

Zoom Recherche Clinique

EDITO :

De tout temps, l'objectif de la médecine a été de restaurer la qualité de vie. Cependant, lorsque les traitements peuvent être responsables d'effets secondaires ou de contraintes importantes, il s'avère nécessaire de disposer de méthodes permettant de s'assurer que le remède n'est pas pire que le mal, ou que, de deux remèdes également efficaces, l'un puisse être plus acceptable que l'autre.

Cette évaluation, le plus souvent réalisée à partir de questionnaires, déborde le champs de la médecine pour s'étendre vers la sociologie et la linguistique, de telle sorte qu'elle est parfois un peu délaissée par les médecins. L'article relatif à la douleur démontre que l'équipe médicale de la CAR est pleinement impliquée dans ce secteur de la recherche, en prise directe avec la vie de tous les jours. Dès 2001, la CAR a participé à la validation du module OES-18 "cancer de l'œsophage" associé au questionnaire central QLC-30 le plus utilisé dans les études de qualité de vie.

Une étape supplémentaire est franchie avec l'étude FFCD 1103 car la qualité de vie y est étudiée non seulement chez le patient mais également chez ses proches. Cette préoccupation est en complète cohérence avec les orientations stratégiques de la CAR qui s'est mobilisée dès les premiers états généraux des patients atteints de cancer et de leurs proches initiés par la Ligue Contre le Cancer en 2000. La CAR est d'ailleurs, dans ce cadre, en tête de l'ensemble des établissements français pour le remplissage et la collecte de questionnaires relatifs au retentissement social de la maladie cancéreuse, dimension intervenant dans l'évaluation de la qualité de vie.

Bonne lecture à tous.

Dr Pierre-Luc Etienne

SOMMAIRE

Le parcours d'un nouveau médicament : le TDM-1

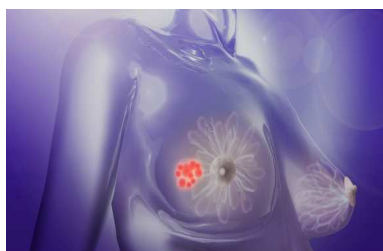
Cancer de l'ovaire : deux nouvelles études cliniques du groupe GINECO

Différences entre études cliniques à promotion industrielle et études institutionnelles

Évaluer la qualité de vie : une nécessité en cancérologie

Améliorer la prise en charge de la douleur

Le parcours d'un nouveau médicament : le TDM-1



Cancer du sein : le cancer le plus fréquent chez la femme.

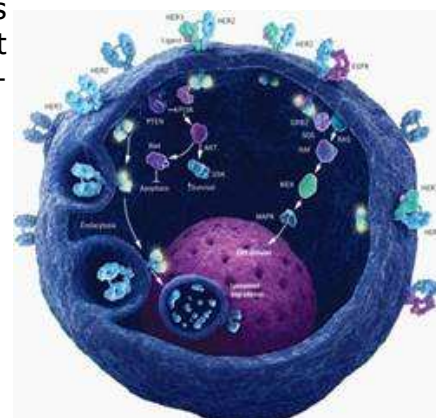
Dans notre dernier Zoom, nous avons évoqué le principe des traitements "à la carte" ; dans le Zoom n°2, nous avons exposé le principe des thérapies ciblées avec l'étude EMILIA qui permettait d'accéder à cette nouvelle molécule très prometteuse : le TDM-1 (ou Kadcyla®), combinaison d'un agent cytotoxique (chimiothérapie) et d'un anticorps spécifique de certaines tumeurs du sein (présent dans 20 à 25 % des cancers du sein).

Cette molécule permet de cibler les cellules atteintes avant de les détruire, ce qui épargne mieux les cellules saines et améliore ainsi le rapport entre les bénéfices et les toxicités de ce traitement par rapport aux traitements "classiques".

Le parcours de ce médicament se poursuit : une série d'études cliniques est en cours, étape obligatoire qui précède l'obtention de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) et l'accès tant espéré pour les patientes à ce traitement. Ce délai, cette attente, sont toujours trop longs, mais ils sont indispensables pour la sécurité des patients et pour avoir la preuve scientifique de l'efficacité d'un médicament.

L'étude EMILIA, citée précédemment, est toujours en cours à la Clinique Armoricaïne de Radiologie. Une randomisation (sélection aléatoire) désignait quelles patientes recevraient le traitement habituel et lesquelles seraient traitées avec le TDM-1. L'efficacité supérieure du TDM-1 a été démontrée grâce à cette étude (résultat publié en octobre 2012).

Suite à ce résultat positif, les patientes ayant récidivé après avoir reçu le traitement habituel et ayant éventuellement reçu d'autres traitements entre-temps ont pu tout de même recevoir du TDM-1 à partir de décembre 2012, tirant ainsi bénéfice de ce nouveau médicament.



La cellule : récepteurs membranaires et voies de signalisation intracellulaires.

L'étude KAMILLA, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi du TDM-1 en l'administrant à un grand nombre de patientes, est également en cours actuellement chez nous. Le nombre de "places" dans cette étude est malheureusement très limité, mais nous avons pu inclure 11 patientes avant que le recrutement ne soit stoppé. Étant le seul centre en Bretagne à être ouvert pour cette étude, d'autres hôpitaux de la région ont eu la possibilité de nous adresser leurs patientes afin de leur donner accès au TDM-1. Une 2^{ème} phase devrait débuter ce mois-ci : le nombre de patientes va être augmenté, permettant ainsi à de nouveaux centres d'inclure et aux centres ayant déjà inclus, comme le nôtre, d'inclure de nouvelles patientes, mais à un rythme très limité.

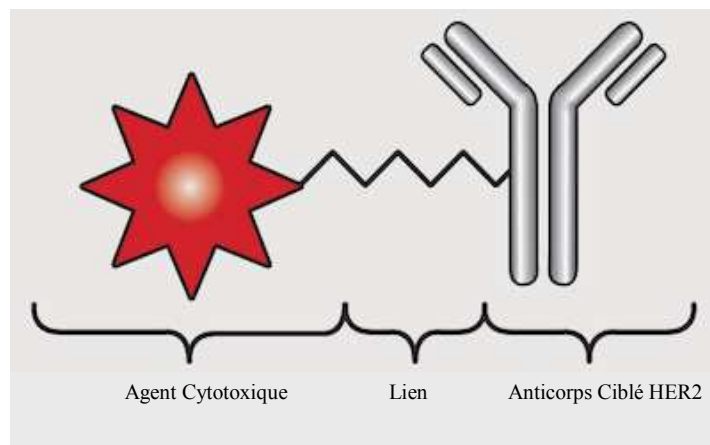


Schéma du TDM1.

L'un des freins pour l'accès à ce médicament vient de la difficulté de sa fabrication : il faut actuellement 18 mois pour fabriquer un lot de ce traitement complexe. En attendant l'accès "libre" à ce traitement, nous mettons tout en œuvre pour que le plus grand nombre possible de patientes prises en charge à la Clinique puisse bénéficier de cette avancée importante qui renforce l'arsenal thérapeutique contre le cancer du sein.

Florence Sur

Cancer de l'ovaire : deux nouvelles études cliniques du groupe GINECO



Deux nouvelles études cliniques concernant le cancer de l'ovaire viennent d'être mises en place au sein de la Clinique Armoricaine de Radiologie. L'essai MYCA propose d'évaluer l'association du Myocet[®] et du carboplatine pour les patientes ayant déjà reçu un traitement efficace à base de sel de platine. L'essai CHIVA, quant à lui, s'adresse à des patientes opérées d'un cancer de l'ovaire mais pour lesquelles la première intervention chirurgicale n'a pas été optimale. Il faut alors réaliser un traitement de chimiothérapie, puis réopérer ces patientes (on parle alors de chirurgie d'intervalles). L'étude CHIVA propose d'associer une thérapie ciblée, le Vargatef[®], à la chimiothérapie préopératoire. L'objectif de cette association est d'améliorer l'efficacité de la chimiothérapie afin de pouvoir réaliser une ablation complète des tissus tumoraux restants.

Ces deux nouvelles études sont initiées par le groupe GINECO qui est le groupe coopérateur français spécialisé dans les cancers gynécologiques et mammaires, regroupant plus de 500 médecins oncologues et représenté dans plus de 150 établissements publics ou privés en France. Le groupe GINECO est actif en France mais aussi à l'étranger puisqu'il fait parti du GCIG (Gynecological Cancer InterGroup) qui regroupe la plupart des réseaux internationaux de recherche en oncologie gynécologique et qui a créé et réalisé plusieurs protocoles d'essais cliniques dont les résultats ont fait changer les pratiques médicales.

Le groupe est signataire, chaque année, de 5 à 6 publications scientifiques dans de grandes revues internationales ainsi que de plusieurs communications dans les plus grands congrès internationaux (dont l'ASCO, plus grand congrès réunissant les oncologues du monde entier). Le groupe GINECO supervise en ce moment 20 essais cliniques en cours de recrutement et gère l'inclusion d'une moyenne de 400 patientes par an.

Thierry Hardy

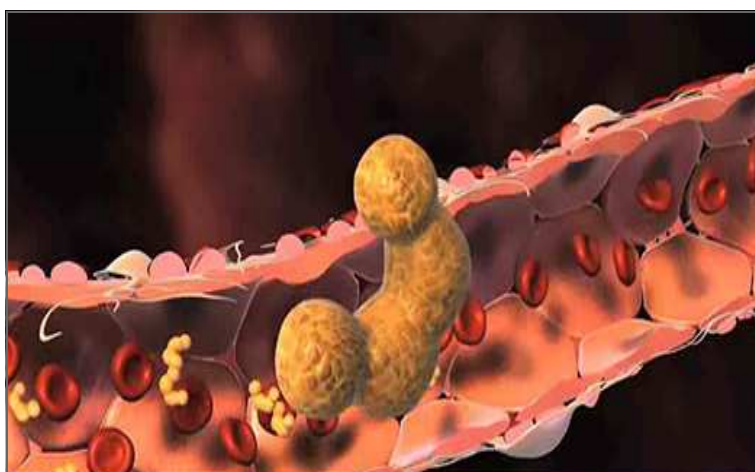


Schéma d'une molécule de Vargatef[®] dans un vaisseau sanguin.

Différences entre études cliniques à promotion industrielle et études institutionnelles

	PROMOTEUR INDUSTRIEL	PROMOTEUR INSTITUTIONNEL
Qui ?	Laboratoires pharmaceutiques	- Groupes coopérateurs (par spécialité d'organes) - Centres anticancéreux - INCa (Institut National du Cancer)...
Type d'études	- Développement de nouvelles molécules - Études de développement et d'évaluation de nouveaux médicaments - Place, indication des nouveaux médicaments	- Études de stratégie (place du traitement dans l'arsenal thérapeutique) - Apport de l'imagerie médicale - Soins de support - Place de la chirurgie
	Collaboration industrie pharmaceutique / institution : - développement de nouveaux produits - études de nouvelles indications thérapeutiques pour les médicaments existant - études de génétique et de biologie	
Objectifs	- Commercialisation de nouveaux produits - Innovations thérapeutiques - Obtention d'AMM	- Commercialisation de nouveaux produits - Innovations thérapeutiques - Obtention d'AMM
	Évaluation de la qualité de vie Tolérance des traitements	
Aspects réglementaires	Même réglementation pour tous les essais cliniques, quel que soit le promoteur	
Atouts pour la Recherche clinique	- Découverte de nouveaux médicaments - Puissance de moyens	- Richesse des réseaux - Puissance internationale (liens avec les groupes des autres pays) - Puissance scientifique - Expérience "de terrain" - Recherche libre d'intérêts financiers
Essais cliniques à la CAR	≈ 40 %	≈ 60 %

Nous pouvons conclure de ce rapide comparatif qu'au niveau global pour la lutte contre le cancer, les 2 types de promoteurs d'études cliniques sont réellement complémentaires et non concurrents.

Une collaboration entre les deux, tout en conservant l'indépendance de chacun, est un accélérateur pour les avancées de la recherche clinique.

Florence Sur



Évaluer la qualité de vie : une nécessité en cancérologie

La Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) est un groupe coopérateur français spécialisé dans l'étude des cancers digestifs. Depuis sa création en 1988, la FFCD regroupe plus de 600 médecins cliniciens et chercheurs en oncologie digestive venant de tous les types d'établissements de santé.

En 2006, la FFCD a établi un partenariat, nommé PRODIGE, avec le groupe UNICANCER (fédération nationale des centres de lutte contre le cancer).

Ce groupe coopérateur s'attache particulièrement à concevoir des essais cliniques qui évaluent le retentissement des traitements sur la qualité de vie des patients, ce qui se révèle être un paramètre très important pour mieux apprécier l'intérêt global du traitement.

La Clinique Armoricaine de Radiologie participe activement aux essais cliniques de la FFCD depuis 1992.

Tout récemment ont été mis en place deux essais cliniques assez novateurs quant à ce volet d'évaluation de la qualité de vie. Il s'agit des essais CONCORDE-PRODIGE 26 et FFCD 1103-PRODIGE 19.

L'essai CONCORDE s'adresse à des patients atteints d'un cancer de l'œsophage et compare deux doses différentes de radiothérapie en association avec une chimiothérapie. Ce traitement entraîne de nombreux effets secondaires qui ont un fort impact sur la qualité de vie.

D'une manière générale, les évaluations de qualité de vie réalisées dans le cadre d'un essai clinique le sont à des moments précis (par exemple avant de débuter le traitement, puis à la fin, puis 3 mois plus tard). L'essai CONCORDE propose de comparer deux modalités différentes d'évaluation de la qualité de vie. Une partie des patients complète donc des questionnaires de qualité de vie de manière "classique", c'est-à-dire à des moments précis définis par le protocole de l'étude.

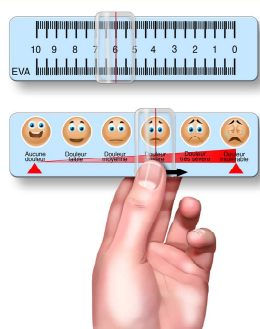
L'autre partie des patients peut aussi compléter, en plus, des questionnaires additionnels dès qu'un changement de la qualité de vie (amélioration ou détérioration) est ressenti. L'objectif est d'étudier si le remplissage spontané des questionnaires de qualité de vie permet, ou non, une meilleure détection des changements de cette qualité de vie au cours du traitement.

L'essai FFCD 1103 est un essai de stratégie qui concerne des patients souffrant d'un cancer de l'estomac. Le volet "qualité de vie" de cet essai clinique est très original puisqu'il s'adresse au patient mais aussi à son (ou sa) partenaire qui peut également compléter des questionnaires de qualité de vie, d'impact émotionnel, etc... Ceci est une étude particulièrement novatrice car nous ne disposons que de très peu d'informations sur le rôle et l'importance des proches dans le vécu de la maladie et des traitements.

Cette étude pilote comporte en outre une série de 10 questions évaluant la compréhension de l'essai clinique par le patient et son (sa) partenaire : ont-ils bien compris, par exemple, les principes de randomisation ou d'anonymat inhérents à la recherche clinique ? Ceci nous aidera sans doute à mieux cerner les freins et les difficultés que rencontre un patient lorsque son médecin lui propose de participer à une étude clinique et de mettre en œuvre des outils permettant d'expliquer, clarifier et donner au patient toutes les informations qui lui permettront de réaliser un choix éclairé.

Ces évaluations de la qualité de vie permettent d'élargir l'étude de l'impact des traitements aux paramètres autres que biomédicaux, en particulier dans les situations où l'efficacité des traitements étudiés est équivalente. Elles vont donc participer aux prises de décision thérapeutique dans un objectif d'amélioration de la prise en charge globale du patient.

Aude Vincent



Évaluation de la douleur par Échelle Visuelle Analogique (EVA).

Améliorer la prise en charge de la douleur

La douleur est un phénomène fréquent chez les patients atteints de cancer : on estime que 30 à 45 % des patients atteints d'un cancer à un stade précoce souffrent de douleur et que 75 % des patients sont douloureux à un stade avancé de la maladie cancéreuse. Cette douleur peut être liée à la maladie (environ 80 % des cas) mais aussi aux traitements ou aux soins (dans 20 % des cas). Un tiers de ces patients ressent une douleur d'intensité forte à très forte.

Lorsque la douleur n'est pas soulagée par ce que l'on appelle antalgiques de niveau I (aspirine, paracétamol) et II (codéine, tramadol,...), il est possible d'avoir recours à des antalgiques de type dérivés morphiniques (morphine, fentanyl, ...).

Ces traitements morphiniques peuvent être responsables de nombreux effets secondaires (baisse de vigilance, constipation, accoutumance, ...) et leur utilisation repose sur une évaluation permanente de la balance entre le soulagement obtenu et les effets secondaires ressentis par le patient.

Toutefois, malgré un traitement de fond par opioïdes contrôlant la douleur de manière satisfaisante, il arrive que les patients ressentent une exacerbation transitoire et de courte durée de la douleur, d'intensité modérée à sévère, de survenue rapide, d'une durée moyenne de 30 minutes et d'une fréquence inférieure à 4 épisodes quotidiens. On parle alors d'accès douloureux paroxystique ou ADP. Ces accès douloureux ne doivent pas être confondus avec des douleurs de fin de dose qui nécessitent une réadaptation du traitement de fond. L'évaluation de la fréquence de ces accès douloureux paroxystiques et de leur prise en charge n'est pas aisée : leur identification nécessite un échange permanent entre le patient et l'équipe soignante.

Il convient ici de rappeler que la douleur n'est pas une fatalité et que sa prise en charge améliore considérablement la qualité de vie et la tolérance des soins dont bénéficie le patient douloureux. Il est donc absolument nécessaire de parler de la douleur à l'équipe soignante afin d'en optimiser la prise en charge.

Le groupe de travail "douleur" du service d'hospitalisation a souhaité étudier la question de la prise en charge de ces ADP. L'équipe du BEC22 a été sollicitée pour mettre son expertise en recherche clinique au service de ce groupe de travail.

Nous travaillons donc de concert avec l'équipe soignante pour étudier la fréquence et la prise en charge des ADP chez les patients hospitalisés ou bénéficiant d'un traitement ambulatoire.

Il s'agit d'une étude observationnelle interne promue par la Clinique Armoricaine de Radiologie et le BEC 22 et qui concernera 100 patients bénéficiant d'un traitement opioïde de fond. L'objectif de cette étude est d'évaluer la fréquence et le ressenti des patients quant à la prise en charge de ces ADP et d'adapter les pratiques médicales en conséquence.

Les patients bénéficiant d'un traitement opioïde sont donc sollicités depuis le 2 septembre dernier pour répondre à un questionnaire relatif à la douleur. Nous souhaitons que les résultats obtenus puissent participer à l'amélioration de la qualité des soins au sein de notre établissement.

Aude Vincent
avec la collaboration de Valérie Mégret et Fabienne Marquer,
Infirmières diplômées d'état référentes douleur

ENQUÊTE SUR LES ACCÈS DOULOUREUX PAROXYSTIQUES

Madame, Monsieur,

L'objectif de ce questionnaire est d'améliorer la prise en charge des accès douloureux paroxystiques. Nous comptons sur votre participation pour nous y aider. Nous vous remercions de votre collaboration.

VOTRE DOULEUR

Quel est votre traitement morphinique ?

☐ Skénan (gélule) ☐ Morphine (sous-cutané, intra-veineux)

☐ Oxycodone (comprimé) ☐ Ne sait pas

☐ Duragesic (patch)

Savez-vous de quel type est votre douleur ?

☐ Vous pouvez noter plusieurs causes

☐ douleur liée aux actes de la vie quotidienne (marche, alimentation, miction ou défécation...) ou liée aux traitements ☐ douleur survenant sans cause

☐ douleur de type : brûlures, décharges électriques, fourmillements, coup de poignard... ☐ Ne sait pas

Au cours de la semaine dernière, votre douleur était-elle stable ?

☐ Oui, passez à la dernière question ☐ Non

Si non, avez-vous eu des pics de douleur ?

☐ Oui, passez à la dernière question ☐ Non

PRISE EN CHARGE DE VOS PICS DOULOUREUX

Si oui, étaient-ils

☐ provoqués ☐ spontanés

4/4