


Figure 10 : Les effets secondaires du traitement par inhibiteurs de points de contrôle touchent le plus souvent la peau, le côlon, les organes endocriniens (24).

Lorsqu'il s'agit de la chronologie des effets secondaires liés à l'immunothérapie, il est important de noter que leur apparition peut varier en fonction de plusieurs facteurs. En général, ces effets indésirables se manifestent relativement rapidement, se produisant principalement dans les quelques semaines à trois mois qui suivent le début du traitement. Toutefois, il existe des cas où les premiers symptômes indiquant des effets secondaires ont été observés en quelques jours seulement après le début du traitement. Plus intrigant encore, il est possible que ces effets secondaires se développent jusqu'à un an après la fin du traitement initial (27).

Cette variabilité temporelle dans l'apparition des effets secondaires semble refléter l'évolution complexe de la réponse immunitaire du corps contre le cancer. L'action des inhibiteurs de points de contrôle vise à renforcer cette réponse immunitaire pour qu'elle puisse mieux cibler et éliminer les cellules cancéreuses. Cependant, dans certains cas, cette réponse peut être suractivée, conduisant à ce que l'on appelle l'auto-immunité. En d'autres termes, le système immunitaire peut parfois cibler à tort les tissus sains de l'organisme, provoquant ainsi les effets secondaires observés.

Cette complexité temporelle et immunologique souligne l'importance d'une surveillance continue des patients sous immunothérapie, non seulement pendant le traitement actif, mais également après sa conclusion. Cette vigilance permet d'identifier et de traiter rapidement tout

symptôme inquiétant, offrant ainsi aux patients la meilleure prise en charge possible tout au long de leur parcours thérapeutique (24).

#### Les effets secondaires liés à l'immunothérapie

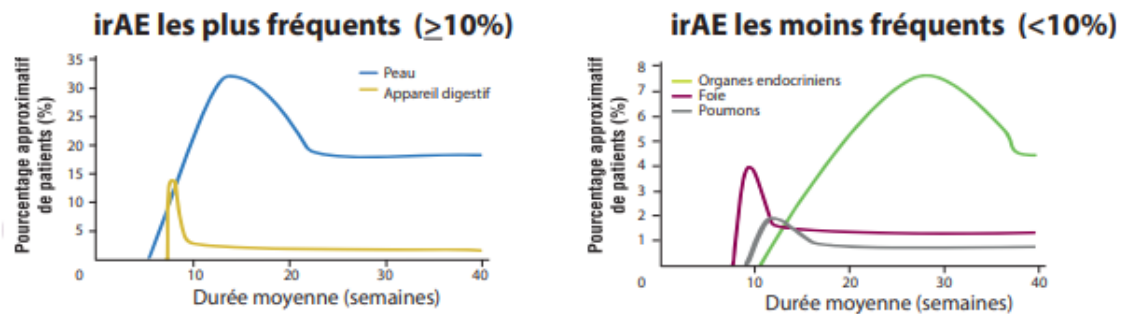


Figure 11 : Délai d'apparition des effets indésirables de l'immunothérapie (23)

Lorsqu'on examine les effets secondaires des deux principaux types d'immunothérapie, à savoir les inhibiteurs de points de contrôle anti-CTLA-4 et anti-PD-1, il est possible de mettre en évidence certaines tendances significatives. Globalement, il est important de noter que ces effets secondaires varient en fréquence en fonction du type de médicament administré.

Pour les deux classes de médicaments, les symptômes cutanés sont parmi les effets secondaires les plus fréquemment observés. Ces symptômes peuvent se manifester sous la forme de rougeurs cutanées diffuses ou de démangeaisons.

Cependant, une distinction notable apparaît lorsque l'on considère les effets secondaires gastro-intestinaux. Il semble que ces effets surviennent plus fréquemment chez les patients traités avec des inhibiteurs de points de contrôle anti-CTLA-4. Ces symptômes peuvent inclure la diarrhée, en particulier si elle contient du sang ou du mucus, ainsi que des douleurs abdominales intenses.

À l'inverse, les symptômes liés aux poumons ou à la thyroïde semblent se manifester plus fréquemment chez les patients traités avec des inhibiteurs de points de contrôle anti-PD-1. Ces symptômes peuvent comprendre l'essoufflement, la toux et d'autres problèmes respiratoires, ainsi que des troubles thyroïdiens tels que des modifications de la fonction thyroïdienne.

En ce qui concerne les effets secondaires liés au foie, ils se produisent avec une fréquence relativement similaire pour les deux types de médicaments, anti-CTLA-4 et anti-PD-1.



Il est à noter que si un patient est traité avec une combinaison d'anti-CTLA-4 et d'anti-PD-1, les probabilités de présenter un ou plusieurs effets secondaires peuvent être plus élevées en raison de l'interaction potentielle entre ces deux types de médicaments (24).

Tableau 3 : Le pourcentage d'apparition des effets indésirables anti-CTLA-4 et les anti PD-L1(23)

ORGANE(S) TOUCHÉ(S)	ANTI-CTLA-4	ANTI-PD-1/PD-L1
Peau		
Rougeurs	24 %	15 %
Démangeaisons	25 %–35 %	13 %–20 %
<b>Appareil digestif</b>		
<b>Diarrhée</b>	27 %–54 %	Très faible
<b>Colite</b>	8 %–22 %	
Poumons		
Toux/essoufflement	Très faible	20 %–40 %
<b>Pneumonie</b>		2 %–4 %
Foie	5 %–10 %	5 %–10 %
Organes <b>endocriniens</b>		
Effets sur la <b>thyroïde</b>	1 %–5 %	5 %–10 %
<b>Hypophysite</b>	1 %	Très rarement

Les médecins ont mis en place un système de classification pour évaluer la gravité des effets secondaires des traitements contre le cancer, y compris ceux liés aux inhibiteurs de points de contrôle. Cette échelle de classification comporte quatre niveaux, chacun reflétant la gravité croissante des effets secondaires. Voici comment ces niveaux sont définis, en utilisant des exemples d'effets secondaires fréquents associés au traitement par inhibiteurs de points de contrôle : (24)

**1er degré (léger)** : Les symptômes ou les effets secondaires sont considérés de gravité légère. Par exemple, en ce qui concerne les rougeurs cutanées, elles recouvrent moins de 10 % de la surface corporelle, qu'elles s'accompagnent ou non d'autres symptômes.

**2e degré (modéré) :** Les symptômes ou les effets secondaires atteignent un niveau de gravité modéré. Pour les rougeurs cutanées, cela signifie qu'elles couvrent entre 10 % et 30 % de la surface corporelle, qu'elles soient accompagnées ou non de symptômes supplémentaires, et qu'elles affectent ou non la capacité du patient à mener une vie normale.

**3e degré (grave) :** Les symptômes ou les effets secondaires sont considérés graves. En ce qui concerne les rougeurs cutanées, elles couvrent plus de 30 % de la surface corporelle, qu'elles s'accompagnent ou non d'autres symptômes, et elles ont un impact significatif sur la capacité du patient à prendre soin de lui-même.

**4e degré (très grave) :** Les symptômes ou les effets secondaires atteignent le niveau le plus élevé de gravité. Par exemple, pour les rougeurs cutanées, elles couvrent plus de 30 % de la surface corporelle et s'accompagnent d'infections ou d'autres complications graves nécessitant une hospitalisation en unité de soins intensifs.

### III. Le système immunitaire et son rôle dans les cancers

---

L'immunologie est un domaine en constante évolution. Sa dynamique est influencée par un flux incessant d'informations qui modifie rapidement notre compréhension du système immunitaire. Ce système, repose sur une immunité innée, principalement tissulaire. Ce système comprend des cellules résidentes ainsi que des cellules recrutées à partir de la circulation sanguine pour faire face à la plupart des agressions (28).

#### III.1. Fonction du système immunitaire

Le système immunitaire, un ensemble complexe de mécanismes biologiques, ne se réduit pas à une simple barrière contre les pathogènes, mais s'étend à des fonctions cruciales telles que l'homéostasie cellulaire et la surveillance tumorale. Cette sentinelle biologique se décline en deux entités majeures : l'immunité innée et adaptative, orchestrant une réponse immunologique sophistiquée.

L'immunité innée, caractérisée par des acteurs comme les Natural Killer, neutrophiles, macrophages et cellules dendritiques, fonctionne comme une première ligne de défense immédiate. Dotés de récepteurs tels que les Toll Like Receptor (TLR), ces effecteurs reconnaissent divers pathogènes avec une spécificité limitée. Contrairement à l'immunité adaptative, cette composante ne génère pas de mémoire immunologique et n'a pas d'empreinte mémorielle pour des réponses ultérieures.

L'immunité adaptative atteint une sophistication remarquable. Les lymphocytes B, artisans de la production d'anticorps, et les lymphocytes T, régulateurs et effecteurs, forment l'armature de cette réponse spécifique. Leur capacité de reconnaissance antigénique, basée sur un répertoire de récepteurs génétiquement diversifié, résulte d'un phénomène de réarrangement génique permettant une adaptabilité extrême face à une variété d'agents pathogènes (19).

La mémoire immunologique, élément clé de l'immunité adaptative, se forme après la première exposition à un agent pathogène. Cette caractéristique sous-tend le succès des vaccins, exploitant la réponse mémoire pour conférer une protection à long terme. Les lymphocytes T-CD4 et T-CD8 démontrent la diversité fonctionnelle de cette réponse adaptative, avec des rôles distincts dans l'activation des lymphocytes B et la cytotoxicité cellulaire (19).

L'interaction entre l'immunité innée et adaptative se manifeste par le rôle crucial des CPA. Après l'internalisation d'antigènes dans les tissus et les muqueuses, les CPA migrent vers les ganglions lymphatiques, présentent l'antigène, et activent les lymphocytes B et T. Cette coordination complexe reflète la subtilité du réseau immunologique dans la préservation de l'organisme (29).

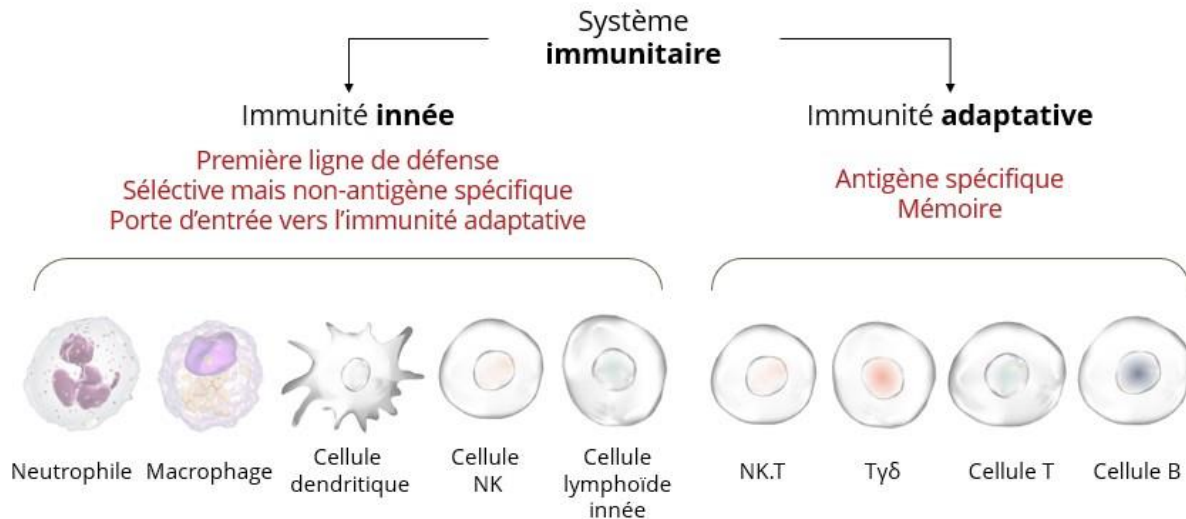


Figure 12 : Les cellules du système immunitaire (19)

Après avoir traité le système immunitaire et après la compréhension de son rôle dans le corps humain, dans la partie suivante nous allons nous intéresser à l'immunothérapie et à son impact dans le cadre des cancers.

## III.2. Généralités sur les anticorps

### III.2.1. Définitions

Un anticorps est une immunoglobuline qui a une spécificité pour un antigène. Les immunoglobulines sont des glycoprotéines qui se présentent sous forme solubles ou membranaires (23).

Lorsque ces immunoglobulines sont sécrétées par les plasmocytes en réponse à une stimulation du système immunitaire résultant de la reconnaissance d'un antigène, ces immunoglobulines adoptent une forme soluble. Ce processus est déclenché par une immunoglobuline membranaire présente sur les lymphocytes B, connue sous le nom de récepteur cellulaire des lymphocytes B. À l'inverse, les lymphocytes B sont à l'origine des plasmocytes, puisque le lymphocyte B se différencie en plasmocyte (30).

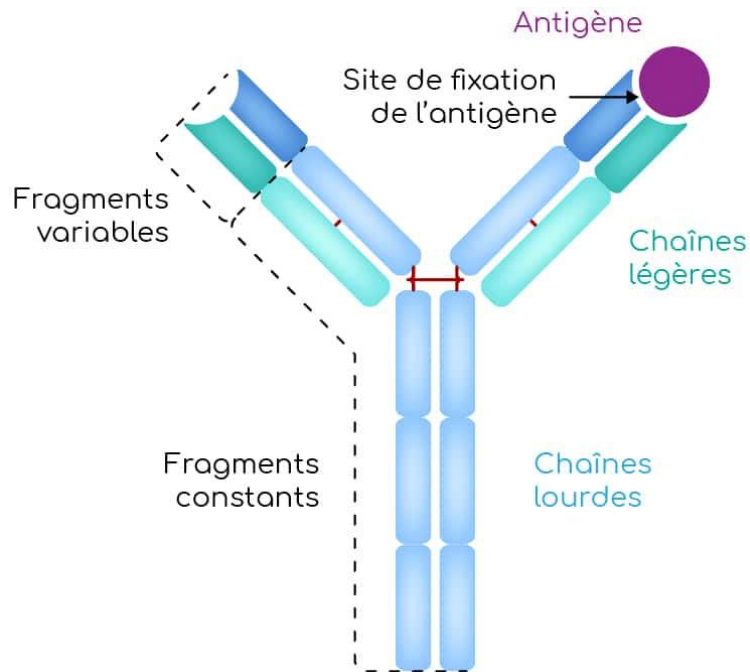


Figure 13 : Structure d'un anticorps(31)

La configuration de base se compose d'une paire de chaînes légères et d'une paire de chaînes lourdes, structurées en domaines de 110 acides aminés. Ces domaines forment les éléments constitutifs d'une immunoglobuline : deux chaînes peptidiques légères, représentées par les types  $\kappa$  ou  $\lambda$ , et deux chaînes lourdes, qui peuvent appartenir à l'un des cinq types différents, déterminant ainsi les cinq isotypes d'immunoglobulines : IgG ( $\gamma$ ), IgA ( $\alpha$ ), IgD ( $\delta$ ), IgE ( $\epsilon$ ) et IgM ( $\mu$ ) (ref structure iG ) (32).

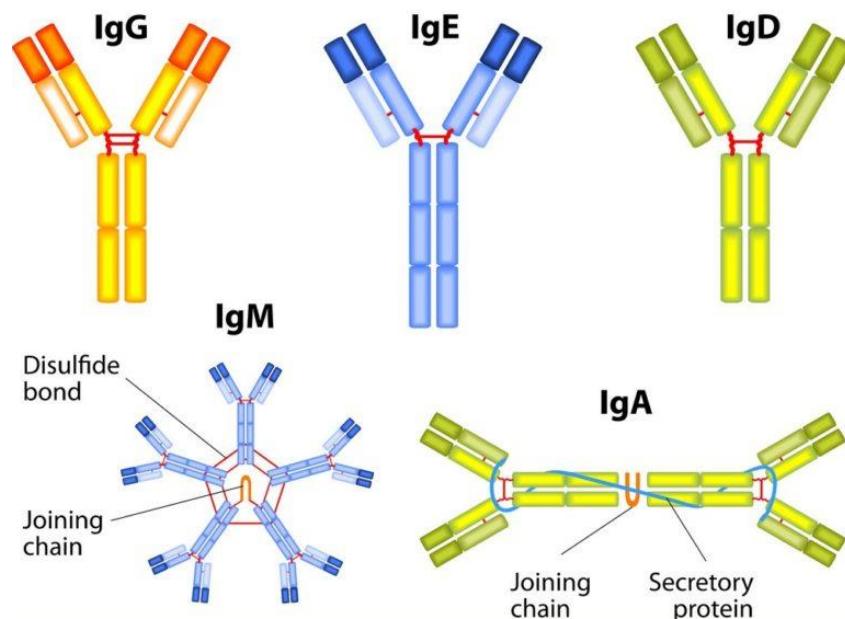


Figure 14 :Classes d'immunoglobulines(34)

Les anticorps existant dans leur état naturel dans le corps sont des anticorps non spécifiques, c'est-à-dire qu'ils présentent une réponse polyclonale, donc il est important de définir un anticorps polyclonal et de voir sa différence avec un anticorps monoclonal.

Un antigène est constitué d'une mosaïque d'épitopes, qui peuvent être reconnus par plusieurs BCR (B-Cell Receptor), récepteurs de lymphocytes B (un lymphocyte B possède un seul type de récepteur). Lors de l'expansion clonale résultant de la coopération cellulaire avec les lymphocytes T, plusieurs lymphocytes B reconnaissant chacun un épitope distinct de l'antigène va proliférer et se différencier en plasmocytes. La réponse est qualifiée de polyclonale car plusieurs anticorps différents sont dirigés contre l'antigène, chacun ciblant un épitope spécifique (35)(33).

La réponse est qualifiée de monoclonale lorsque l'activation ne concerne qu'un seul lymphocyte B, entraînant ainsi la production d'un seul type d'anticorps dirigé spécifiquement contre l'antigène en ciblant un épitope particulier. Les AcM utilisés à des fins thérapeutiques sont principalement de type IgG, caractérisés par une demi-vie prolongée et la capacité d'activer de multiples fonctions efficaces (36).

### **III.2.2. Aujourd'hui : les anticorps monoclonaux dans les cancers**

#### **III.2.3. Principe de production**

Les premiers anticorps monoclonaux développés étaient entièrement murins. Ils ont été produits par la technique des hybridomes, qui consiste à immortaliser un lymphocyte B en le fusionnant avec une cellule de myélome murin. Cette technique a été mise au point par Georges Köhler et César Milstein et leur a valu le prix Nobel en 1984 (33).

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps issus d'un même clone de lymphocytes B (LcB) dirigés contre un épitope spécifique (36)(37).

Les anticorps monoclonaux, ont révolutionné le domaine de la thérapie médicale grâce à leur capacité à cibler spécifiquement des molécules d'intérêt. Leur production repose sur un processus élaboré. Initialement, un antigène, haptène ou protéine cible, est injecté à un animal en laboratoire, généralement un lapin ou une souris. Cette injection vise à stimuler la réponse

immunitaire de l'animal, induisant la production d'anticorps spécifiques dirigés contre la molécule d'immunisation (38).

Cependant, le principal défi de la production d'AcM réside dans le fait que les plasmocytes sont des cellules matures qui ne sont pas capables de se diviser. Pour surmonter cette limitation, le processus de production implique la fusion des cellules plasmocytaires, spécifiquement réactives à l'antigène, avec des plasmocytes myélomateux immortels. Cette technique s'appelle l'hybridation cellulaire. Cette fusion, réalisée soit par PEG (Polyéthylène glycol), soit par électroporation, donne naissance à des cellules appelées hybridomes. Ces hybridomes possèdent la capacité de sécréter des anticorps spécifiques tout en se multipliant indéfiniment. Ils sont ensuite cultivés et sélectionnés au cours d'un processus en plusieurs étapes pour garantir la spécificité et une production optimale d'anticorps (30).

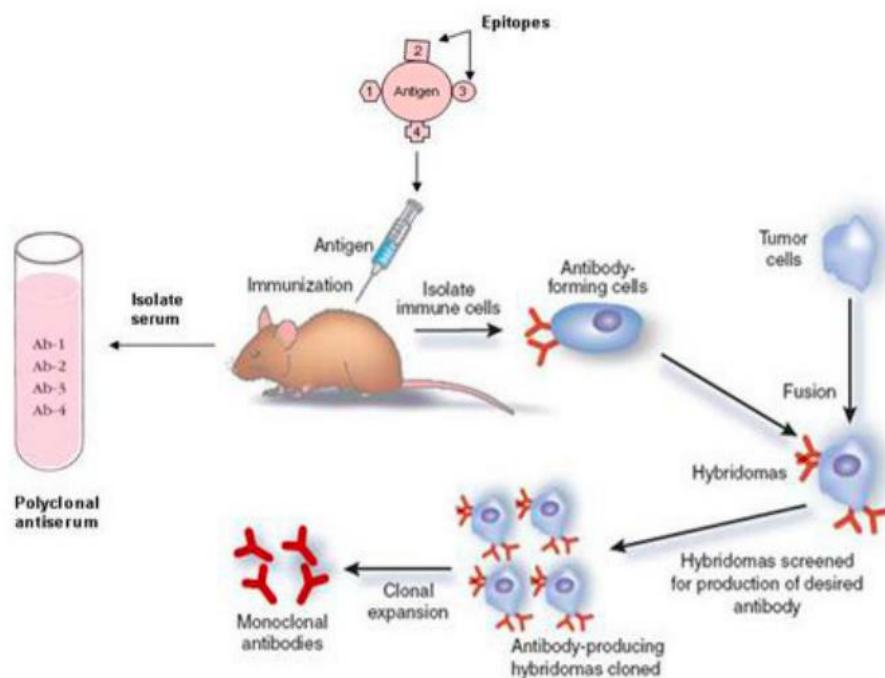


Figure 15 : Production des anticorps monoclonaux par la technique des hybridomes (39)

### III.2.4. Les différentes familles d'anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux se déclinent en plusieurs types, chacun ayant ses spécificités en termes de production, d'effets indésirables et d'efficacité.

**Anticorps murins (suffixe -omab) :** Ces anticorps sont entièrement d'origine murine et sont les plus anciens. Ils sont très immunogènes, ce qui signifie qu'ils peuvent provoquer une réaction immunitaire chez les patients, notamment une allo-immunisation contre les anticorps murins (40).

**Anticorps chimériques (suffixe -ximab) :** Les anticorps chimériques sont constitués à 60 % d'éléments humains et à 40 % d'éléments murins. Ils sont produits en greffant les parties constantes des chaînes lourdes et légères d'anticorps humains aux parties variables murines (32).

**Anticorps humanisés (suffixe -zumab) :** Les anticorps humanisés sont composés à 90 % d'éléments humains et à 10 % d'éléments murins. Ils sont obtenus en fusionnant des régions hypervariables murines avec des anticorps humains (32).

**Anticorps humains (suffixe -umab) :** Ces anticorps sont entièrement humains, minimisant ainsi le risque d'allo-immunisation chez les patients (32).

Le choix de l'anticorps dépend de l'action thérapeutique recherchée ainsi que de la cinétique souhaitée. Par exemple, les anticorps de type IgG1 sont privilégiés lorsque des activités cytotoxiques sont nécessaires, car ils ont la capacité de fixer le complément. Cependant, il convient de noter que les IgG3 sont rarement utilisés en raison de leur demi-vie nettement plus courte que les autres isotypes (32).

En outre, de nouvelles catégories d'anticorps monoclonaux ont récemment émergé en thérapeutique :

Les anticorps monoclonaux ont révolutionné le traitement de nombreuses affections et ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques grâce à leur spécificité et à leur diversité d'utilisation (32).



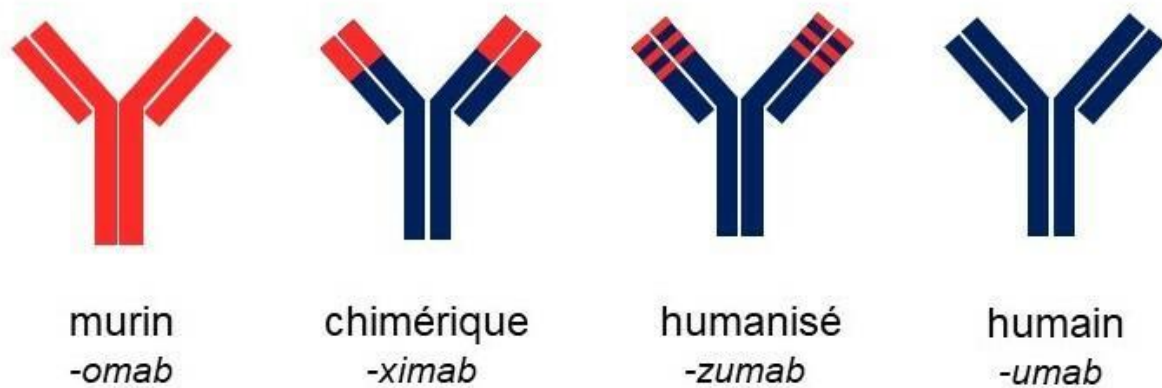


Figure 16 : Figure 1 Les 4 types des anticorps monoclonaux (41)

### III.3. Les mécanismes d'action des anticorps monoclonaux

Lorsqu'ils se lient à leur antigène cible, les AcM déclenchent des fonctions effectrices du système immunitaire. Ces fonctions dépendent de plusieurs facteurs, notamment la sous-

classe d'IgG utilisée, le degré d'humanisation de l'AcM, la structure de l'AcM, et la glycosylation de l'AcM.

Les cinq principales fonctions effectrices des AcM comprennent :

- La neutralisation ;
- La cytotoxicité dépendante du complément ;
- La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ;
- L'opsonisation et l'apoptose (42).

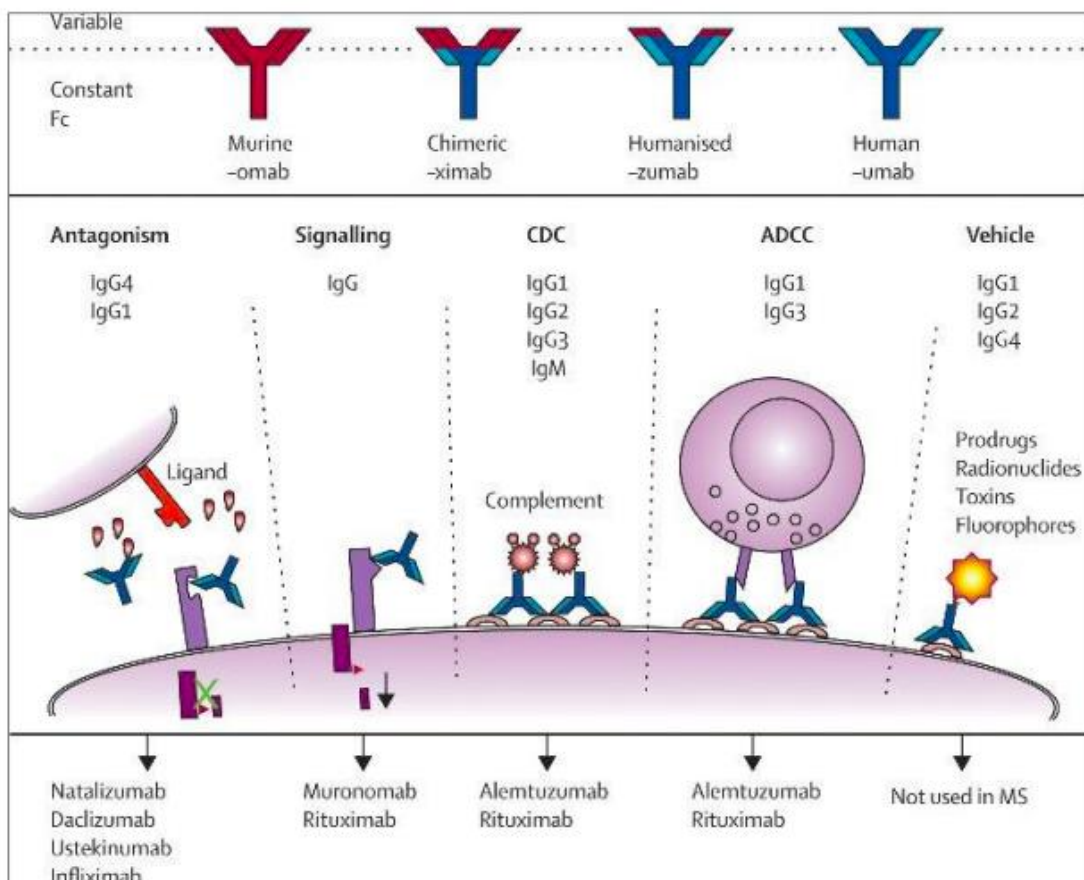


Figure 17 : Les stratégies utilisées via les AcM (42)

### III.3.1. La neutralisation

La neutralisation par les anticorps consiste à éliminer les éléments étrangers tels que les bactéries, les virus et les toxines. Les IgG agissent de manière globale dans tout le système, tandis que les IgA interviennent spécifiquement au niveau des muqueuses. Cette liaison entre

l'anticorps et l'antigène se produit par des liaisons faibles (Van der Waals, liaison hydrogène) qui bloquent les fonctions biologiques de l'antigène, facilitant ainsi son élimination (40).

### **III.3.2. L'activation du complément (CDC)**

Lorsqu'un anticorps se lie à un antigène, une partie de son fragment Fc est exposée. Cela permet la fixation de la molécule C1q du complément, déclenchant la voie classique pour détruire les éléments étrangers. Le système du complément, composé d'une vingtaine de protéines plasmatiques, s'active en cascade pour former le complexe d'attaque membranaire (CAM) (43).

### **III.3.3. L'opsonisation et l'apoptose**

Après la formation du complexe immun, les cellules phagocytaires fournissent le fragment Fc des anticorps via des récepteurs spécifiques situés dans la région Fc. Cette interaction déclenche l'activation des cellules phagocytaires, stimulant ainsi leur capacité à engloutir et éliminer les complexes immunitaires formés, renforçant ainsi le processus de défense immunitaire contre les agents pathogènes ou les substances étrangères (43).

### **III.3.4. La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)**

La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) se produit lorsque l'anticorps lié à l'antigène, interagit via son domaine Fc avec le récepteur présent sur les cellules effectrices telles que les polynucléaires neutrophiles, les cellules tueuses naturelles (NK) ou les macrophages. Cette interaction déclenche la libération de granzymes (sérine-protéases inductrices d'apoptose) et de perforines, ces dernières créant des « trous » dans la membrane de la cellule cible, entraînant finalement la lyse de la cellule (41).

## **III.4. Immunothérapie dans les cancers œsogastriques**

En 2023, nous célébrons le 36e anniversaire de la découverte de CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4) et le 25e anniversaire de la découverte de PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1), deux molécules qui ont révolutionné le traitement des cancers et ouvert de nouvelles perspectives dans les domaines des maladies auto-immunes, des infections et des greffes d'organes. Le clonage des deux gènes, CTLA-4 et PD-1, a marqué le début d'une ère passionnante dans la lutte contre le cancer (44).

Dans cette thèse, nous nous concentrerons particulièrement sur la PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1), une protéine intimement liée à PD-1 et jouant un rôle essentiel dans la régulation de la réponse immunitaire. La compréhension des mécanismes qui sous-tendent l'interaction entre PD-1 et PD-L1 a ouvert de nouvelles voies pour le traitement des cancers. Nous examinerons en détail les découvertes historiques liées à ces molécules et mettrons en lumière leurs similitudes et leurs différences, en particulier en ce qui concerne leur distribution tissulaire et leurs mécanismes d'action (37).

L'immunothérapie, et en particulier l'inhibition de la voie PD-1/PD-L1, représente un pilier fondamental dans le domaine de la lutte contre le cancer. Ces avancées ont permis de libérer le potentiel du système immunitaire pour combattre efficacement les cellules cancéreuses, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives dans la prise en charge des patients atteints de cancer (37).

En France, deux molécules se démarquent dans le paysage du traitement du cancer de l'œsophage, apportant des avancées significatives dans la prise en charge de cette maladie. Le nivolumab et le pembrolizumab, deux inhibiteurs de PD-1, ont obtenu des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) qui redéfinissent les possibilités thérapeutiques pour les patients atteints de différentes formes de cancer œsophagien (45).

Le nivolumab, premier traitement adjuvant efficace, s'adresse aux patients ayant subi une chirurgie pour un cancer de l'œsophage, présentant une maladie résiduelle histologique après une radio-chimiothérapie préopératoire. Son impact positif sur la survie des patients ouvre de nouvelles perspectives dans la gestion postopératoire de cette pathologie (46)(47).

Le pembrolizumab, pour les patients présentant une forme avancée de cancer œsophagien, en association avec une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, représente une approche novatrice. Cette combinaison est spécifiquement recommandée pour les patients avec un score CPS  $\geq 10$ , présentant une forme épidermoïde ou adénocarcinome HER2 négatif (48).

Dans le contexte des formes avancées de cancer épidermoïde de l'œsophage, l'utilisation du nivolumab en première ligne avec une chimiothérapie à base de sels de platine a démontré des améliorations significatives en termes de survie globale et de survie sans progression, surtout chez les patients avec une tumeur TPS  $\geq 1$  % (39).

Pour les adénocarcinomes avancés œsogastriques HER2 négatif, le nivolumab, en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine, a reçu une AMM pour les tumeurs avec un score CPS  $\geq 5$ , soulignant son rôle essentiel dans ce sous-groupe de patients (39).

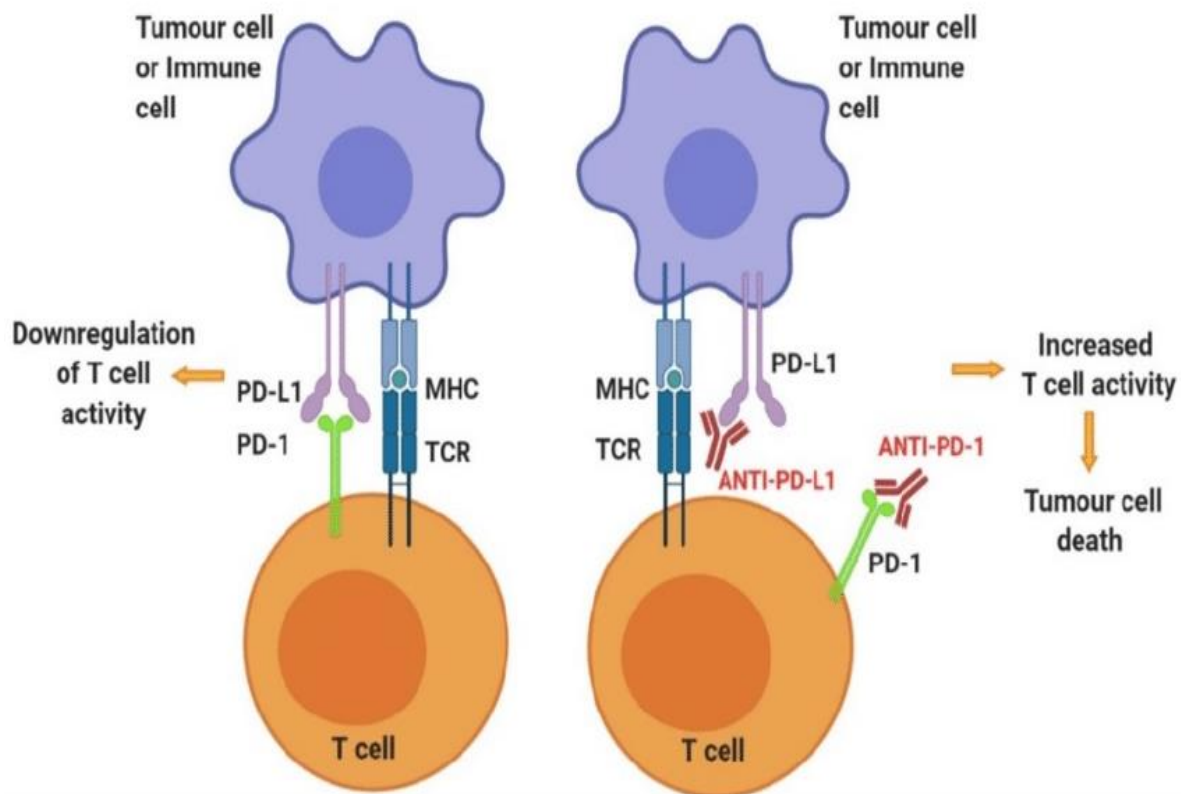
### III.5. Mécanisme d'action des anti PD-L1

Le mécanisme d'action des anticorps anti-PD-1 repose sur le blocage de l'interaction entre PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1) et son ligand PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1). PD-L1 est exprimé à la surface des cellules tumorales en réponse à l'interféron ou parfois de manière intrinsèque. Elle peut également être présente sur certaines cellules immunitaires. En revanche, PD-1 est principalement exprimé par les lymphocytes T activés (49).

Lorsque PD-1 présent à la surface des lymphocytes T interagit avec PD-L1, cette interaction induit une régulation négative du lymphocyte T, ce qui entraîne l'arrêt de sa prolifération et de sa production de cytokines. Cette interaction entre PD-1 et PD-L1 est considérée comme un mécanisme d'échappement des cellules tumorales vis-à-vis du système immunitaire. En d'autres termes, elle permet aux cellules cancéreuses de bloquer la réponse immunitaire, ce qui favorise leur survie et leur croissance dans l'organisme (42).

En bloquant cette interaction cruciale par le biais des anticorps anti-PD-1, l'objectif est de réactiver les lymphocytes T présents dans le microenvironnement tumoral. En rétablissant la capacité des lymphocytes T à proliférer et à sécréter des cytokines, on cherche à induire une réponse immunitaire plus efficace contre les cellules cancéreuses. Cette stratégie vise à exploiter le potentiel du système immunitaire pour cibler et éliminer les cellules tumorales (42). Cette réactivation immunitaire peut également entraîner des effets secondaires indésirables, qui sont souvent liés à des réactions auto-immunes. En stimulant le système immunitaire de manière spécifique, il est possible d'induire des réponses immunitaires excessives contre les tissus sains de l'organisme, ce qui peut donner lieu à des symptômes similaires à ceux des maladies auto-immunes (42).

L'utilisation des premiers anticorps anti-PD-1, tels que le pembrolizumab et le nivolumab, a été un succès majeur dans le traitement de différents types de cancers. Ces traitements ont rapidement été étendus à d'autres indications thérapeutiques, avec plusieurs autorisations de mise sur le marché obtenues (42).



Published in DOI:10.3390/cancers12071826

Figure 18: Mécanisme des anticorps anti PD-L1(10)

### III.6. Résultats des études cliniques

Les cancers œsogastriques ont été négligés en termes d'innovations thérapeutiques en oncologie digestive au cours des dernières décennies. En effet, de nombreux essais randomisés de phase III évaluant des anticorps monoclonaux ou des inhibiteurs de tyrosine kinase ont donné des résultats négatifs (46)(9).

L'immunothérapie dans les cancers œsogastriques a montré une réelle révolution pour les patients, malgré le fait que la sélection de ces derniers éligibles à l'immunothérapie reste un vrai défi à cause de la complexité et la multiplication des critères (50).

Effectivement, l'utilisation de l'immunothérapie dans le traitement des tumeurs œsogastriques est généralement restreinte aux sous-groupes de patients identifiés par les oncologues à l'aide de biomarqueurs tumoraux. Cela met en évidence l'importance des biopsies endoscopiques, non seulement pour établir un diagnostic histologique, mais aussi pour permettre l'analyse de ces nouveaux biomarqueurs, nécessitant ainsi une collecte substantielle de tissus (48).

### III.6.1. Cancer épidermoïde de l'œsophage

#### Forme non métastatique

L'immunothérapie démontre un impact significatif dans le traitement des cancers œsophagiens, notamment dans la forme non métastatique. Le traitement standard impliquait traditionnellement une radio-chimiothérapie préopératoire. Cependant, les résultats de l'étude internationale CheckMate 577 ont révolutionné cette approche en introduisant l'immunothérapie par nivolumab comme adjuvant (51).

L'étude a inclus 794 patients ayant subi une radio-chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie R0 pour un cancer œsophagien de stade II ou III. Le traitement par nivolumab a significativement amélioré la survie sans récurrence par rapport au placebo, avec une SSR doublée (22,4 vs. 11 mois,  $p < 0,001$ ) (tableau 6). Des analyses de sous-groupes ont montré que les patients avec un score CPS (Combined Positive Score)  $\geq 5$  ont tiré des avantages plus importants de la SSR par rapport à ceux avec un score CPS  $< 5$  (51)(52).

Ces résultats ont conduit à l'approbation du nivolumab par la FDA et l'EMA en 2021 en tant qu'adjuvant du cancer œsophagien avec résidu tumoral après traitement néoadjuvant (49).

Tableau 4 : Résultats de l'étude check mate 577

	<i>Nivolumab + RCT + Chirurgie</i>	<i>Placebo + RCT + Chirurgie</i>
<i>Survie sans récurrence (SSR)</i>	22,4 mois	11 mois

#### Forme métastatique, stade avancé

##### Première ligne de traitement

Les formes avancées de cancers de l'œsophage, caractérisées par des tumeurs métastatiques ou localement avancées non résectables, présentaient un sombre pronostic avec une médiane de survie ne dépassant pas 1 an avant l'immunothérapie. Le traitement de première ligne reposait alors sur une chimiothérapie palliative à base de sels de platine (50).

Cependant, l'introduction récente de l'immunothérapie en association avec la chimiothérapie de première ligne a marqué un tournant significatif. Les résultats de 5 essais randomisés de phase III, dont 2 internationaux, ont démontré de manière probante l'avantage de combiner l'immunothérapie à la chimiothérapie (53).

L'essai Keynote 590, évaluant le pembrolizumab, a montré des résultats favorables, notamment une amélioration de la survie globale (SG) pour la population globale et différents sous-groupes pré-planifiés, Bénéfice en termes de survie sans progression chez tous les patients avec CE (6,3 vs 5,8 mois) (tableau 7). En 2021, le pembrolizumab a été autorisé en combinaison avec une chimiothérapie de première ligne, marquant une avancée significative dans le traitement des cancers de l'œsophage (50).

Tableau 5: Résultat de l'étude Keynote 590

	<i>Pembrolizumab chimiothérapie</i>	+	<i>Placebo + chimiothérapie</i>
<i>Survie sans progression CE + CPS &gt;10 Observance 22, 6 mois</i>	6,3 mois		5,8 mois

L'essai CheckMate 648, avec le nivolumab, a confirmé ces résultats positifs. La SG et la SSP étaient significativement augmentées par l'ajout du nivolumab à la chimiothérapie chez les patients avec une tumeur PDL1  $\geq 1$  % (SG médiane : 15,4 vs 9,1) mois. Cette étude internationale a démontré un gain significatif en survie chez les patients avec un taux de PDL1  $\geq 1$ %, soulignant l'efficacité de l'immunothérapie (54).

Ces avancées ont conduit à des autorisations de mise sur le marché et à des accès précoces, ouvrant de nouvelles perspectives dans le traitement des formes avancées de cancers de l'œsophage.



Tableau 6 : Résultat de l'étude check Mate 648

	<i>Nivolumab + Chimiothérapie</i>	<i>Chimiothérapie seule</i>
<i>Survie Globale médiane chez les patients PD-L1 ≥ 1 %</i>	15,4 mois	9,1 mois

## Deuxième ligne de traitement

L'étude keynote 181 qui pour résultat de survie globale : Pembrolizumab + chimiothérapie vs chimiothérapie respectivement 8,2 mois vs 7,1 mois. L'absence de standard thérapeutique en deuxième ligne de traitement pour le cancer avancé de l'œsophage a conduit à l'émergence de l'immunothérapie en tant qu'option pour les patients prétraités par une chimiothérapie à base de sels de platine mais n'ayant pas encore reçu d'immunothérapie (55)(56).

Tableau 7 : Résultat de l'étude keynote 181

	<i>Pembrolizumab + Chimiothérapie</i>	<i>Chimiothérapie seule</i>
<i>Survie Globale moyenne</i>	8,2 mois	7,1 mois

Les essais asiatiques ATTRACTION 3, RATIONALE-302 et ESCORT ont également démontré la supériorité de l'immunothérapie anti-PD1 seule par rapport à la chimiothérapie de deuxième ligne en termes de SG pour l'ensemble de la population, avec une attention particulière portée au score de CPS/TPS. Ces résultats confirment l'avantage de l'immunothérapie sur la chimiothérapie cytotoxique de deuxième ligne, surtout en cas de tumeur CPS ≥ 10, bien que cette approche soit désormais moins courante compte tenu des résultats prometteurs en première ligne (57).

### **III.6.2. Adénocarcinome œsogastrique**

#### **Forme non métastatique**

Le traitement consiste principalement à la chirurgie et la chimiothérapie, des essais cliniques sont en cours afin d'affiner les indications thérapeutiques (58).

#### **Les adénocarcinomes de la jonction œsogastrique (JOG)**

Les adénocarcinomes de la jonction œsogastrique (JOG) présentent un défi thérapeutique en se situant entre l'œsophage et de l'estomac. Deux approches standards existent actuellement : la chimiothérapie avant la chirurgie et la radiochimiothérapie (RCT) avant la chirurgie, suivie d'une immunothérapie adjuvante (nivolumab selon l'étude Checkmate 577). Bien que le taux de réponse histologique complète et de résection R0 ait été meilleur avec la RCT, la survie à 3 ans était similaire entre la chimiothérapie péri-opératoire et la RCT. D'autres essais et études étudient actuellement ces approches, y compris la chimiothérapie péri-opératoire avec immunothérapie, pour mieux guider les choix thérapeutiques (58)

#### **Adénocarcinomes œsogastriques**

Dans le contexte du traitement avancé des adénocarcinomes œsogastriques, l'évaluation de l'immunothérapie a été entreprise dans diverses situations, englobant la monothérapie dans la maladie réfractaire, la comparaison avec la chimiothérapie, et son association à une première ligne de chimiothérapie.

#### **Monothérapie dans la maladie réfractaire**

L'essai ATTRACTION-02, un essai de phase III exclusivement asiatique, a examiné l'utilisation du nivolumab en monothérapie au-delà de la deuxième ligne de traitement du cancer gastrique métastatique. Les résultats ont démontré une augmentation significative de la survie globale par rapport au placebo, modifiant le statut PD-L1 (24).

#### **Immunothérapie en combinaison avec une chimiothérapie de première ligne**

Dans l'étude internationale Checkmate 649, l'association nivolumab + ipilimumab a présenté des avantages significatifs en termes de survie par rapport à la chimiothérapie seule, en particulier chez les patients avec une tumeur PD-L1 CPS  $\geq$  5. Cependant, dans l'étude Keynote-062, l'ajout de pembrolizumab à une première ligne de chimiothérapie n'a pas montré de bénéfice significatif (59).

Tableau 8 : Résultats de l'étude Check mate 649

	<i>Nivolumab + Chimiothérapie</i>	<i>Chimiothérapie seule</i>
<i>Survie sans progression</i>	7,7 mois	6,1 mois

Des essais asiatiques, tels qu'ATTRACTION-04 (nivolumab) et ORIENT-16 (sintilimab), ont confirmé les avantages de l'association immunothérapie + chimiothérapie en première ligne pour les adénocarcinomes œsogastriques métastatiques HER2 négatifs (60).

Pour les tumeurs HER2 positives, l'étude Keynote-811 évaluant le pembrolizumab en combinaison avec le trastuzumab + chimiothérapie montre des résultats prometteurs en termes de réponse objective, bien que les résultats définitifs de survie soient encore attendus (61). En effet, les résultats de pembrolizumab en combinaison avec le trastuzumab + chimiothérapie vs chimiothérapie ont montré une nette amélioration respectivement de 74% vs 52% (58).

Les différentes études menées attestent de manière indéniable l'impact majeur de l'immunothérapie dans la gestion des cancers œsogastriques, notamment par le biais des molécules Nivolumab et Pembrolizumab. Ces résultats, par leur pertinence et leur promesse thérapeutique, offrent une lueur d'espoir significative aux patients dans la prise en charge de ces pathologies ayant un mauvais pronostic.

## IV. Étude terrain

---

Afin d'approfondir notre compréhension de cette innovation thérapeutique révolutionnaire, une étude qualitative a été rigoureusement menée en collaboration avec des oncologues émérites de différents Centres Hospitaliers Universitaires en France. Cette démarche avait pour premier objectif d'explorer l'opinion et les perspectives de ces professionnels de santé quant à l'intégration de l'immunothérapie dans leur arsenal thérapeutique. Dans un second temps, soucieux d'éclairer les dynamiques complexes qui régissent la collaboration entre les laboratoires pharmaceutiques et les professionnels de santé, j'ai choisi de donner la parole à ces derniers. Cette approche participative a permis à ces experts de partager leurs besoins spécifiques en matière de documentation, d'information, et de formation. L'intention sous-jacente était de nourrir une réflexion collaborative visant à optimiser la prise en charge des patients souffrant de cancers œsogastriques.

Ainsi, au-delà des résultats prometteurs enregistrés dans les études quantitatives, cette approche qualitative se propose d'explorer plus en profondeur les nuances et les perceptions subjectives qui émergent de la pratique quotidienne des oncologues. Par cette démarche multidimensionnelle, l'objectif ultime demeure d'apporter des contributions significatives à l'amélioration continue des protocoles de traitement et de renforcer la qualité des soins dispensés aux patients dans le contexte complexe des cancers œsogastriques.

### IV.1. Étude qualitative

Dans le cadre d'une étude qualitative, des oncologues spécialisés dans les cancers œsogastriques ont été interrogés afin de mieux comprendre l'impact de l'immunothérapie sur la prise en charge des patients. Trois professionnels de santé ayant une expertise dans ce domaine ont été contactés pour partager leurs observations et leurs expériences directes concernant l'utilisation de l'immunothérapie dans le traitement de ces cancers (62).

Les entretiens avec les oncologues ont été menés de manière approfondie et structurée, abordant des sujets tels que l'efficacité des traitements, les effets secondaires éventuels et les défis rencontrés lors de la mise en œuvre de l'immunothérapie chez les patients atteints de cancers œsogastriques. Ces réponses fournissent un aperçu précieux sur l'expérience pratique de l'immunothérapie en situation clinique réelle et permettent de mieux comprendre son impact sur les résultats de traitement et la qualité de vie des patients.

Cette étude vise à apporter des éclairages précieux sur l'utilisation de l'immunothérapie en tant qu'approche thérapeutique novatrice pour les patients atteints de cancers œsogastriques.

## **IV.2. Problématique**

Cette étude qualitative a pour objectif de mieux comprendre l'impact de l'immunothérapie dans la prise en charge des cancers œsogastriques. Le premier objectif consiste à examiner comment l'immunothérapie a évolué en tant qu'approche thérapeutique prometteuse dans la lutte contre ces types de cancers, notamment ses effets potentiels sur la survie des patients, son impact sur la qualité de vie et sa place dans les protocoles de traitement existants.

Le deuxième objectif se concentre sur l'industrie pharmaceutique et son rôle de soutien envers les professionnels de santé et les patients dans le parcours de soin lié à l'immunothérapie. L'accent est mis sur la manière dont les laboratoires pharmaceutiques collaborent avec les professionnels de santé pour faciliter l'accès à l'immunothérapie, fournir des ressources cliniques complètes, des formations spécialisées et des services d'accompagnement personnalisé. Cette partie examine également comment ces acteurs de l'industrie pharmaceutique contribuent à une communication fluide et transparente entre tous les intervenants, notamment les professionnels de santé et les patients.

En abordant ces deux aspects, cette étude vise à apporter des éclairages essentiels sur l'immunothérapie en tant qu'approche novatrice pour la prise en charge des cancers œsogastriques, ainsi que sur le rôle clé joué par l'industrie pharmaceutique dans l'accompagnement des professionnels de santé et des patients tout au long de leur parcours de soin. L'analyse de ces dimensions permettra de contribuer à une meilleure compréhension globale de l'immunothérapie en tant que stratégie thérapeutique prometteuse et d'identifier des opportunités pour améliorer la qualité des soins prodigués aux patients atteints de cancers œsogastriques.

## **IV.3. Méthode**

Afin de mener cette étude qualitative, un questionnaire a été préparé et a abordé différentes thématiques.

Pour examiner les résultats de manière approfondie, nous avons opté pour une approche basée sur les effectifs plutôt que les pourcentages, étant donné que le nombre de réponses était relativement faible. Chaque question du questionnaire a été minutieusement étudiée indépendamment, puis nous avons procédé à des analyses croisées pour évaluer les éventuelles interrelations entre les différents facteurs examinés.

En ce qui concerne les entretiens qualitatifs, étant donné les contraintes géographiques, nous avons choisi de les réaliser à distance en utilisant différentes plateformes virtuelles, telles que les appels téléphoniques ou les visioconférences. Ces entretiens ont été soigneusement

enregistrés et transcrits intégralement, afin de garantir l'intégrité et l'exactitude des réponses sans aucune interprétation subjective. L'analyse des entretiens a été effectuée en tenant compte des différentes thématiques abordées dans le questionnaire et des informations pertinentes issues de la littérature scientifique actuelle. Notre objectif ultime était d'identifier et de confirmer, le cas échéant, les hypothèses émises lors de la conception de la recherche.

Voici les différents thématiques abordés dans questionnaire émis :

Questionnaire : Impact de l'immunothérapie dans la prise en charge des cancers et soutien des laboratoires pharmaceutiques (en annexe)

Partie 1 : Impact de l'immunothérapie sur les patients atteints de cancers

- **Des questions sur la présentation de l'oncologue et leur expérience dans le domaine**

Cette question vise à évaluer l'expérience et les compétences spécifiques de l'oncologue dans le traitement des cancers en utilisant l'immunothérapie et/ou la chimiothérapie. Cela permettra de comprendre le niveau d'expertise de l'oncologue dans le domaine de l'immunothérapie et de s'assurer que les réponses sont basées sur une expérience pertinente.

- **Des questions sur les avantages de l'immunothérapie :**

L'objectif de cette question est d'identifier les principaux avantages de l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie, en mettant l'accent sur les aspects liés à l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer. Les réponses permettront de mettre en évidence les aspects positifs de l'immunothérapie et de mieux comprendre comment cette approche peut apporter des bénéfices tangibles aux patients.

- **Des questions sur les défis et limitations rencontrés lors de l'utilisation de l'immunothérapie :**

Cette question vise à recueillir les observations de l'oncologue concernant les défis ou limitations spécifiques de l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie dans le traitement des cancers. En comprenant les difficultés rencontrées, il sera possible de mettre en évidence les domaines qui pourraient nécessiter des améliorations ou des ajustements pour optimiser l'utilisation de l'immunothérapie.

## **Partie 2 : Soutien des laboratoires pharmaceutiques**

### **- Une question sur l'accompagnement des professionnels de santé :**

L'objectif de cette question est d'obtenir les idées et les suggestions de l'oncologue sur la manière dont les laboratoires pharmaceutiques pourraient mieux accompagner les professionnels de santé dans le parcours de soins des patients sous immunothérapie. En identifiant les types de documents, formations ou ressources cliniques jugés les plus utiles, il sera possible d'améliorer la collaboration entre les laboratoires et les professionnels de santé pour une meilleure prise en charge des patients.

### **- Des questions sur le soutien aux patients et à leur entourage :**

Cette question vise à explorer les opinions de l'oncologue concernant les soutiens que les laboratoires pharmaceutiques devraient offrir aux patients et à leur entourage tout au long du traitement par immunothérapie. En plus du soutien émotionnel et de l'information sur les effets secondaires, l'objectif est d'identifier d'autres formes d'assistance bénéfiques pour améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches.

### **- Des questions sur la communication dans le contexte de l'immunothérapie :**

L'objectif de cette question est d'obtenir des suggestions spécifiques de l'oncologue pour améliorer la communication entre les laboratoires pharmaceutiques, les professionnels de santé, les patients et leur entourage dans le contexte de l'immunothérapie. Les réponses permettront de mieux comprendre comment faciliter une communication fluide et efficace entre toutes les parties prenantes, afin d'optimiser les soins et le suivi des patients.

### **- Des questions sur les formations et programmes de développement professionnel continu (DPC) :**

Cette question vise à explorer les attentes de l'oncologue concernant les types de formations ou de programmes de DPC proposés par les laboratoires pharmaceutiques pour renforcer leurs connaissances et compétences dans le domaine de l'immunothérapie. Les réponses permettront d'identifier les besoins spécifiques des professionnels de santé en matière de formation continue et de développement professionnel.

- **Suggestions supplémentaires à ajouter :**

Cette question offre l'opportunité à l'oncologue de partager toutes autres suggestions ou idées concernant l'amélioration du soutien apporté par les laboratoires pharmaceutiques aux professionnels de santé et aux patients dans le contexte de l'immunothérapie. Les réponses pourront fournir des pistes supplémentaires pour améliorer la prise en charge globale des patients et renforcer la collaboration entre les acteurs de la santé.

Analyse des entretiens qualitatifs :

Dans le cadre de l'étude qualitative, 3 oncologues experts ont été interrogés afin d'analyser leur point de vue sur l'immunothérapie dans la prise en charge des cancer oeso-gastriques.

Pour analyser les données nous avons choisi une stratégie de codage de contenu qui comprend 2 étapes : le codage ouvert et le codage axial. Nous avons choisi une approche de recherche qualitative pour notre étude. Pour analyser les données, nous avons utilisé une stratégie de codage de contenu qui comprenait deux étapes : le codage ouvert et le codage axial. Le codage ouvert consiste à examiner minutieusement l'ensemble du matériel collecté lors des entretiens afin de repérer les thèmes et les motifs émergents. Cette étape nous a permis d'identifier les principaux sujets abordés lors des entretiens et de créer des catégories initiales. Ensuite, lors du codage axial, nous avons classé ces catégories initiales en sous-catégories, établi des liens entre elles et les avons reliées à notre question de recherche. Nous avons choisi de maintenir une approche cohérente dans l'analyse de nos entretiens. Cette méthode nous a permis d'assurer la cohérence de l'analyse des données et d'acquérir une compréhension approfondie des informations collectées. En utilisant cette stratégie d'analyse, nous avons pu répondre à notre question de recherche de façon rigoureuse



### IV.3.1. 3.1 Analyse verticale

Tableau 9 : Analyse vertical de l'étude qualitative

	Expérience	Vision sur l'immunothérapie	Défis rencontrés	Accompagnement des PDS	Soutien patients	Communication et formations
ID 1 Oncologue	12 ans	Il vu l'ampleur de l'immunothérapie dès ces débuts ainsi que la transition entre la chimiothérapie et l'immunothérapie, ses améliorations et ses bons résultats. Il est très satisfait des résultats : « Beaucoup d'améliorations surtout en termes de prise en charge des effets secondaires notamment les toxicités »	Les défis principaux restent la gestion et le management de ces toxicités générales, pour certains collaborateurs, surtout au début, cette gestion des effets secondaires reste un peu compliquée par manque d'expérience. « Avec l'expérience ça	Il a signalé le fait que plusieurs sources avec la même information existent, et « Certaines informations sont manquantes, notamment sur la gestion des effets indésirables immuno- induite. » Il a signalé l'importance de l'uniformisation et la simplification dans les protocoles ainsi qu'une diffusion plus large des informations, notamment sur la gestion des différentes toxicités « surtout pour les internes » et « diffusion en temps réelle des AMM »	Le document manquant serait une plaquette avec les principales toxicités et effets indésirables pour les patients ou un site dédié avec les toxicités principales. « Lorsque le patient rencontre une toxicité, qu'il puisse se référer à des explications en plus qui sont bien sûr répétées par le professionnel de santé ».	Concernant la communication ; le plus important pour lui est l'uniformisation des communications entre les labos et les sociétés savantes.  Concernant les formations : lors des congrès et des sessions de formation, indications des nouveaux ateliers pratiques, formations dans les services, pour les internes et les seniors, surtout concernant le management des toxicités.  « Plus d'immunothérapie, par molécule et par organe. »

			devient plus facile »			
ID2 Oncologue	20 ans	Il y a beaucoup d'avantages et d'efficacité, cependant il y a beaucoup de problèmes de tolérance et de toxicité, mais en général lorsqu' on fait la balance bénéfice risque, l'immunothérapie reste une option qui donne de l'espoir au patient.	Le défi le plus important reste la sélection des patients. La gestion des toxicités est également un grand défi qui reste un vrai défi car beaucoup de toxicités ne sont pas connues.	Pour elle, afin de mieux accompagner les professionnels de santé, « le plus important est la simplification des procès ». Il y a plusieurs démarches administratives pour les inclusions ainsi que les accès précoces, sa volonté serait d'avoir plus de délégués médicaux, et meilleure harmonisation des informations médicales.	Rien à dire	Manques de réunion scientifiques, que des visites promotionnelles : elle aurait aimé plus de formations sur la gestion des effets indésirables
ID 3 Oncologue	22 ans	L'immunothérapie est mieux tolérée que la chimiothérapie. Cependant avec l'immunothérapie le patient peut avoir des problèmes de toxicité	Les défis les plus importants restent la gestion de la toxicité, les colites, les toxicités hépatiques ainsi	L'immunothérapie reste un domaine nouveau pour les professionnels de santé donc la prise en charge des effets indésirables de cette dernière reste assez méconnue. Ce qui manque selon elle aujourd'hui	Ce qui peut manquer aux patients, c'est l'éducation thérapeutique. En effet ça serait important d'informer le patient des différents	Un manque de communication et de contenus non promotionnels qui visent à accompagner les professionnels de santé et les patients. En revanche, les documents promotionnels

		grave ainsi qu'une insuffisance rénale. Ces deux effets indésirables assez fréquents nécessitent une surveillance systématique.	que les problèmes d'insuffisance rénale et hypothyroïdie, tous ses effets peuvent engendrer le décès du patient	sont des formations à l'ensemble des médecins pas seulement les oncologues donc le but est d'apprendre à gérer les toxicités par organe? car beaucoup de toxicité lors de l'immunothérapie par exemple la diarrhée parfois est traitée comme étant une infection. Ainsi c'est fréquent qu'il y ait un retard dans la prise en charge des patients à cause de ce problème de confusion. `` Il est important de noter qu'il y a eu une confusion entre les effets indésirables de la chimiothérapie et l'immunothérapie jusqu'à aujourd'hui.	effets indésirables qu'il peut rencontrer via des brochures avec un langage simplifié.	sont nombreux. Les supports manquants restent les documents qui éclairent sur la gestion des toxicités. Des formations dédiées aux urgentistes et pour les internes seraient indispensables car ce sont les médecins du futur.
--	--	---	---	--	--	--

### IV.3.2. 3.2 Critique de l'étude qualitative

#### **Expériences des Oncologues :**

Les oncologues interrogés présentent en moyenne 18 ans d'expérience dans le domaine de l'oncologie. De plus ils sont issus de centres différents hospitaliers en France.

Cela nous donne une vision générale sur la réalité du terrain dans les hôpitaux français surtout pour la prise en charge des patients. Les oncologues ont partagé leurs expériences, notamment en ce qui concerne l'immunothérapie, qui a été perçue comme une avancée significative par rapport à la chimiothérapie.

#### **Vision sur l'Immunothérapie :**

En ce qui concerne l'immunothérapie, les oncologues ont exprimé leur point de vue sur ses avantages et son efficacité. Ils ont souligné que bien que l'immunothérapie présente des avantages indéniables, elle est également associée à des problèmes de tolérance et de toxicité. « Beaucoup d'amélioration surtout en termes de prise en charge des effets secondaires notamment les toxicités de la chimiothérapie ». La principale préoccupation demeure la sélection adéquate des patients pour ce type de traitement et la gestion des toxicités, en particulier celles qui sont moins bien comprises. Ils ont plaidé pour une simplification des processus administratifs liés à l'immunothérapie, afin de faciliter les inclusions et l'accès précoce.

#### **Utilisation de l'immunothérapie :**

L'immunothérapie étant relativement nouvelle pour de nombreux professionnels de santé, une méconnaissance de la prise en charge des effets indésirables spécifiques à cette forme de traitement a été observée. « Certaines informations sont manquantes, notamment sur la gestion des EI immuno- induite. »

Les oncologues ont souligné le besoin de formations pour l'ensemble des médecins, pas seulement les oncologues.

Ils ont suggéré de regrouper les toxicités par organe afin d'éviter les confusions courantes. La nécessité d'élaborer des programmes de formation et d'éducation spécifiques a été évoquée pour garantir une meilleure prise en charge des effets indésirables de l'immunothérapie.

### **Accompagnement des professionnels de santé :**

Pour mieux accompagner les professionnels de santé dans l'utilisation de l'immunothérapie, les oncologues ont préconisé la simplification des processus administratifs, en raison de la lourdeur administrative actuelle. Ils ont également exprimé le besoin de plus de délégués médicaux et de l'harmonisation des informations médicales. L'uniformisation des communications entre les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés savantes a été identifiée comme un moyen d'améliorer le soutien aux professionnels de santé. De plus, des formations de rappel pour les professionnels de santé restent nécessaires. « En effets certaines informations sont manquantes notamment sur la gestion des EI immuno- induite. »

### **Soutien aux Patients et Communication :**

Concernant le soutien aux patients et la communication, les oncologues ont plaidé en faveur d'une éducation thérapeutique pour les patients, utilisant des brochures informatives avec un langage simplifié pour informer les patients sur les différents effets indésirables qu'ils pourraient rencontrer. Ils ont également noté un manque de communication, en particulier le besoin de documents informatifs destinés aux professionnels de santé et aux patients, allant au-delà des documents promotionnels. « Lorsque je rencontre une toxicité, qu'il puisse se référer avec des explications en plus qui sont bien sûr répétées par le professionnel de santé ». Les oncologues ont insisté sur l'importance d'avoir des documents éducatifs éclairant sur la gestion des toxicités.

### **Formations :**

Les oncologues ont souligné la nécessité de formations dédiées aux urgentistes et aux internes, car ce sont les médecins du futur qui devront gérer les effets indésirables liés à l'immunothérapie. Ces formations devraient couvrir en détail les aspects pratiques de la gestion des toxicités et être accessibles à un large éventail de professionnels de santé. « Plus d'immunothérapie, par molécule et par organe. »

## 4.3 Critique de l'étude qualitative

### **Expériences des Oncologues :**

Les trois oncologues partagent une perspective positive sur l'immunothérapie, ayant tous constaté son évolution depuis son introduction. Les similitudes incluent l'appréciation des améliorations notables, notamment dans la gestion des effets secondaires. Cependant, une distinction majeure réside dans l'expérience personnelle. Le premier oncologue (ID 1) souligne que l'expérience a facilité la gestion des effets secondaires, tandis que le deuxième (ID 2) et le troisième oncologue (ID 3) mettent davantage l'accent sur les défis restants.

### **Vision sur l'Immunothérapie :**

Tous les oncologues s'accordent sur l'efficacité de l'immunothérapie, bien que son utilisation puisse présenter des problèmes de tolérance et de toxicité. Les points communs incluent une balance bénéfice-risque positive, mais des préoccupations liées à la tolérance. Cependant, la distinction réside dans l'insuffisance rénale et l'hypothyroïdie, qui était précisée par l'oncologue ID 3 et qui semble être un défi majeur, ce qui n'a pas été mentionné par les autres.

### **Défis Rencontrés :**

Les trois oncologues reconnaissent la gestion des toxicités comme un défi majeur, mais leurs expériences diffèrent. L'oncologue ID 1 suggère que l'expérience peut faciliter la gestion des effets secondaires, tandis que l'oncologue ID 2 insiste sur la complexité de la sélection des patients et de la gestion des toxicités inconnues. L'oncologue ID 3 met en avant la méconnaissance des effets indésirables de l'immunothérapie et l'importance de la formation pour tous les médecins.

### **Accompagnement des Professionnels de Santé :**

Les trois oncologues convergent sur la nécessité de simplifier les processus administratifs et de fournir une information uniforme. Cependant, leurs suggestions diffèrent légèrement. L'oncologue ID 1 insiste sur l'uniformisation des communications entre les labos et les sociétés savantes, tandis que l'oncologue ID 2 souhaite plus de délégués médicaux et d'harmonisation des informations. L'oncologue ID 3 ajoute l'importance de la diffusion en temps réel des autorisations de mise sur le marché (AMM) et de la création de documents éducatifs pour les patients.

### **Soutien aux Patients et Communication :**

Tous les oncologues conviennent que l'éducation thérapeutique des patients est essentielle. Cependant, les détails varient. L'oncologue ID 1 souligne le besoin d'une meilleure

communication entre les labos et les sociétés savantes. L'oncologue ID 2, bien qu'exprimant la nécessité d'une simplification des processus, ne fournit pas de détails supplémentaires. L'oncologue ID 3 met en évidence la confusion entre les effets indésirables de la chimiothérapie et de l'immunothérapie, appelant à une éducation spécifique pour les patients.

### **Formations :**

Tous les oncologues conviennent de la nécessité de formations axées sur la gestion des effets secondaires. Cependant, des distinctions apparaissent dans les domaines spécifiques. L'oncologue ID 1 recommande des ateliers pratiques lors des congrès, tandis que l'oncologue ID 2 ne fournit pas de détails sur les domaines spécifiques de formation. L'oncologue ID 3 insiste sur la nécessité d'une formation par organe pour remédier à la confusion entre les effets indésirables de l'immunothérapie et de la chimiothérapie.

## V. Conclusion et recommandations

---

### V.1. Synthèse des résultats et des enseignements de la thèse

L'immunothérapie se dresse comme une révolution majeure dans le paysage du traitement en oncologie, offrant une lueur d'espoir pour les patients atteints de cancer gastrique. Cette thèse s'est efforcée de plonger au cœur de cette révolution thérapeutique en explorant l'impact tangible de l'immunothérapie, en se basant sur les riches expériences et les perspectives éclairées des oncologues chevronnés en France. Les découvertes et les enseignements issus de cette étude revêtent une importance capitale pour saisir la réalité complexe sur le terrain et pour identifier les besoins cruciaux au sein de la communauté médicale.

Les oncologues, forts de leur expérience moyenne de 18 ans dans le domaine de l'oncologie, ont apporté une contribution inestimable à notre compréhension de l'immunothérapie.

D'emblée, ils ont unanimement salué les avancées prodigieuses que l'immunothérapie a apportées dans le traitement du cancer gastrique. Cette modalité thérapeutique a démontré sa capacité à prolonger la survie des patients tout en améliorant leur qualité de vie, marquant ainsi une évolution radicale dans la prise en charge.

Les oncologues ont également mis en lumière les défis qui accompagnent cette approche, notamment en ce qui concerne la tolérance et la gestion des effets secondaires. Ils ont souligné l'importance cruciale de la sélection méticuleuse des patients et de la gestion efficace des effets indésirables, en particulier ceux qui demeurent encore largement méconnus.

De manière significative, cette thèse a mis en exergue un besoin pressant de formation pour l'ensemble des médecins, étant donné la complexité des effets secondaires spécifiques à l'immunothérapie. Les oncologues ont plaidé pour la simplification des procédures administratives, une communication harmonisée, et des formations continues, essentielles pour garantir une prise en charge optimale des patients.

Dans le domaine de la communication et du soutien aux patients, les oncologues ont souligné l'importance cruciale de l'éducation thérapeutique, de documents explicatifs clairs et accessibles.

Cette thèse a mis en lumière l'importance incontestable de l'immunothérapie dans le traitement du cancer œsogastrique, ouvrant la voie à une ère d'espoir pour les patients. Les oncologues





interrogés ont joué un rôle central en nous offrant un aperçu précieux de la réalité sur le terrain et en identifiant les besoins fondamentaux qui nécessitent notre attention.

Il devient désormais essentiel de poursuivre les efforts en matière de formation, de communication et de soutien, afin de libérer tout le potentiel de l'immunothérapie. Les industries pharmaceutiques, tout comme la communauté médicale, ont un rôle clé à jouer dans la réponse à ces besoins, en veillant à ce que les patients atteints de cancer gastrique sous immunothérapie bénéficient d'une prise en charge optimale. Les contributions et l'engagement continu des oncologues sont indubitablement des atouts précieux dans cette quête vers l'amélioration constante des soins en oncologie.

## **V.2. Proposition de recommandations pour améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer gastrique sous immunothérapie.**

Deux documents peuvent être tirés à partir des informations collectées par les médecins

Création de Documents pour les Conciliations Médicamenteuses, un document à destination des patients :

La conciliation médicamenteuse est une pratique essentielle dans le domaine de la médecine moderne. Elle vise à garantir la sécurité et la continuité de la prise en charge médicamenteuse d'un patient tout au long de son parcours de soins, en particulier lors des points de transition tels que l'admission, la sortie et les transferts entre les différents établissements de santé. Cette démarche repose sur le partage d'informations complètes et précises entre les professionnels de santé, y compris le patient lui-même.

La conciliation médicamenteuse se déroule en trois phases clés (63) :

1. **Recherche active d'informations** : Cela implique la collecte d'informations provenant de diverses sources, y compris le dossier pharmaceutique, le dossier du patient, les ordonnances antérieures, et même les médicaments apportés par le patient. L'entretien avec le patient et/ou ses proches, ainsi qu'avec les professionnels de santé de premier recours (pharmaciens, médecins traitants, infirmiers) est également essentiel dans cette phase.
2. **Réalisation d'un bilan médicamenteux** : Toutes les informations collectées sont ensuite synthétisées et comparées pour identifier d'éventuelles divergences ou incohérences intentionnelles ou non dans la prise de médicaments.
3. **Transmission du bilan médicamenteux** : Une fois le bilan établi, il est transmis à l'équipe médicale pour discussion. Les divergences repérées peuvent être corrigées

avant la première prescription (approche proactive) ou dès que possible (approche rétroactive).

Les objectifs de la conciliation médicamenteuse sont multiples :

- **Sécurisation de la prise en charge médicamenteuse** : Elle permet d'intercepter les erreurs médicamenteuses, réduisant ainsi les risques pour le patient. Elle favorise également la coordination entre les différents acteurs de la prise en charge médicale, qu'ils soient en ville ou à l'hôpital.
- **Efficacité accrue** : En structurant les interactions entre les professionnels de santé, elle rend le processus de prise en charge médicamenteuse plus efficace et cohérent.
- **Amélioration de la connaissance du patient** : La conciliation médicamenteuse implique le patient dans le processus en l'informant de ses traitements et en renforçant son adhésion au traitement (48).

Un guide méthodologique a été élaboré pour sensibiliser et accompagner les professionnels de santé et les patients dans la mise en œuvre de la conciliation médicamenteuse. Il met à disposition des outils et des bonnes pratiques pour faciliter cette démarche. Il est important de noter que la conciliation médicamenteuse ne se substitue pas à une analyse informatique, bien que les logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation puissent contribuer à son efficacité (64).

Cette pratique évolue avec le temps, et des mises à jour sont régulièrement apportées pour intégrer de nouvelles méthodes et outils. Elle reste un pilier essentiel de la sécurité et de la qualité des soins médicamenteux, garantissant ainsi une meilleure prise en charge des patients tout au long de leur parcours de santé.

Donc il serait intéressant de créer des documents qui concernent la conciliation médicamenteuse dédiés aux patients et l'adapter au domaine d'oncologie. Voici comment cela pourrait être réalisé :

**Élaboration de Fiches de Conciliation** : Développer des fiches spécifiques de conciliation médicamenteuse pour les patients sous immunothérapie. Ces fiches devraient répertorier tous les médicaments actuels du patient, y compris les immunothérapies, ainsi que leurs posologies, leurs dates de début et de fin, et leurs effets secondaires potentiels. Elles devraient également permettre aux professionnels de santé d'indiquer les ajustements nécessaires en cas d'interaction médicamenteuse.

La section qui nous intéresse est celle des effets secondaires de l'immunothérapie. En effet ses fiches peuvent pousser l'explication sur la gestion des effets secondaires et peuvent

orienter le patient dans son choix lors de la survenance de ses effets indésirables sur le recto de la fiche/ tableau des traitements.

### **Plateforme avec des informations centralisées dédiées au professionnel de santé :**

L'accès rapide et efficace à des informations actualisées sur les médicaments, notamment les immunothérapies, revêt une importance cruciale dans le domaine de la prise en charge médicale. Pour répondre à ce besoin fondamental, nous proposons la mise en place d'une plateforme en ligne centralisée dédiée aux professionnels de santé.

- 1. Plateforme en Ligne Centralisée :** Cette plateforme servira de guichet unique pour l'accès en temps réel aux résumés des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments, y compris ceux liés aux immunothérapies. Elle offrirait également une source d'informations fiables concernant les dernières lignes directrices et recommandations émises par les sociétés savantes. Les professionnels de la santé pourraient ainsi accéder rapidement à des données précieuses pour améliorer la qualité de leurs soins. Cette plateforme permettra aussi d'avoir un interlocuteur disponible à se déplacer (un délégué pharmaceutique ou un délégué médical) pour voir le médecin dans la journée et apporter les explications nécessaires afin de garantir la meilleure prise en charge des patients.
- 2. Notifications Automatisées :** Dans le but de simplifier davantage l'utilisation de cette plateforme, des notifications automatisées seraient mises en place. Ces notifications pourraient être envoyées par e-mail ou d'autres moyens de communication choisis par les utilisateurs. Elles permettent aux professionnels de santé de recevoir des alertes instantanées dès qu'une nouvelle AMM est publiée ou qu'une mise à jour significative des recommandations est disponible. Cette fonctionnalité assure que les médecins restent constamment informés des développements pertinents.
- 3. Accès Sécurisé et Simplifié :** La sécurité et la confidentialité des données sont des éléments clés de cette plateforme. Chaque professionnel de santé aurait accès à la plateforme au moyen d'identifiants uniques, garantissant ainsi la protection des informations consultées. De plus, l'interface de la plateforme serait conçue de manière conviviale pour faciliter la navigation et l'utilisation par tous les utilisateurs, quels que soient leurs niveaux de compétence en informatique.

Cette plateforme centralisée d'informations vise à simplifier et à améliorer le travail des médecins en mettant à leur disposition des données actualisées, fiables et pertinentes. Elle contribue ainsi à une prise en charge optimale des patients en fournissant aux professionnels de la santé les ressources nécessaires pour prendre des décisions éclairées et basées sur les dernières avancées médicales.

Afin de conclure cette thèse professionnelle, la création de documents pour la conciliation médicamenteuse spécifiques aux patients sous immunothérapie et la mise en place d'une plateforme centralisée en ligne pour les médecins sont des initiatives cruciales pour améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer gastrique sous immunothérapie.

Les fiches de conciliation médicamenteuse dédiées aux patients offriront une ressource précieuse pour ces derniers, en fournissant des informations complètes sur leurs traitements, y compris les immunothérapies, leurs posologies, leurs dates de début et de fin, ainsi que des conseils sur la gestion des effets secondaires. Ces fiches autonomisent les patients en leur permettant de prendre des décisions éclairées concernant leur traitement, tout en renforçant leur adhésion thérapeutique.

D'autre part, la plateforme en ligne fournira aux professionnels de santé un accès rapide et actualisé aux résumés des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments, ainsi qu'aux dernières recommandations des sociétés savantes. Les notifications automatisées garantiront que les médecins restent informés en temps réel des développements importants dans le domaine de l'immunothérapie. Cette approche facilitera la prise de décision médicale et permettra une meilleure adaptation des traitements en fonction des besoins spécifiques des patients.

En combinant ces deux initiatives, nous pouvons améliorer significativement la qualité des soins aux patients atteints de cancer gastrique sous immunothérapie. Ces outils contribueront à renforcer la sécurité, l'efficacité et la coordination des soins médicamenteux, tout en plaçant le patient au cœur de son processus de traitement. En fin de compte, l'objectif est d'optimiser les résultats cliniques et la qualité de vie des patients tout au long de leur parcours de soins.

FIN.

## Références bibliographiques

---

1. Inserm [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Immunothérapie des cancers · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/immunotherapie-cancers/>
2. Les dernières avancées - Les progrès de la recherche [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/Les-progres-de-la-recherche/Les-dernieres-avancees>
3. Le ou les cancers ? - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 5 août 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Le-ou-les-cancers> - Recherche Google [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=Le+ou+les+cancers+%3F+-+Qu%E2%80%99est-ce+qu%E2%80%99un+cancer+%3F+%5BInternet%5D.+%5Bcit%C3%A9+5+ao%C3%BBt+2023%5D.+Disponible+sur%3A+https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2FComprendre-prevenir-depister%2FQu-est-ce-qu-un-cancer%2FLe-ou-les-cancers&oq=Le+ou+les+cancers%E2%80%AF%3F+-+Qu%E2%80%99est-ce+qu%E2%80%99un+cancer%E2%80%AF%3F+%5BInternet%5D.+%5Bcit%C3%A9+5+a+o%C3%BBt+2023%5D.+Disponible+sur%3A+https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2FComprendre-prevenir-depister%2FQu-est-ce-qu-un-cancer%2FLe-ou-les-cancers&aqs=chrome..69i57.347j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
4. Cancers [Internet]. [cité 19 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>
5. CPR23 - Understanding the Path to Cancer Development [Internet]. Cancer Progress Report. [cité 8 nov 2023]. Disponible sur: <https://cancerprogressreport.aacr.org/progress/cpr23-contents/cpr23-understanding-the-path-to-cancer-development/>
6. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. [cité 9 nov 2023]. Le système immunitaire. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/immune-system>
7. Mécanisme de cancérisation - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>
8. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/12-13/2023\\_12-13\\_1.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/12-13/2023_12-13_1.html)
9. Scribd [Internet]. [cité 6 nov 2023]. TNCD Chap-01-Cancer Oesophage Et Jog 25-07-2022 | PDF | Cancer de l'œsophage | Cancer. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/616386893/Tncd-Chap-01-Cancer-Oesophage-Et-Jog-25-07-2022>
10. Les-traitements-des-cancer-de-l-oesophage\_2015 (1).pdf.
11. Les-traitements-des-cancer-de-l-oesophage\_2015.pdf.
12. Cancer de l'œsophage et facteurs de risque • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 9 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-de-loesophage/>
13. FR-Cancer-de-l-Oesophage-Guide-pour-les-Patients.pdf [Internet]. [cité 7 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/content/download/6608/115061/1/FR-Cancer-de-l-Oesophage-Guide-pour-les-Patients.pdf>
14. Reflux gastro-œsophagien (RGO) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 9 nov 2023]. Disponible sur:

<https://www.snfge.org/content/reflux-gastro-oesophagien-rgo>

15. Facteurs de risques - Cancer de l'estomac [Internet]. [cité 9 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l'estomac/Facteurs-de-risques>
16. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 5 avr 2021;
17. Guide Les-traitements-des-cancers-de-l'estomac-MAJ 042022.pdf.
18. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2019 [cité 9 nov 2023]. Grades du cancer de l'estomac. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/stomach/grading>
19. La chirurgie des cancers - Les traitements [Internet]. [cité 9 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chirurgie>
20. G8, oncogériatrie [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/le-cancer/les-echelles-de-performance-l-etat-general/les-moyens-d-evaluation.html/>
21. GUIRAD09.pdf.
22. Comprendre\_la\_chimiotherapie\_mel\_20181015.pdf.
23. Zaanan et al. - 2018 - Gastric cancer French intergroup clinical practic.pdf [Internet]. [cité 21 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.snfge.org/sites/www.snfge.org/files/SNFGE/TNCD/tncd\\_chap-02-cancer-estomac\\_2023-10-10.pdf](https://www.snfge.org/sites/www.snfge.org/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-02-cancer-estomac_2023-10-10.pdf)
24. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2 déc 2017;390(10111):2461-71.
25. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial - PubMed [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28993052/>
26. Zaanan - Immunothérapie dans les cancers œsogastriques.pdf [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2022/07/Zaanan\\_diaporama-JFH.pdf](https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2022/07/Zaanan_diaporama-JFH.pdf)
27. FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/content/download/138227/2546564/1/FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf>
28. Haanen JB a. G, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 juill 2017;28(suppl\_4):iv119-42.
29. Olive D. L'immunologie : les bases pour comprendre les traitements actuels et à venir. *Rev Malad Respir Actual* [Internet]. oct 2020 [cité 5 nov 2023];12(2):2S31-5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7538951/>
30. Object object. Cancer immunotherapy. [cité 9 nov 2023]; Disponible sur: [https://core.ac.uk/reader/15524694?utm\\_source=linkout](https://core.ac.uk/reader/15524694?utm_source=linkout)
31. 2016LIL2E046.pdf [Internet]. [cité 11 nov 2023]. Disponible sur: [https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th\\_Pharma/2016/2016LIL2E046.pdf](https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2016/2016LIL2E046.pdf)
32. Anticorps [Internet]. Nutrixeal Info. [cité 11 nov 2023]. Disponible sur: <https://nutrixeal-info.fr/index/anticorps/>

33. Structure d'une Immunoglobuline [Acthera] [Internet]. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/01\\_structure.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/01_structure.html)
34. Kumar V. Immunoglobulin Classes: IgG, IgA, IgM, IgD and IgE [Internet]. Microbiology Notes. 2021 [cité 11 nov 2023]. Disponible sur: <https://microbiologynotes.org/immunoglobulin-classes-igg-iga-igm-igd-and-ige/>
35. Anticorps monoclonaux et polyclonaux | Le monde en images [Internet]. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur: <https://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=121400&demande=desc>
36. Gennigens et al. - anticorps monoclonaux à usage thérapeutique en hém.pdf [Internet]. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/32612/1/Gennigens%20atc%20monoclon%20generalit%C3%A9s%5B1%5D.pdf>
37. Production des AcM [Acthera] [Internet]. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/03\\_Fabrication.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/03_Fabrication.html)
38. Éditions Med-Line [Internet]. [cité 12 nov 2023]. Immunologie. Disponible sur: <https://www.med-line.fr/catalogue/immunologie/>
39. Yimer et al. - 2017 - Review on Antibody as A Drug of Choice.pdf.
40. Type d'anticorps monoclonaux [Acthera] [Internet]. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/04\\_type.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/04_type.html)
41. Type d'anticorps monoclonaux [Acthera] [Internet]. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/04\\_type.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/04_type.html)
42. 2016LIL2E046.pdf [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: [https://pepitedepot.univ-lille.fr/LIBRE/Th\\_Pharma/2016/2016LIL2E046.pdf](https://pepitedepot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2016/2016LIL2E046.pdf)
43. Redman J, Hill E, AIDeghaither D, Weiner L. Mechanisms of Action of Therapeutic Antibodies for Cancer. Mol Immunol [Internet]. oct 2015 [cité 13 nov 2023];67(2 0 0):28-45. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529810/>
44. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways. Am J Clin Oncol [Internet]. févr 2016 [cité 13 nov 2023];39(1):98-106. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4892769/>
45. Zaanan - Immunothérapie dans les cancers œsogastriques.pdf [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2022/07/Mode%CC%80le-395\\_023\\_ZAANAN.pdf](https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2022/07/Mode%CC%80le-395_023_ZAANAN.pdf)
46. Zaanan et al. - 2018 - Gastric cancer French intergroup clinical practic.pdf [Internet]. [cité 3 oct 2023]. Disponible sur: [https://www.snfge.org/sites/www.snfge.org/files/SNFGE/TNCD/tncd\\_chap-02-cancer-estomac\\_2022-10-17.pdf](https://www.snfge.org/sites/www.snfge.org/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-02-cancer-estomac_2022-10-17.pdf)
47. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 nov 2023]. OPDIVO (nivolumab). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3159912/fr/opdivo-nivolumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3159912/fr/opdivo-nivolumab)
48. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 nov 2023]. KEYTRUDA (pembrolizumab). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982864/fr/keytruda-pembrolizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982864/fr/keytruda-pembrolizumab)
49. Dieu-Nosjean MC, Caux C. La biologie des cibles PD-1 et CTLA-4 et la question des biomarqueurs. Med Sci (Paris) [Internet]. 1 déc 2019 [cité 13 nov 2023];35(12):957-65. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2019/12/msc190189/msc190189.html>
50. Zaanan A. [Immunotherapy in advanced gastric cancer]. Bull Cancer. oct 2022;109(10):1066-72.
51. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van der Wilk BJ, Shapiro J, van Hagen P, et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. JCO [Internet]. 20 juin 2021 [cité 15 nov

2023];39(18):1995-2004. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.03614>

52. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1 avr 2021 [cité 15 nov 2023];384(13):1191-203. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125>

53. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 28 août 2021;398(10302):759-71.

54. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma | NEJM [Internet]. [cité 15 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2111380?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2111380?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

55. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*. 10 déc 2020;38(35):4138-48.

56. Lu Z, Wang J, Shu Y, Liu L, Kong L, Yang L, et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ* [Internet]. 19 avr 2022 [cité 15 nov 2023];377:e068714. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9016493/>

57. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 1 nov 2019 [cité 15 nov 2023];20(11):1506-17. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30626-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30626-6/fulltext)

58. Yıldız İ, Özer L, Şenocak Taşçı E, Bayoğlu İV, Aytac E. Current trends in perioperative treatment of resectable gastric cancer. *World J Gastrointest Surg* [Internet]. 27 mars 2023 [cité 15 nov 2023];15(3):323-37. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10080599/>

59. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer - PMC [Internet]. [cité 15 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8967713/>

60. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. oct 2020 [cité 15 nov 2023];6(10):1-10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7489405/>

61. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature*. déc 2021;600(7890):727-30.

62. Différences entre études qualitatives et quantitatives | SurveyMonkey [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: <https://fr.surveymonkey.com/mp/quantitative-vs-qualitative-research/>

63. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux)



en-etablissement-de-sante

64. DGOS. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 13 nov 2023]. La conciliation médicamenteuse : enquête sur son déploiement national. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/qualite/article/la-conciliation-medicamenteuse-enquete-sur-son-deploiement-national>

# Annexes

---

Annexe 1. Le guide d'entretien..... 98  
Annexe 2. Entretien docteur F.T.....103

## Annexe 1. Le guide d'entretien

### Contexte & introduction.

Bonjour Dr \_\_\_\_\_, Je vais commencer par me présenter, Adeline Richard, Pharmacienne en cours de thèse, je me suis spécialisée dans le secteur des industries pharmaceutiques, et dans le cadre de mon alternance je travaille sur l'immunothérapie dans les cancers oeso-gastriques, sur un anticorps monoclonal.

L'objectif de ma thèse est dans un premier temps d'étudier l'impact de l'immunothérapie sur la prise en charge des patients et dans un deuxième temps comment les laboratoires pharmaceutiques peuvent mieux accompagner les professionnels de santé et les patients en proposant des informations complètes, des formations spécialisées et un accompagnement personnalisé.

### Questionnaire

Première partie : L'impact de l'immunothérapie sur les patients atteints de cancers

#### **1- Pouvez-vous vous présenter brièvement en tant qu'oncologue ?**

- Combien d'années d'expérience vous avez dans le traitement des cancers en utilisant l'immunothérapie et/ou la chimiothérapie ?

#### **2- Selon votre expérience, quels sont les avantages majeurs de l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie ?**

- En termes d'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer ?

#### **3- Quels sont les principaux défis ou limitations que vous avez observés dans l'utilisation de l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie dans le traitement des cancers**

Deuxième partie : les laboratoires pharmaceutiques et leurs soutiens

#### **4- Comment pensez-vous que les laboratoires pharmaceutiques pourraient mieux accompagner les professionnels de santé dans le parcours de soins des patients recevant une immunothérapie ?**

- Quels types de documents, de formations ou de ressources cliniques seraient les plus utiles ?

**5- Quels types de soutiens pensez-vous que les laboratoires pharmaceutiques devraient offrir aux patients et à leur entourage tout au long du traitement par immunothérapie ?**

-En plus du soutien émotionnel et de l'information sur les effets secondaires

- Quelles autres formes d'assistance pourraient être bénéfiques ?

**6- Avez-vous des suggestions spécifiques pour améliorer la communication entre les laboratoires pharmaceutiques, les professionnels de santé, les patients et leur entourage dans le contexte de l'immunothérapie ?**

Comment les laboratoires pharmaceutiques peuvent-ils faciliter cette communication ?

**7- Quels types de formations ou de programmes de développement professionnel continu (DPC) aimeriez-vous voir proposés par les laboratoires pharmaceutiques pour renforcer vos connaissances et vos compétences dans le domaine de l'immunothérapie ?**

**Avez-vous des suggestions supplémentaires à ajouter en général ?**

## Annexe 2. Entretien docteur F.T

Contexte & introduction.

Bonjour Dr \_\_\_\_\_, Je vais commencer par me présenter, Adeline Richand, Pharmacienne en cours de thèse, je me suis spécialisée dans le secteur des industries pharmaceutiques, et dans le cadre de mon alternance je travaille sur l'immunothérapie dans les cancers oeso-gastriques, sur un anticorps monoclonal.

L'objectif de ma thèse est dans un premier temps d'étudier l'impact de l'immunothérapie sur la prise en charge des patients et dans un deuxième temps comment les laboratoires pharmaceutiques peuvent mieux accompagner les professionnels de santé et les patients en proposant des informations complètes, des formations spécialisées et un accompagnement personnalisé.

Questionnaire

Première partie : L'impact de l'immunothérapie sur les patients atteints de cancers

### **1. Pouvez-vous vous présenter brièvement en tant qu'oncologue ?**

- Combien d'années d'expérience vous avez dans le traitement des cancers en utilisant l'immunothérapie et/ou la chimiothérapie ?

Bonjour, je suis Frédérique Thuillier, oncologue au CHU de Limoges de 2009 J'ai vu l'ampleur de l'immunothérapie dès c'est débuts et la transition entre la chimiothérapie et l'immunothérapie et ses amélioration et ses bonnes résultats Dans la PEC des patients avec des cancer de mauvais pronostique

### **2. Selon votre expérience, quels sont les avantages majeurs de l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie ?**

- En termes d'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer ?

Beaucoup d' amélioration surtout en termes de prise en charge des effets secondaires, l'immunothérapie est bcp plus supporté par les patients, c'est-à-dire une réduction majeure des différentes toxicités, notamment l'hépatotoxicité, la cardiotoxicité surtout et les différentes toxicités en générale

**3. Quels sont les principaux défis ou limitations que vous avez observés dans l'utilisation de l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie dans le traitement des cancers ?**

Les défis principaux rester la gestion et le management de ces toxicité générale, c'est quelque chose de nouveau donc on apprend encore, pour certains collaborateurs, surtout au début, cette gestion des effets secondaires reste un peu compliquée par manque d'expérience, me concernant, maintenant avec l'ancienneté

Deuxième partie : les laboratoires pharmaceutiques et leurs soutiens

**4. Comment pensez-vous que les laboratoires pharmaceutiques pourraient mieux accompagner les professionnels de santé dans le parcours de soins des patients recevant une immunothérapie ?**

- Quels types de documents, de formations ou de ressources cliniques seraient les plus utiles ?

Eviter la multiplicité des documents, en effets certains informations sont manquants notamment sur la gestion immuno- induite. Le problème actuel pour nous reste la multiplication des sources, avec la recommandation de L'ESMO et les recommandations des sociétés savantes et les informations provenant des délégués médicaux

Ce qui est vraiment manquant et que les laboratoires pharmaceutiques peuvent y contribuer pour les médecins ainsi les patients est l'uniformisation et la simplification dans les protocoles ainsi qu'une diffusion plus large des informations, notamment sur la gestion des différentes toxicités, surtout pour les internes, diffusion en temps réelle des AMM, j'ai rencontré un problème d'une AMM non tombée la semaine dernière, ça aurait été utile de trouver l'information d'une façon plus simple

Donc si je dois résumer le document manquant serait une plaquette avec les principales toxicité et effets indésirables □ patients

**2. Quels types de soutiens pensez-vous que les laboratoires pharmaceutiques devraient offrir aux patients et à leur entourage tout au long du traitement par immunothérapie ?**

Pour les patients : un site dédié avec les toxicités principale, donc lorsque le patient est informé, il pourra savoir si cela est grave et nécessite l'intervention d'un professionnel de santé Et aussi lorsqu'il rencontre une toxicité, qu'il puisse se référer avec des explications en plus qui sont bien sûr répéter par le professionnel de santé

**3. Avez-vous des suggestions spécifiques pour améliorer la communication entre les laboratoires pharmaceutiques, les professionnels de santé, les patients et leur entourage dans le contexte de l'immunothérapie ?**

Comment les laboratoires pharmaceutiques peuvent-ils faciliter cette communication ?

Uniformisation des communications entre les labos et les sociétés savantes

**4. Quels types de formations ou de programmes de développement professionnel continu (DPC) aimeriez-vous voir proposés par les laboratoires pharmaceutiques pour renforcer vos connaissances et vos compétences dans le domaine de l'immunothérapie ?**

Lors des congrès et les sessions de formation, indication des nouvelle atelier pratique, formation dans les services, pour les internes les seniors, surtout sur le management des toxicités

Plus d'immunothérapie, par molécule et par organe.

**Avez-vous des suggestions supplémentaires à ajouter en général ?**

- Sur la manière dont les laboratoires pharmaceutiques pourraient améliorer leur soutien aux professionnels de santé et aux patients dans le contexte de l'immunothérapie ?

Management des toxicités

Les réseaux des spécialistes ainsi que la médecine interne, des spécialités, collègues des réunion Visio transversale, lors de la prise en charge des toxicités.





## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## L'immunothérapie et son impact dans les cancers œsogastriques

---

Cette thèse se penche sur l'impact de l'immunothérapie dans la gestion des cancers œsogastriques, qui représentent un défi mondial de santé en raison de leur incidence croissante et de leurs défis thérapeutiques. L'étude explore les nouvelles thérapies dans ce contexte et vise à identifier les besoins des oncologues par le biais d'une étude sur le terrain. L'objectif est de formuler des recommandations pour les industries pharmaceutiques afin de les guider dans le développement de solutions innovantes. En mettant l'accent sur l'immunothérapie comme une approche révolutionnaire, la thèse examine non seulement les aspects scientifiques et médicaux, mais aussi la réalité clinique. Une étude qualitative approfondie donne la parole aux oncologues, permettant de comprendre leurs perceptions, succès et préoccupations liés à l'immunothérapie. L'objectif ultime est d'enrichir la compréhension de l'impact de cette approche dans la lutte contre les cancers œsogastriques en France, en harmonisant les perspectives théoriques avec les défis pratiques rencontrés sur le terrain.

---

Mots-clés : Cancer, oncologie, cancers œsogastriques, immunothérapie, étude terrain, étude qualitative, oncologues.

### **Immunotherapy and its impact in esogastric cancers:**

This thesis investigates the impact of immunotherapy in the management of esogastric cancers, which represent a global health challenge due to their increasing incidence and therapeutic challenges. The study explores new therapies in this context and aims to identify the needs of oncologists through a field study. The aim is to formulate recommendations for the pharmaceutical industry to guide them in the development of innovative solutions. Focusing on immunotherapy as a revolutionary approach, the thesis examines not only the scientific and medical aspects, but also the clinical reality. An in-depth qualitative study gives oncologists a voice, enabling us to understand their perceptions, successes and concerns related to immunotherapy. The ultimate aim is to enrich understanding of the impact of this approach in the fight against oesogastric cancers in France, by harmonizing theoretical perspectives with the practical challenges encountered in the field.

---

Keywords: Cancer, oncology, oesogastric cancers, immunotherapy, field study, qualitative study, oncologists.



