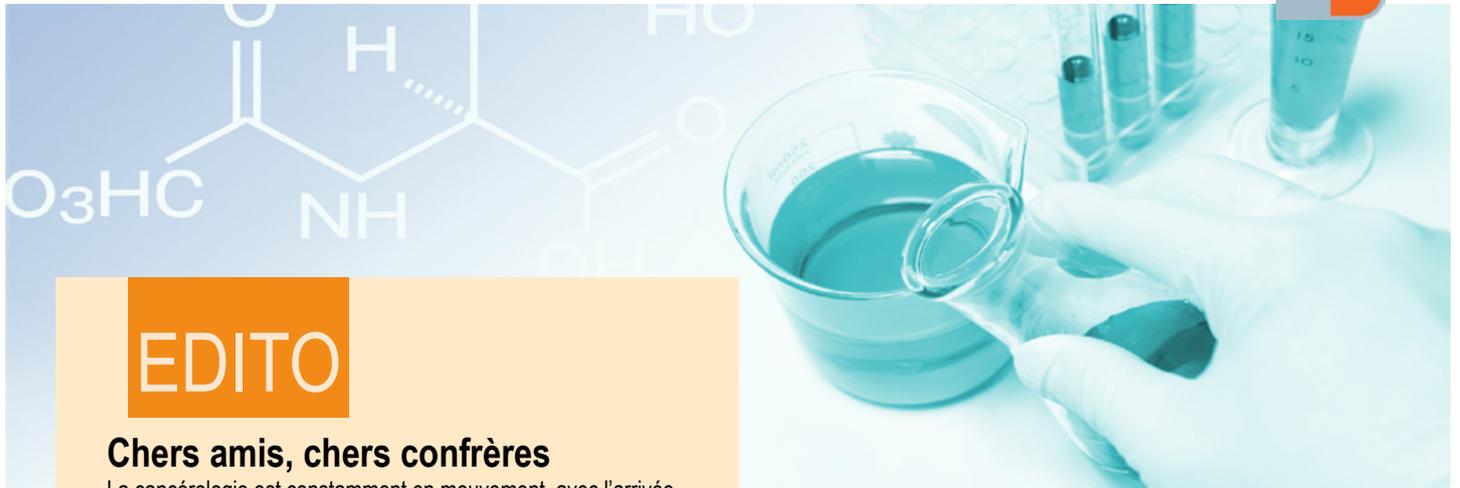


ONCOPARTAGE®

ACTUALITÉS EN CANCÉROLOGIE - Institut Jean Godinot - Centre de Lutte Contre le Cancer



EDITO

Chers amis, chers confrères

La cancérologie est constamment en mouvement, avec l'arrivée sur le marché de nouvelles thérapeutiques. Le chemin entre la découverte au laboratoire et la mise sur le marché est long ; c'est



un processus extrêmement codifié, un véritable « parcours du combattant » pour les candidats médicaments. Nous vous proposons, dans ce numéro, un point spécifique sur la recherche clinique avec un éclairage sur les différentes phases de la recherche clinique, mais aussi un portrait des infirmiers et infirmières de recherche clinique qui accompagnent les

praticiens et les patients au quotidien et un point particulier sur l'une des avancées de ces dernières années, les médicaments d'immunothérapie.

L'inclusion des patients dans les protocoles de recherche clinique est l'un des objectifs du Plan Cancer et les établissements du groupe Unicancer sont très attachés à l'atteinte de ces objectifs ; aussi, l'Institut Jean Godinot compte près de 10 % de ses patients qui sont inclus dans un essai clinique. Nous tenons particulièrement à les remercier de participer aux innovations thérapeutiques pour eux, mais aussi pour les autres patients, actuels et futurs. Nous espérons, comme toujours, que ce numéro d'ONCOPARTAGE vous apportera les informations dont vous avez besoin et nous restons toujours à votre écoute pour traiter des sujets qui vous seraient utiles dans votre pratique quotidienne.

Bonne lecture !

Pr Yacine MERROUCHE
Directeur Général

ACTUALITÉS INSTITUT

UN RÔLE TRANSVERSAL : L'INFIRMIÈRE DE RECHERCHE CLINIQUE

Les infirmières de recherche clinique assurent un rôle essentiel, de l'initiation à la clôture de l'essai clinique : assister les médecins investigateurs et accompagner les patients tout au long de l'essai clinique.

Ces infirmières de recherche clinique sont issues du terrain et se sont spécialisées en s'impliquant personnellement et professionnellement dans la recherche. Leurs compétences peuvent être confortées par une formation universitaire, le DIU FARC (Diplôme Inter Universitaire de Formation des Assistants de Recherche Clinique).

Leurs domaines d'interventions s'axent principalement autour :

- de la présentation de l'essai clinique au patient. Elle règle les problèmes organisationnels et c'est une interlocutrice privilégiée pour le participant à la recherche.
- du remplissage des cahiers d'observation avec les données anonymisées et standardisées de tous les patients de l'essai.
- de la prise en charge des actes techniques spécifiques (prélèvements sanguins, ECG, etc...)
- de la gestion des traitements avec la pharmacie, planification des visites et des rendez-vous, etc...
- du respect de la législation relative à la protection des personnes, notamment avec le recueil du consentement libre et éclairé, la déclaration des événements indésirables graves éventuels et le suivi des patients.
- de la relation avec les différents acteurs hospitaliers (pharmaciens, médecins, ect...).

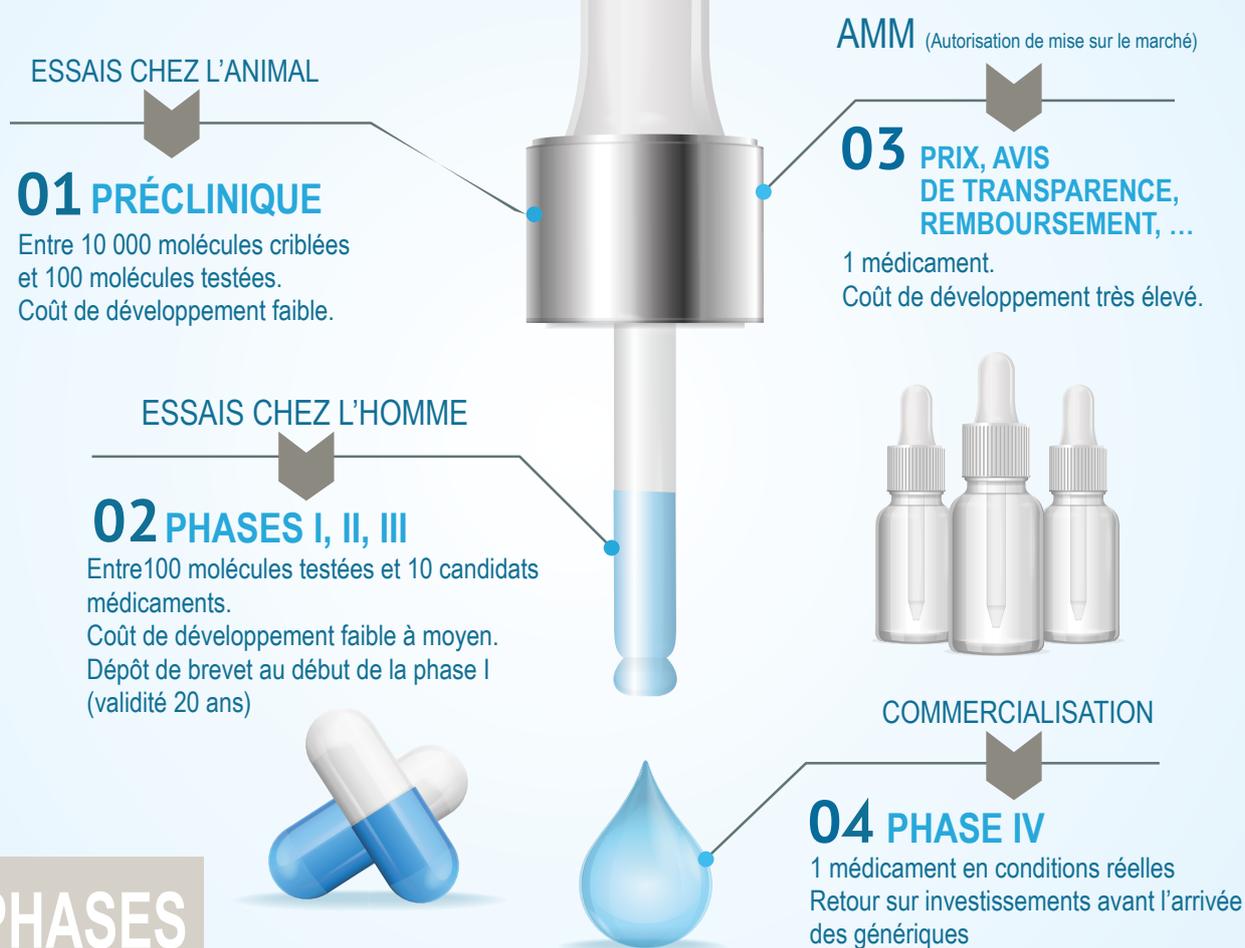
Le rôle transversal de l'IRC consiste à expliquer l'importance de suivre le protocole tel qu'il est écrit et surtout de maintenir de bonnes relations entre les différents partenaires.

M. Yann HUMMER
Cadre de santé

LE
SAVIEZ
VOUS ?

La Recherche Clinique
de l'Institut
a été certifiée ISO 9001 : 2015,
le 12 mai 2017.

CYCLE DE VIE D'UN MÉDICAMENT



PHASES

DÉVELOPPEMENT 12 A 15 ANS	PHASES PRÉCLINIQUES	IN VITRO	Cultures cellulaires	Propriétés pharmacologiques	DÉPÔT DE BREVET
		ANIMAL	Rongeur et non rongeur (chien)	Confirmation des effets pharmacologiques et toxicité (aiguë, chronique, mutagénicité, tératogénicité, toxicité sur les fonctions de reproduction)	
	PHASE I	VOLONTAIRES SAINS [§]	Dizaine de sujets	Confirmation profil de toxicité avec dose = 1/10 à 1/100 de la DL50* chez l'animal, augmentation progressive des doses (escalade de dose)	
	PHASE II	IIA : VOLONTAIRES SAINS IIB : VOLONTAIRES MALADES	Quelques dizaines de sujets	Phase IIA : confirmation propriétés pharmacologiques : pharmacocinétique, pharmacodynamie, Phase IIB : efficacité thérapeutique chez les malades, relation dose / effets	
PHASE III	VOLONTAIRES MALADES	Centaines de patients (effectif dépendant de la pathologie)	Confirmation rapport bénéfice / risques et des propriétés thérapeutiques sur périodes plus longues que phase IIb Essai contre produit de référence ou placebo	ABOUT A L'AMM	
PHASE IV	« VRAIE VIE » : POPULATION GÉNÉRALE	Population hétérogène, non sélectionnée	Pharmacovigilance, évolution des RCP des médicaments (fréquence des effets indésirables) Etudes réalisées dans les conditions définies par l'AMM	GÉNÉRIQUE*	

§ sauf en cancérologie : malades car il est jugé non éthique de tester des anticancéreux chez volontaire sain.

*DL50 : dose qui aboutit à décès de 50% des animaux.

* à l'expiration du brevet

Pour en savoir plus sur les essais cliniques (source : LeEM - Les Entreprises du Médicament) : <http://www.leem.org/sites/default/files/ETUDES%20CLINIQUES20questionsmai200%5B1%5D.pdf>

L'IMMUNOTHÉRAPIE OU COMMENT DÉFENDRE ET ATTAQUER

L'immunothérapie exerce une action indirecte en stimulant le système immunitaire, au contraire de la chimiothérapie et des thérapies ciblées qui ont un effet direct sur la cellule tumorale. Elle connaît actuellement un renouveau grâce à l'élaboration des « inhibiteurs de checkpoints ».

Le système immunitaire a pour fonction principale d'assurer une défense dirigée contre les corps étrangers (infections, par exemple), tout en respectant les cellules saines. Ce sont principalement les lymphocytes T (LT) qui assurent cette défense.

Par ailleurs, l'organisme sait se protéger contre une activation « excessive » de ces LT à l'aide d'un mécanisme de rétrocontrôle négatif qui freine cette stimulation des LT, se sont les checkpoints. Ces « points de contrôle » freinent donc le système immunitaire mais peuvent également empêcher une réponse anti-tumorale suffisante. Les cellules néoplasiques peuvent lier des antigènes tumoraux (PD-L1) aux checkpoints des LT (PD-1 et CTLA-4). L'interaction entre ces 2 molécules conduit à une régulation négative du LT, qui stoppe ainsi son action de défense.

L'enjeu de l'immunothérapie est de redonner aux LT leur capacité initiale à combattre la tumeur au lieu de la protéger. Des molécules (anticorps monoclonaux) peuvent lever ce frein : ce sont les inhibiteurs de checkpoints qui vont rendre de nouveau « visible » la cellule tumorale aux LT en bloquant l'interaction cellule cancéreuse - LT. Les tumeurs comprenant des mutations multiples génèrent des néo-antigènes qui favorisent le recrutement intra-tumoral de lymphocytes et la réponse à ce type de traitements (mélanome, CBNPC = Cancer bronchique non à petites cellules», vessie).

Malheureusement, seule une minorité de patients peuvent bénéficier de cette immunothérapie (20 à 30 % des CBNPC), mais il est aussi observé de longues durées de réponses.

L'unique critère prédictif de réponse tumorale utilisé en routine actuellement est le niveau d'expression de PD-L1 dans la tumeur. Par exemple, le pembrolizumab (Keytruda® : anti-PD-1) peut être prescrit dès la 1^{ère} ligne des CBNPC métastatiques si le niveau d'expression de PD-L1 est supérieur à 50 % ; la survie globale peut alors atteindre 70 % à 1 an (contre 54 % pour la chimiothérapie). Toutefois, la fiabilité de ce bio-marqueur reste insuffisante.

Le blocage des check-points qui permet de restaurer la cytotoxicité antitumorale peut s'accompagner de réactions auto-immunes, parfois sévères: dermatologiques, digestives (diarrhées, colite), endocriniennes (dysthyroïdie, hypophysite), cytolysse hépatique, pneumopathies interstitielles... mais ces toxicités sont moins fréquentes et moins limitantes qu'avec la chimiothérapie.

De plus, il existerait une relation entre efficacité et effets indésirables, ce qui peut justifier le plus souvent la poursuite du traitement.

Les perspectives de l'immunothérapie s'orientent vers des associations médicamenteuses (anticorps monoclonaux, cytotoxiques, thérapies ciblées), éventuellement en concomitance à l'irradiation.

Enfin, il faudra disposer de marqueurs prédictifs fiables de la réponse tumorale afin de réduire l'exposition au risque de toxicités mais aussi de réduire le coût (élevé !) de ces traitements pour la collectivité.

Dr Alain PRÉVOST
Oncologie médicale



LES PERSPECTIVES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE
S'ORIENTENT VERS DES ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES

ACTUALITÉS EN CANCÉROLOGIE

LEXIQUE DES ESSAIS CLINIQUES

Essai thérapeutique contrôlé : comparer l'évolution de la maladie dans une population de patients malades traités par le nouveau médicament à celle de la même maladie dans un groupe contrôle (traitement de référence ou placebo) ne recevant pas le médicament à l'étude. Seule méthode pour s'assurer que l'effet observé sur le critère d'évaluation est vraiment lié au médicament à l'étude et non pas à l'évolution spontanée de la maladie.

Essai thérapeutique randomisé : création des groupes par tirage au sort (randomisation) : création de groupes comparables en tous points (sauf le traitement) dont l'évolution naturelle de la maladie sera identique grâce à ce tirage au sort.

Indispensable pour permettre les calculs statistiques en fin d'essai (absence de biais à l'inclusion).

Essai en ouvert (sans insu) : les différents acteurs (patient, médecin, ...) connaissent le traitement administré.

Une étude peut-être sans insu sur le traitement, tout en étant randomisée.

Essai en simple aveugle (ou simple insu) : le médecin investigateur ou le patient ne sait pas quel produit est administré.

Méthode qui ne garantit pas une parfaite objectivité mais parfois nécessaire si des produits ont des présentations trop différentes (IV - *per os*).

Essai en double aveugle (ou double insu) : ni le médecin investigateur, ni le malade ne savent quel produit est administré : méthode optimale requise pour assurer l'objectivité de l'essai. Les 2 produits doivent être rendus indiscernables.

A l'extrême : essai en double aveugle-double placebo.

Groupe 1 : traitement A et placebo du traitement B.

Groupe 2 : traitement B et le placebo du traitement A.

Essai en groupes parallèles : patients répartis aléatoirement entre 2 bras (ou plus) lors de la randomisation et sont suivis en parallèle jusqu'à la fin de l'essai.

Essai en cross-over : un même patient reçoit successivement les différents traitements à l'essai : il est donc son propre témoin.

Dr Jean-Baptiste REY
Pharmacie

1^{ER} TOUR DE FRANCE DES SOINS DE SUPPORT À LA RENCONTRE DES PATIENTS

Après Bordeaux, Toulouse, Tours, Reims sera une ville étape dans le 1er Tour de France des soins oncologiques de support : «le Supporters Tour».

Le 19 avril prochain, les professionnels de santé se mobilisent pour informer, sensibiliser les patients et leurs proches à l'offre des soins de support.

Ces soins complémentaires aux traitements et totalement intégrés dans la prise en charge globale des patients traités à l'Institut sont encore méconnus du grand public ; une enquête montre que 7 français sur 10 n'ont jamais entendu parler des soins oncologiques de support.

En partenariat avec l'AFSOS (Association francophone des soins oncologiques de support), l'Institut proposera une journée d'ateliers, de réunion / débat, de rencontres. Cette journée peut intéresser vos patients ou leurs proches, ainsi vous trouverez joint à ce numéro, l'affiche de cette journée à placer dans votre salle d'attente.

Le détail de cette journée est disponible : www.institutjeangodinot.fr ou sur www.afsos.org.

Mme Elodie Menis
Chargée de communication



POUR 94% DES FRANÇAIS, LES SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT AMÉLIORENT LA QUALITÉ DE VIE



2018, OBJECTIF DÉVELOPPEMENT DURABLE : À PARTIR DE FIN AVRIL VOUS AUREZ LA POSSIBILITÉ DE TÉLÉCHARGER ONCOPARTAGE DIRECTEMENT SUR LE SITE DE L'INSTITUT.

Si cette lettre a retenu votre attention et que vous souhaitez recevoir la version digitale, envoyez votre demande par email à l'adresse suivante : oncopartage@reims.unicancer.fr. Retrouvez les numéros précédents sur www.institutjeangodinot.fr

ONCOPARTAGE • INSTITUT DE CANCÉROLOGIE JEAN GODINOT • AVRIL 2018 • Lettre d'informations à destination des professionnels de santé • Institut de Cancérologie Jean Godinot, Centre de Lutte Contre le Cancer de Reims et de Champagne-Ardenne (ESPIC) 1 rue du Général Koenig - CS 80014 - 51726 Reims Cedex • Directeurs de la publication : Yacine Merrouche, Laurence Cariven • Responsable de la rédaction : Jean-Baptiste Rey • Création et réalisation : Elodie Menis • Impression : Institut de Cancérologie Jean Godinot - 1 rue du Général Koenig - CS 80014 - 51726 Reims Cedex • ISNN : 2497-4439 • Exemplaire gratuit • Crédits photos : Institut de Cancérologie Jean Godinot, Fotolia • Ont collaboré pour ce numéro : Yacine Merrouche, Laurence Cariven, Serge Steitz, Christelle Jouannaud, Jean-Baptiste Rey, Alain Prévost, Yann Hummer, Elodie Menis • Pour toutes informations, contacter : 03 26 50 44 54 - direction.generale@reims.unicancer.fr - www.institutjeangodinot.fr



Ensemble pour demain