

## Édito



Depuis deux ans, nous avons été amené à aborder à plusieurs reprises dans notre bulletin le thème de la recherche, à vous proposer un point d'avancement sur les projets «Essais cliniques» et «Appel à Projets» engagés à l'initiative de l'AF3M.

La préparation de la 8ème journée d'information nationale sur le myélome (JNM 2013), a conduit le bureau à décider de consacrer à la recherche sur le myélome le bulletin spécial édité à cette occasion. Les améliorations constatées en terme de survie, globale ou avant rechute, ne sont pas le fruit du hasard, mais au contraire nous montrent que les travaux menés par les chercheurs, les médecins, l'ensemble des personnels travaillant à leurs côtés sont au cœur des progrès observés.

Ainsi, il est intéressant de noter qu'actuellement on ne dénombre pas moins de 30 essais cliniques ou études actifs, pour lesquels des malades volontaires ont été ou vont être recrutés. L'AF3M souhaite contribuer à sa mesure à cet effort de recherche, je reste convaincu que l'appui de notre association, mais aussi des malades concernés par ces travaux de recherche est essentiel.

Je vous laisse découvrir ce bulletin spécial sur la recherche médicale sur le myélome, il illustre les différentes composantes de la recherche, met en avant ses différents aspects, fait ressortir combien la recherche nécessite un travail transverse et pluridisciplinaire.

Je tiens à remercier tous ceux qui ont contribué à son élaboration au travers d'un article ou d'un entretien, sans oublier l'appui apporté par le Dr Marion Meney de Médecine plus. Comme l'illustre le slogan retenu pour cette 8ème JNM « Accompagné et Fort Malgré Mon Myélome » notre volonté est de ne pas baisser les bras face à la maladie, de montrer qu'en travaillant ensemble, malades, chercheurs et médecins, nous sommes plus forts, nous pouvons faire que le myélome devienne une maladie chronique toujours mieux contrôlée.

**Bernard Delcour**  
Président de l'AF3M



## RECHERCHE MÉDICALE SUR LE MYÉLOME ET SES MALADES



**Ce numéro a été conçu par l'AF3M avec l'appui de Médecine Plus, les articles présentés ont été rédigés par le Dr Marion MENEY à partir d'entretiens.**

## Sommaire

P 1	Edito
P 2	Les 3 axes de la recherche médicale
P 3	La recherche fondamentale dans le myélome
P 4-5	L'épidémiologie à la recherche des causes...
P 6-7	La naissance d'un médicament
P 8	L'IFM, se regrouper pour aller plus vite dans la recherche...
P 9	La protection du patient lors d'une étude clinique
P 10-11	Recherche et éthique
P 12-13	Vécu d'infirmières en recherche clinique
P 14	Comment connaître les résultats de l'étude clinique
P 14-15	L'AF3M et la Recherche Médicale
P 15	Certaines associations s'engagent dans la recherche
P 16-17	Les apports de la recherche en sciences humaines et sociales
P 18-19	Des espoirs de nouveaux traitements dans le myélome
P 19-20	Vers un traitement « à la carte » des patients...



# LES 3 AXES DE LA RECHERCHE MÉDICALE

« La recherche médicale est une composante essentielle du soin en cancérologie puisqu'on ne guérit qu'un patient sur 2 » affirme le Professeur Michel Attal, hématologue, Directeur Général de l'Institut Claudius Regaud (ICR) et responsable du projet médical du futur Institut universitaire du cancer (IUC) sur le site de l'Oncopole à Toulouse.

## La recherche fondamentale

Elle va essayer de disséquer les mécanismes de la maladie au niveau des cellules, ainsi que les modes d'action des médicaments. Elle permet de repérer des **pistes intéressantes de traitement**.

Cette recherche fondamentale se fait dans des laboratoires et elle est la base de toute la recherche.

## La recherche clinique

Cette partie importante de la recherche permet d'évaluer de nouveaux traitements à grande échelle chez des malades, et de définir la façon la plus correcte de les traiter.

« C'est un **vrai partenariat**, poursuit le Pr Attal, **entre les médecins** qui élaborent de nouvelles voies de traitement, **et les malades** qui choisissent de participer à cette recherche dans l'espoir d'une amélioration de la maladie, non seulement pour l'ensemble de la collectivité des malades, mais aussi pour eux-mêmes. Le fait de participer aux essais cliniques met à leur disposition beaucoup plus rapidement des molécules intéressantes, avant que les nouvelles stratégies n'entrent dans la pratique ».

Dans le cas du myélome, quand l'Intergroupe Francophone du Myélome a commencé ses travaux, la médiane de survie se trouvait aux alentours de 3 ans, et elle est maintenant, sur les dernières études, à plus de 10 ans.

« Cette recherche clinique est bien entendu très encadrée au plan de la sécurité par des Comités de Protection des Personnes qui s'assurent que l'idée initiale du médecin soit parfaitement conforme à l'éthique, souligne le Pr Attal, qu'elle ne fasse pas courir de risques aux malades et que tout se passe de manière réglementaire ».

En temps réel, les nouveaux traitements sont évalués dans leur efficacité, et aussi potentiellement dans leur toxicité. A la moindre alerte, les études cliniques sont arrêtées.

## La recherche translationnelle

Ce troisième type de recherche se situe entre les 2 autres. Elle évalue des données de réponses, de techniques, des innovations non médicamenteuses...

Par exemple dans une étude clinique, des échantillons biologiques sont prélevés chez les malades traités, et les données recueillies sont corrélées aux résultats obtenus sur l'efficacité ou la tolérance.

On dispose ainsi de données précises sur l'évolution de la maladie selon les tests biologiques. Cela permet d'identifier les malades qui répondent le mieux au traitement, ou ceux qui pourraient avoir des toxicités à tel ou tel traitement...

« Ces 3 types de recherche médicale vont de pair ; elles sont fondamentales et doivent être menées idéalement de manière conjointe. Il est capital, conclut le Pr Michel Attal, que les grands centres de prise en charge thérapeutique puissent disposer, au moins dans quelques pathologies, de ces 3 strates de recherche pour faire progresser le pronostic des maladies ».



## PAROLES DE PATIENTS :

Bernard : « En qualité de patient participant à des essais cliniques, je suis fortement impliqué et deviens un « acteur » de la recherche. »

# LA RECHERCHE FONDAMENTALE DANS LE MYÉLOME



*Dr Xavier Leleu, hématologue, Lille*

La recherche fondamentale est pratiquée par des chercheurs, souvent en collaboration avec des médecins, dans des laboratoires spécifiques comme les unités CNRS, INSERM et Pasteur en France.

## **Les grands axes de la recherche fondamentale dans le myélome**

La cellule tumorale du myélome se développe dans un microenvironnement bien particulier, la moelle osseuse. Pour comprendre le myélome, les chercheurs ont travaillé sur les caractéristiques du plasmocyte tumoral, puis sur son microenvironnement, et enfin dans les années 2000-2010, sur la façon dont la cellule tumorale utilisait la moelle osseuse à son profit.

## **Une maladie monoclonale, mais avec des sous-clones...**

Le développement le plus récent de la recherche fondamentale concerne la notion de clones et sous-clones.

*« Pendant longtemps on a pensé que toutes les cellules tumorales étaient identiques. En fait dans un clone, il existe des petits groupes de cellules qui ne sont pas identiques et qui peuvent avoir un développement un peu différent des groupes voisins, explique Xavier Leleu. C'est le principe des frères jumeaux. A la naissance, ils se ressemblent puis ils se différencient en fonction des contacts, des rencontres... Dans le myélome nous comprenons aujourd'hui que c'est important. »*

En effet, les sous-clones vont se comporter différemment, et ils peuvent être plus ou moins sensibles aux traitements. On comprend aujourd'hui qu'une adaptation des traitements à ces comportements des sous-clones est nécessaire, si on veut être certain de pouvoir éliminer la maladie.

## **Un réservoir de cellules malignes difficiles à éliminer**

Autre approche actuelle de la recherche fondamentale, ce qu'on nomme stemness en anglais. Ce phénomène, caractéristique de nombreux cancers, est la capacité de certaines cellules à jouer le rôle de cellules souches, pouvant donner naissance à de nouvelles cellules tumorales, même s'il ne reste plus qu'une cellule. Ces cellules font partie du clone initial, elles forment probablement un des sous-clones.

La maladie peut se mettre en silence - on se croit guéri - mais elle réapparaît quelques années après.

*« C'est une preuve qu'il existe des cellules résiduelles, capables de se cacher dans des « niches » de la moelle osseuse pour passer inaperçues et ne pas être détruites par les traitements et le système immunitaire de l'organisme. De nombreuses questions se posent encore, s'interroge Xavier Leleu. Comment les caractériser ? Est-ce un potentiel de toutes les cellules tumorales ? Comment les traitements pourraient détruire ce sous-clone plus problématique que les autres ? »*

## **Détruire la cellule tumorale et elle seule...**

Un autre angle de la recherche fondamentale est de trouver des cibles spécifiques de la cellule tumorale.

*« Beaucoup d'équipes cherchent à comprendre le fonctionnement du plasmocyte malade, quelles voies (molécules, gènes...) il emprunte pour survivre, pour proliférer, conclut Xavier Leleu. Si vous savez quelle voie il utilise vous pouvez la bloquer spécifiquement sans atteindre les autres ».*

## **PAROLES DE PATIENTS :**

Bernard : « Les progrès dans le domaine de la médecine s'accroissent et constituent de bonnes nouvelles ; ils nous permettent d'espérer une guérison, via la découverte de nouvelles molécules permettant de détruire définitivement le reliquat de cellules cancéreuses. »





# L'ÉPIDÉMIOLOGIE À LA RECHERCHE DES CAUSES DES MALADIES...

Entretien avec Isabelle Stücker, épidémiologiste  
Directrice de Recherches à l'INSERM / Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations CESP- U1018 - Villejuif

## Qu'appelle-t-on recherche épidémiologique ?

Isabelle Stücker : « La recherche épidémiologique est basée sur des enquêtes réalisées le plus souvent dans la population générale. Il en existe 2 types. La première est descriptive et s'intéresse aux incidences et prévalences des pathologies ou de certaines expositions. Elle peut donner des pistes pour le 2ème type de recherche épidémiologique qui est étiologique, c'est-à-dire recherchant des causes éventuelles des maladies. »

## Comment recherche-t-on les causes d'une maladie ?

Isabelle Stücker : « Nous pouvons réaliser des études appelées cas-témoins, ou bien des études plus compliquées, dites de cohortes.

Dans les études cas-témoins, qui peuvent concerner plusieurs milliers de personnes, nous partons généralement d'une hypothèse : tel agent (tabac, alcool, nuisances professionnelles...) pourrait être impliqué dans telle maladie.

Ensuite, nous fabriquons notre outil qui est un questionnaire autour de l'exposition en cause (historique professionnel : quels métiers au cours de la vie?... ou environnement général : lieux d'habitation rapportés à des problèmes environnementaux potentiels comme des usines..., etc.).

Nous soumettons ce questionnaire à des patients souffrant de la pathologie, et à des personnes non malades, de genre et d'âge comparables, recrutées par des instituts de sondage.

Puis nous comparons au sein de ces 2 groupes la fréquence de l'exposition à l'agent qui nous intéresse, et on regarde s'il peut y avoir une association logique, et non pas fortuite, avec la maladie : les gens exposés plus longtemps ou à des niveaux plus élevés sont-ils plus souvent malades ? Un certain nombre de critères sont nécessaires pour commencer à évoquer une association statistique. »

## Que sont les études de cohortes ?

Isabelle Stücker : « L'objectif des études de cohortes est d'identifier un groupe de personnes en bonne santé, dont on prend les caractéristiques et les types d'exposition, et qui sont suivies dans le temps pour recueillir tous les événements de santé. Au fur et à mesure on dénombre les personnes qui développent une pathologie, cancer ou autre, et on recherche un lien éventuel avec une caractéristique ou une exposition. »

## Quelques exemples de cohortes en France

- **Agrican** : Santé et risque de cancer en milieu agricole. Elle est proposée depuis 2005 à 200 000 affiliés de la MSA (Mutualité Sociale Agricole).
- **Constances** : Santé de 200 000 personnes volontaires de 18 à 69 ans. Elle est financée par le Grand Emprunt.
- **E3N** : Santé et risque de cancer de 70 000 femmes adhérentes à la MGEN (Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale). Lancée en 1990, elle est financée en grande partie par la Ligue contre le Cancer.
- **NutriNet** : Relations santé et alimentation chez 500 000 « Nutrinautes ».
- **Elfe** : Santé et environnement de 20.000 enfants suivis de la naissance à l'âge adulte.

## Quelle est la part de la génétique en épidémiologie ?

Isabelle Stücker : « La génétique est prise en compte la plupart du temps dans nos recherches. Grâce à des prélèvements de sang ou de salive pour en extraire l'ADN, nous recherchons un lien entre l'exposition, un facteur génétique et la maladie. En effet, des mutations génétiques transmissibles peuvent freiner la destruction de substances qui pénètrent dans l'organisme (pollution atmosphérique, tabac, alcool, alimentation...) et augmenter leur impact sur la santé. Soit nous recherchons un gène précis que l'on soupçonne d'être impliqué, un « gène candidat », soit nous pratiquons des études génétiques plus larges dites « génome entier » qui criblent une partie suffisante du génome pour avoir une idée globale de l'ensemble des gènes. »

## Quelles sont les retombées de la recherche épidémiologique pour les patients ?

Isabelle Stücker : « La recherche étiologique est en amont de la maladie. Nos études permettent de mieux prévenir la maladie pour les prochains malades. Quand un patient est déjà atteint de myélome, la problématique de la prévention primaire n'est plus sa préoccupation. C'est un autre champ d'investigation qui le concerne : recherches sur le pronostic, la survie, les médicaments... »

### « Les pesticides pourraient être impliqués dans certains myélomes ».



C'est une des conclusions d'une expertise collective de l'Inserm rapportée en juin 2013 et effectuée à la demande de la DGS (Direction Générale de la Santé) sur les données concernant les pesticides publiées dans la littérature scientifique internationale au cours des 30 dernières années. Depuis les années 1980, les en-

quêtes épidémiologiques ont évoqué un lien entre les pesticides et plusieurs pathologies, en particulier cancéreuses et neurologiques, chez des personnes exposées professionnellement à ces substances. Ces connaissances permettent de construire des tableaux de maladies professionnelles qui conduisent à une indemnisation des malades.

Les pesticides sont présents partout dans l'environnement, dans l'air, l'eau, le sol et les denrées alimentaires, mais le secteur agricole est particulièrement exposé.

Si un patient pense que son myélome pourrait avoir une origine professionnelle, il doit se rapprocher du médecin du travail pour demander une expertise.





# LA NAISSANCE D'UN MÉDICAMENT

Une recherche longue, coûteuse et sûre.

« Avant qu'un nouveau médicament soit proposé à un malade, il a été étudié pendant de longues années en laboratoire, puis chez l'animal, puis chez l'homme volontaire, par le biais d'études pré-cliniques et cliniques » explique le Dr Cyrille Hulin, hématologue, Nancy.

- **Durée de développement d'une molécule : environ 10 ans.**
- **Plusieurs milliers de patients sont inclus dans les essais de phase 1, 2 et 3.**
- **Coût d'une étude de phase 3 : 5 000 à 10 000 euros par patient.**

**La recherche clinique est construite pour améliorer le traitement des malades. Participer à la recherche, c'est pouvoir potentiellement bénéficier de nouvelles molécules en avance, et c'est aussi être mieux suivi.**

## Les différentes phases des études d'un médicament chez l'homme

- **Phase 1** : malades volontaires pour évaluer les doses et la sécurité du produit
- **Phase 2** : malades volontaires pour en tester l'efficacité et la tolérance
- **Phase 3** : malades volontaires pour le tester vis-à-vis de traitements de référence
- **Phase 4** : population générale de malades, après l'AMM

## La recherche fondamentale est le point de départ de tout médicament

A partir d'un mécanisme anormal d'une cellule malade, mis en évidence par les chercheurs, ceux-ci vont chercher comment s'y opposer et générer de nombreuses molécules. Leur efficacité est testée in vitro, dans des petites boîtes, sur la cellule malade, puis chez l'animal pour rechercher d'éventuelles toxicités. Dans le cadre du myélome, il existe des modèles de souris avec plasmocytome qui permettent d'apprécier in vivo l'intérêt des molécules.

## Les études cliniques chez l'homme

Quand les molécules ont passé avec succès ce premier cap, elles sont étudiées chez l'homme. Les premières études, appelées **phase 1**, sont très importantes car elles vont déterminer la dose qui a le meilleur rapport bénéfice-risque et qui sera utilisée dans les études ultérieures (dose maximale tolérée du médicament ou MTD). Une escalade de doses est pratiquée jusqu'à ce qu'une toxicité apparaisse sur des séries de quelques malades pour lesquels les médecins ne disposent pas d'autres thérapeutiques.

Quand la dose optimale d'administration a été trouvée, commencent les essais de **phase 2** sur quelques dizaines de patients pour évaluer l'efficacité du traitement.

Si les résultats semblent intéressants et prometteurs, les études de **phase 3**, parfois internationales, sont initiées pour prouver définitivement le bénéfice apporté par le médicament par rapport aux traitements



de référence de la maladie, en vue de la commercialisation du traitement.

Ensuite la dernière étape, les études de **phase 4**, peuvent être programmées quand le médicament a obtenu des Autorités Sanitaires, françaises ou européennes, une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) et qu'il a été commercialisé. Il s'agit de surveiller à plus grande échelle la survenue éventuelle de toxicités rares, non détectées sur les quelques milliers de patients traités avant AMM.

« Dans le cas du Velcade®, rapporte le Dr Cyrille Hulin, cette surveillance post-AMM a permis de mettre en évidence des infections virales (zona, herpès...) qui ont conduit à la recommandation d'associer l'acyclovir pour prévenir ces complications. Face à tout événement inattendu en utilisation de routine d'un traitement, chaque médecin se doit de remplir un rapport et l'envoyer au laboratoire et à la pharmacovigilance. »

## Le prix du médicament : un enjeu différent selon les pays

Après l'accord de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour la commercialisation d'un médicament, chaque pays possède son propre système de négociations du prix entre le laboratoire et les organismes payeurs. Ainsi, en Angleterre l'accessibilité au Velcade® a été très longtemps retardée. En France, le système d'ATU permet d'utiliser des traitements avant la commercialisation. Ainsi c'est le seul pays en Europe à prescrire le pomalidomide.

Le prix est basé sur les sommes engagées pour le développement du médicament, plus que sur le coût de fabrication, dont la part est minime.

« Il est déterminé après l'AMM au vu des résultats des grandes études de phase 3, dont le coût est colossal, mais actuellement le rapport coût/efficacité prend une place importante dans les négociations, précise Cyrille Hulin. Aujourd'hui les nouvelles molécules sont conçues par des petites entreprises de recherche qui sont rachetées par des grands groupes pharmaceutiques qui ont la puissance financière d'entreprendre les études de phase 3. »



### PAROLES DE PATIENTS :

Pierre : « Le terme «essai», qui exprime bien de quoi il est question, est brutal. Il peut faire peur en renvoyant, dans l'esprit des gens, à l'idée de cobaye à qui l'on fait subir une expérimentation. Je préfère le terme «étude» qui peut plus facilement être associé à l'idée d'une participation volontaire et choisie du malade, et aussi à l'idée que des adaptations du protocole en cours d'étude peuvent être facilitées grâce à un suivi personnalisé. »



## Perception des Français sur les essais cliniques dans la lutte contre les cancers

Une vaste enquête d'opinion PACE<sup>1</sup> a été menée pour déterminer le niveau de connaissances de la population générale, des patients et de leur entourage sur les traitements et les soins en cancérologie, sur le système de santé de leur pays et l'implication des malades.

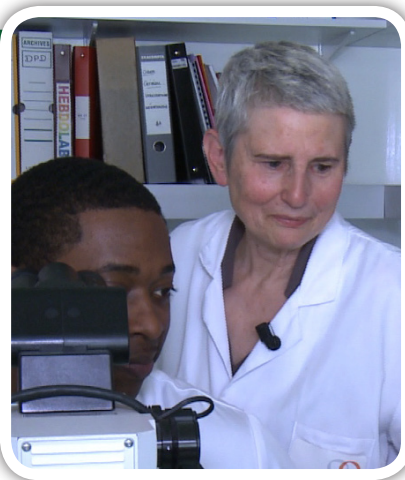
**56% de la population générale<sup>1</sup> considèrent que les essais cliniques offrent aux patients l'opportunité de faire progresser la recherche mais aussi de recevoir un meilleur traitement.**

La volonté de participer à un essai clinique est plus forte quand la personne espère recevoir un traitement qui prolonge la vie et qui apportera aussi un bénéfice aux futurs patients : c'est l'avis de 7 Français sur 10<sup>1</sup>.

Alors qu'environ 1,2 milliard de dollars et de 10 à 15 ans de Recherche et Développement sont nécessaires pour développer un médicament, 67% pensent qu'il faut moins de 100 millions d'euros pour mettre un nouvel anticancéreux à disposition des patients et 41% sous-estiment le temps nécessaire pour réaliser cette recherche<sup>1</sup>.

*Publi-rédactionnel des Laboratoires Lilly France, 24 boulevard Vital Bouhot, 92521 Neuilly sur Seine*

<sup>1</sup> Etude PACE (Patient Access ans Cancer Care Excellence) réalisée par les laboratoires Lilly en Allemagne, France, en Italie, au Royaume-Uni, Japon, États-Unis - août/octobre 2012. En France, 500 personnes issues de la population générale, 100 patients et 102 proches ont été interrogés du 24 août au 4 octobre 2012. FRC-PR00129 - juillet 2013



# L'IFM, SE REGROUPER POUR ALLER PLUS VITE DANS LA RECHERCHE...

Entretiens avec le Dr Claire Mathiot, Secrétaire Générale de l'Inter-groupe Francophone du Myélome, Institut Curie, Paris et le Pr Philippe Moreau, hématologue, Nantes

## Comment est né l'IFM ?

Dr Claire Mathiot : « Ce sont les hématologues qui ont donné l'exemple des études multicentriques, grâce au Pr Jean Bernard qui avait essaimé ses élèves dans les différents centres hospitaliers français. L'IFM est issu du rassemblement il y a 20 ans de petits groupes de médecins et biologistes français, belges et suisses, concernés par le myélome, qui cherchaient chacun dans leur coin à en améliorer le traitement. Ils ont eu l'idée de travailler ensemble pour répondre plus vite aux questions posées par telle ou telle approche thérapeutique. »

## Sur quelles bases sont construites les études de l'IFM ?

Dr Claire Mathiot : « Les idées d'études apparaissent au cours de nos discussions ; tout d'un coup il y en a un qui prend un feutre, un paper-board, et qui commence à écrire, « voilà comment on pourrait faire... » et l'essai naît. On le construit ensemble, et ensuite il faut trouver l'argent pour le faire vivre... Soit on décide qu'il sera académique et on sollicite l'INCA ou un PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) pour obtenir un financement, soit, si l'étude concerne un nouveau médicament, nous rencontrons la compagnie pharmaceutique et lui proposons notre étude afin qu'il accepte de fournir le produit. L'industriel a quelque chose à gagner, bien évidemment, en aide à obtenir des autorisations dans certaines indications de son médicament, mais il souhaite participer au schéma de l'étude et les négociations peuvent parfois durer 1 à 2 ans pour arriver à un accord. Les associations de patients ont un rôle au moment où le protocole est écrit. Nous essayons de leur faire relire le plus souvent possible les lettres d'information et les consentements. »



## L'importante contribution de l'IFM à l'amélioration de la survie des patients.

« La force de l'IFM c'est que l'ensemble des centres français coopèrent pour inclure rapidement un grand nombre de malades dans les essais. » insiste Philippe Moreau, hématologue à Nantes.

Grâce à cette organisation et au dynamisme des hématologues français, l'IFM est devenu un groupe incontournable au niveau international.

« Par quelques grandes études rapidement conduites, poursuit Philippe Moreau, l'IFM a apporté la preuve de l'intérêt des standards de traitements aujourd'hui utilisés dans le myélome. »

Ainsi, l'étude IFM 90, publiée en 1996 par le Pr Michel Attal, a révolutionné le traitement des sujets jeunes en 1ère ligne dans le monde, en montrant la supériorité de l'autogreffe sur la chimiothérapie. puis l'étude IFM 95-02 publiée en 2002 par le Pr Philippe Moreau a défini le traitement intensif par melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>. Pour les patients plus âgés, c'est encore l'IFM qui a validé en 2007 le standard actuel de traitement par melphalan-prednisone-thalidomide, avec l'essai IFM 99-06, rapporté par le Pr Thierry Facon. Et l'histoire continue car une quinzaine d'études sont en cours au sein de l'IFM.

« Au moins une quarantaine d'études importantes de l'IFM ont été publiées dans des revues scientifiques internationales de renom, conclut le Pr Moreau, et globalement l'IFM compte plus de 150 publications. L'IFM est aujourd'hui un des groupes coopérateurs les plus reconnus et ses leaders sont invités à présenter des sessions « éducationnelles », dans les grands congrès aux États-Unis et en Europe. »



# LA PROTECTION DU PATIENT LORS D'UNE ÉTUDE CLINIQUE



Dr Xavier Leleu, hématologue, Lille

## Les 2 documents essentiels d'une étude :

- **L'essai thérapeutique pour le médecin.** Ce document définit ce que va faire le médecin, ce qu'il va donner au patient, quand ? comment ? le nombre de bilans, la façon d'évaluer la maladie...
- **La notice d'information avec consentement éclairé pour le patient.** Elle est destinée à expliquer au patient le médicament, les étapes (nombre de prises de sang, de myélogrammes, durée de l'essai), la surveillance des effets indésirables...

Avant qu'un patient ne signe un consentement et commence à prendre un traitement, il y a 2 grandes étapes administratives pour protéger le patient :

- **Les CPP : Comité de Protection des Patients** qui se prêtent à la recherche médicale. Ce sont des réunions régionales de patients, chercheurs, médecins spécialistes, spécialistes en éthique, en psychologie, en administration... L'objectif des CPP est de vérifier que la notice d'information et le consentement, ce contrat signé par le patient, est approprié, protecteur du patient, en langage compréhensible.
- **L'ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament.** L'ANSM va relire l'essai thérapeutique et va avoir un regard sur la bonne pratique des essais thérapeutiques, la fourniture des médicaments, le coût et le bénéfice pour la société...

Quand un médecin commence une étude clinique avec un patient, il lui présente la notice d'information avec consentement éclairé et lui explique l'étude. Le patient a habituellement 7 jours, sauf en cas d'urgence, pour relire calmement, comprendre, poser des questions aux médecins avant de signer. Le médecin signe aussi le document et remet un exemplaire au patient. **En cours d'essai** d'autres comités, les DSMB (Data and Safety Monitoring Board) ou DCM (Data Monitoring Committee) vérifient que tout se passe bien.

## PAROLES DE PATIENTS :

Bernard : « La décision de participer à un essai clinique est complexe. Il y a d'une part le besoin altruiste de participer au progrès médical et d'autre part la peur du risque que comporte la participation à une recherche biomédicale. Par tempérament, le premier argument l'a finalement emporté sur le second. Via les explications fournies par le personnel médical, je n'ai pas eu tellement besoin d'être convaincu, sachant qu'à chaque instant, je pouvais abandonner cette voie et revenir au traitement standard. »

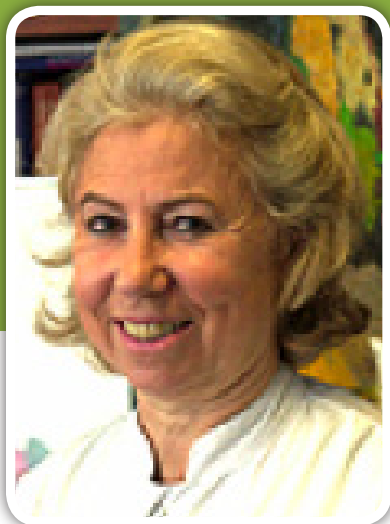
Pierre : « La participation des associations de malades dans l'élaboration des protocoles est déjà inscrite dans les textes, même si elle n'est pas formellement obligatoire. En particulier, la relecture des documents avant leur examen par les CPP, devrait permettre d'aboutir à des textes à la fois plus clairs et plus réalistes, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables. »

## Autour de l'essai thérapeutique

En amont, il faut importer les médicaments non disponibles en France, les étiqueter, les dispatcher à travers les différents centres, puis à la fin comptabiliser et détruire les boîtes qui restent.

En aval, il faut collecter dans des bases de données, appelées CRF (Case Report Forms), toutes les informations recueillies sur les patients de l'étude. Ces données sont gérées par des ARC ou TRC (Attaché ou Technicien de Recherche Clinique).





# RECHERCHE ET ÉTHIQUE : un cadre législatif contraignant mais nécessaire.

« *Éthique et recherche sont indissociables, et se questionnent de mille manières* » annonce le Pr Dominique Bordessoule, hématologue, Présidente de la Commission d'éthique de la Société Française d'Hématologie.

La recherche médicale est encadrée par de nombreuses lois mises en place en réponse à des pratiques historiques de recherche très peu éthiques, à la fin du XIX<sup>ème</sup> et au début du XX<sup>ème</sup> siècle, jusqu'aux pratiques scandaleuses des années 40. Le cadre législatif est aujourd'hui assez lourd et en constante évolution.

« *Les lois Évin ont créé le classement a priori des essais cliniques avec ou sans « bénéfice individuel direct », spécificité française, souvent difficilement applicable, souligne le Pr Bordessoule. Depuis les lois se sont homogénéisées entre pays européens et ont évolué pour, rester vigilantes en terme de protection des personnes se prêtant à la recherche tout en se simplifiant afin de ne pas retarder les progrès de la recherche. Il est en effet très difficile de définir à l'avance si une nouvelle attitude thérapeutique ou une nouvelle molécule entrainera véritablement un bénéfice par rapport à la stratégie standard.* »

Il est essentiel de bien faire comprendre cette notion au patient au moment du recueil de son consentement, afin qu'il puisse se déterminer librement et sans contrainte. Il n'y a pas de « bon bras » a priori, sinon la question de son avantage ne ferait pas l'objet d'une recherche : c'est la définition du bras dit « de référence ».

« *La recherche clinique vise à améliorer le traitement dit standard, validé car ayant obtenu les meilleurs résultats dans des études antérieures, en proposant un nouveau bras, dit expérimental, longuement discuté par un groupe d'experts à partir de résultats préliminaires faisant espérer une amélioration* » poursuit le Pr Bordessoule.

La conception, la gestion et la publication des essais cliniques sont rigoureusement encadrées avec des comités de surveillance qui vérifient tout au long de l'étude que le nouveau traitement n'est pas délétère. Les tensions éthiques de la recherche clinique naissent de la recherche d'un juste positionnement entre ce cadre et la faisabilité, car des procédures trop contraignantes ralentissent la recherche clinique et donc l'accès à une nouvelle molécule pour des malades dont le temps est parfois compté.

Pour pallier ces contraintes et aller plus vite tout en respectant les bonnes pratiques de recherche clinique, les études sont aujourd'hui multicentriques, nationales ou internationales. En effet, pour obtenir un résultat quand on compare 2 stratégies de traitement, il faut un nombre suffisant de malades qui répondent aux critères de l'étude. Cependant pour chaque malade candidat, il est indispensable que participer à un projet de recherche clinique soit un vrai choix individuel.

« *Certains s'y engagent facilement parce qu'il y a une espèce de résilience, de sublimation de leur parcours de soins, explique le Pr Bordessoule, ils souhaitent faire de cette maladie quelque chose de positif, à l'inverse, d'autres ont toujours la crainte d'être des cobayes. Il est essentiel de respecter leur refus, sans les culpabiliser, car participer à un protocole de recherche clinique, même s'il est pertinent, c'est tolérer.* »

Les études cliniques nécessitent également une sélection des patients ; ce qui signifie que certains patients sont a priori exclus, car vulnérables, trop âgés ou souffrant d'autres pathologies qui risqueraient de rendre inexploitable les résultats des études...

« *L'essai clinique sur des patients très sélectionnés ne donne donc pas une image exacte de l'avantage ou de la tolérance dans la « vraie vie » d'un nouveau traitement, c'est-à-dire dans la véritable population de malades. Et, conclut le Pr Bordessoule, les associations de patients ont un rôle à jouer dans ce domaine*

*pour sensibiliser les investigateurs et les promoteurs à poursuivre les recherches dans des populations de tranches d'âge plus élevées, ou avec des comorbidités, pour s'assurer que l'avantage d'un protocole validé sur des adultes jeunes persiste avec des doses nécessairement adaptées. »*

## Prise en compte de la vulnérabilité

Vulnérabilité ne signifie pas uniquement comorbidité, c'est-à-dire maladies associées. La comorbidité s'évalue facilement par des indicateurs biologiques ou de « performance status » de l'Organisation Mondiale de la Santé qui mesurent l'autonomie physique.

La vulnérabilité est plus complexe, elle peut être sociale, psychologique, cela peut être une instabilité émotionnelle ou un niveau éducationnel ne permettant pas la compréhension de l'information souvent complexe d'un consentement éclairé. Pour ces patients vulnérables, souvent âgés, peu pris en compte jusqu'à présent, des prises en charge spécifiques commencent à se mettre en place en interface avec des services de gériatrie.

## La commission d'éthique de la société Française d'hématologie

C'est un lieu de réflexion et de rédaction de recommandations professionnelles destinées aux hématologues dans leur pratique quotidienne, à partir de situations qui entraînent des tensions éthiques. Quand limiter les soins ? Quand transférer un malade en réanimation ? Est-il éthique de greffer un patient ou de ne pas le greffer ?

Ce sont des discussions collégiales, entre le monde médical des hématologues juniors et seniors, en exercice ou à la retraite, et des représentants des soignants infirmiers, psychologues, mais aussi de la société par la présence d'un philosophe qui apporte un œil extérieur sur le débat.

## Les dérives du consentement éclairé...

Les consentements éclairés sont un garde-fou très important sur des pratiques d'information des patients, auparavant variées et variables selon l'investigateur.

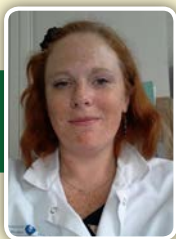
*« Cependant, les formulaires de consentements éclairés sont devenus tellement longs par un souci d'exhaustivité peu raisonnable, qu'ils sont devenus l'inverse de ce qu'ils devaient être. Actuellement, on se demande si l'objectif n'est pas de protéger le promoteur, qu'il soit industriel ou institutionnel, plutôt que le patient, se questionne le Pr. Bordessoule. Pour avoir été très longtemps membre d'un CPP (Comité de Protection des Personnes qui valide ces formulaires), je crains que le mieux ne soit l'ennemi du bien. »*

En hématologie, les pratiques de recherche au cours des 3 dernières décennies, ont évolué de l'absence quasiment complète de consentement éclairé, à des documents d'information de 20-30 pages présentés parfois au patient immédiatement après l'annonce du diagnostic ; c'est le cas dans les myélomes en hypercalcémie ou très graves pour lesquels il faut commencer très vite la prise en charge.

Les informations et le consentement aux soins classiques devraient être fait en amont de la proposition de recherche. Ensuite le consentement à la recherche se baserait sur l'explication des objectifs et du schéma du protocole par rapport au traitement standard, de ses risques et inconvénients (nombre de prises de sang ou séjours supplémentaires), et de ses possibles avantages.



# LES INFIRMIÈRES ET LA RECHERCHE CLINIQUE



**Audrey PORTALEZ**

*Infirmière d'annonce, de suivi et d'interface en oncologie médicale - CHU Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris*

## « Je suis une « oreille » derrière les médecins, à l'écoute de la qualité de vie du malade »

« Pour les patients, je suis beaucoup plus à l'écoute de leur vie, de ce qu'ils éprouvent au jour le jour. C'est leur qualité de vie qui nous préoccupe le plus, et je les conseille pour adapter au mieux le protocole de l'étude dans leur quotidien. Nous n'avons pas la même approche que le médecin. Il est celui qui propose le traitement et il y a un enjeu autour du lui qu'il n'y a pas avec l'infirmière. Souvent le patient n'ose pas poser au médecin des questions d'ordre personnel, qui ne sont pas importantes au plan médical, mais qui sont essentielles pour sa vie quotidienne. »



## « Nous remontons vers les médecins des informations comme les effets secondaires »

« Nous avons en permanence une vingtaine d'essais en cours dans le service. L'ARC du service m'informe systématiquement de chaque nouvel essai, ce qu'on en attend et ce qui est mis en place. Cela me permet de comprendre, d'une part le but de l'essai et de pouvoir le ré-expliquer au patient, et d'autre part d'être capable d'alerter les médecins très vite en cas de mauvaise tolérance. »

## « Nous accompagnons le patient dans sa décision »

« Beaucoup de patients se sentent sécurisés quand ils rentrent dans une étude parce qu'ils ont l'impression que l'on s'occupe un peu plus d'eux.

A l'inverse, certains patients ne veulent pas être envahis par le médical, ils veulent venir le moins souvent possible pour se sentir moins malade et être tranquilles en dehors de l'hôpital. »

## « Il n'y a aucun engagement à long terme obligatoire »

« Ce qu'il y a en plus dans l'essai clinique par rapport à notre rôle habituel, c'est de ne pas savoir quel traitement est donné, et psychologiquement cela peut être difficile pour les patients. Si cela les angoisse trop, ils peuvent arrêter l'essai quand ils le souhaitent sans conséquence sur leur prise en charge. Nous les rassurons aussi sur le fait que dans les études cliniques, surtout en cancérologie, le groupe de référence reçoit toujours le traitement optimal standard. Ils ne sont jamais sans traitement. En outre, si la maladie évolue ils seront sortis de l'étude et un autre traitement sera mis en route. »



**Patricia FORLINI**

*Infirmière de recherche clinique, Institut Curie, Paris*

## « Nous sommes un relai des médecins. »

« Cela fait 5 ans que je suis infirmière de recherche clinique et j'avais envie de valider ce que je faisais. J'ai donc passé, comme les Assistants de Recherche Clinique ou ARC, un diplôme inter-universitaire qui forme notamment sur la méthodologie et la législation des études. Par ailleurs, il est important de bien connaître la pathologie des patients pour lesquels on travaille. Nous recevons les malades après que les médecins leur aient proposé le protocole et fourni la notice d'information. Parfois, face au médecin, ils n'ont pas osé refuser de participer à l'étude, mais ils vont nous confier qu'ils ont des difficultés, que cela paraît trop lourd pour eux, qu'ils habitent trop loin... Les médecins tiennent toujours compte de notre ressenti.

Je dis souvent aux patients que participer à une étude, cela ne doit pas être pour nous faire plaisir, c'est d'abord leur décision personnelle, il ne faut pas qu'une étude soit un poids supplémentaire pour eux. On les met à l'aise, ils acceptent ou ils refusent. Il faut qu'ils soient convaincus, qu'ils aient envie d'y participer. Ils peuvent en tirer un bénéfice, mais il y a aussi un intérêt pour les autres patients qui seront atteints plus tard de la même pathologie. »

## Valérie PARMENTIER

*Infirmière d'hôpital de jour en hématologie - CHU Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris*

### « Des malades pas toujours bien informés »

« Dans notre service, nous avons régulièrement des patients inclus dans des essais cliniques, mais essentiellement avec des produits que nous utilisons déjà. Ce sont généralement les Attachés de Recherche Clinique qui, après la consultation médicale, reprennent les explications du protocole, les différents prélèvements et les cycles de traitements avec les patients. Nous n'intervenons que pour faire les injections et éventuellement donner des informations complémentaires si besoin. Les patients sont généralement assez confiants bien que parfois ils manquent un peu d'explications, on a l'impression qu'ils ne sont pas toujours bien informés, qu'ils n'ont pas forcément compris l'étude, pourquoi ils sont obligés d'attendre, de revenir, d'être prélevé à nouveau... »



## Michèle DOUARRE

*Cadre Supérieur de Santé retraitée depuis 2 ans (onco-hémato/hôpital Saint-Louis, puis 10 ans onco-hémato/Institut Curie, avec secteurs de recherche clinique) - Secrétaire de l'Association Française des Infirmier(ère)s de Thérapie Cellulaire, d'Hématologie, d'Oncologie et de Radiothérapie (AFITCH-OR)*

### « La recherche clinique, c'est avant tout une grande rigueur. »

« C'est un passionnant de participer à la mise sur le marché d'un nouveau traitement, d'un nouvel espoir pour les patients. Il faut être bien informé pour ne pas prendre de risques et éviter les erreurs. On ne peut pas demander aux infirmières d'exécuter seulement une prescription médicale sans avoir été informée exactement des objectifs. Il faut la volonté de chacun des professionnels. Dans les centres

hospitaliers non experts en recherche clinique, la recherche clinique est moins structurée et c'est le rôle du cadre de santé d'alerter et de demander à l'équipe médicale, pour le bien des patients, que l'infirmière qui aura en charge le patient inclus dans l'essai, soit bien informée, et qu'il y ait également dans les semaines précédentes une réunion pour que le médecin présente ce protocole à l'ensemble de l'équipe. »

### « Un rôle de retranscription des fiches techniques du protocole. »

« Les infirmières participent à la mise en place des protocoles au cours de réunions avec tous les acteurs de l'étude. Cette implication est essentielle car elles peuvent parfois alerter en disant : « Attention, là techniquement ce n'est pas possible, on ne peut pas faire de telle ou telle façon, il vaut mieux faire autrement ». Ce sont des petits détails mais c'est le quotidien de l'infirmière, qui est dans la réalisation pratique du protocole, des perfusions par exemple. Chacune d'entre elles prend en charge un protocole particulier pour retranscrire elle-même de façon très pratique sur le papier les modalités de mise en œuvre de ce protocole. L'information des infirmières impliquées dans le traitement est d'autant plus importante que pour nos patients il faut reprendre plusieurs fois les explications. Il y a aussi un suivi téléphonique par les infirmières en inter-cures ; les patients peuvent appeler 24h/24, une infirmière répond et passe les appels au médecin si nécessaire.

Au-delà des aspects techniques, les infirmières ont un rôle d'information, d'accompagnement, un rôle de relation d'aide très important car ce sont malgré tout des patients fragiles, même les plus combattifs. »

## PAROLES DE PATIENTS :

Pierre : « La proposition d'étude clinique est souvent vécue comme une deuxième « annonce ». Le message perçu est que « la médecine classique ne peut plus rien pour vous », d'où une sidération et une perte d'information. »

Bernard : « Sur un plan psychologique et humain, les débuts ont été très difficiles. On n'est pas préparé à une avalanche de mauvaises nouvelles sur une période aussi courte et le personnel de l'hôpital ne vous aide pas forcément sur ce plan. Cette période a été pour moi une source importante de dépression : j'ai compris, avec le recul, que deux logiques contradictoires « s'affrontent », d'un côté la logique sécuritaire des CHU, que l'on ne comprend pas nécessairement au début par manque de discussion et de concertation, et de l'autre la logique de qualité de vie et de bien-être qui prime sur toute autre considération »



# COMMENT CONNAÎTRE LES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE CLINIQUE À LAQUELLE J'AI PARTICIPÉ ?



## PAROLES DE PATIENTS :

Alain : « J'aimerais être destinataire du résultat des analyses périodiques et, à la fin de l'essai, recevoir un petit mot de remerciement du responsable accompagné du rapport de synthèse de l'étude. J'ai l'impression d'avoir été le rat de labo qu'on jette à la fin de la manip... »

Pr Jean-Paul Femand : « Que le malade soit informé des résultats à la fin de l'étude à laquelle il a participé, serait souhaitable. C'est habituellement par le biais de l'AMM donnée au médicament de l'étude, ou des ATU, que le malade se rend compte qu'il a pu contribuer à faire avancer la recherche. Par exemple, le Velcade® sous-cutané...

**Mais attention aux faux espoirs.** La surinformation est source d'anxiété. Donner des informations trop rapides peut induire des mes-

sages qui ne seraient pas confirmés. C'est le cas du Revlimid® en traitement d'entretien. Le premier message est qu'il allonge considérablement la durée de vie jusqu'à la progression de la maladie, c'est un médicament miracle ! Le deuxième message, un peu contradictoire, c'est que nous n'avons pas encore la preuve qu'il allonge la survie globale ; en outre il induit potentiellement des seconds cancers. Il faut donc être très prudent, on a besoin de temps. C'est aussi le rôle des rencontres entre les médecins et les malades, comme la Journée d'information sur le myélome, qui permettent d'informer avec prudence. »

## L'AF3M ET LA RECHERCHE MÉDICALE

Créée en 2007 avec le soutien de l'IFM présidé à l'époque par le Professeur Jean-Luc Harousseau, l'AF3M soutient les études et la recherche clinique car elles sont de nature à faire avancer la lutte contre la maladie. Elle souhaite que ces travaux incluent les aspects éthiques, épidémiologiques et économiques, qu'ils prennent en compte les Sciences Humaines et Sociales. Dans cet objectif, les fiches publiées sur son site [www.af3m.org](http://www.af3m.org) ne se limitent pas aux protocoles d'essais de médicaments mais abordent des problématiques plus larges. De même depuis 2013 l'Appel à Projets de l'AF3M «le myélome et ses malades» s'adresse à tous les professionnels médicaux, paramédicaux et chercheurs en Sciences Humaines et Sociales et plus uniquement aux médecins en charge des essais cliniques.

Les laboratoires pharmaceutiques financent naturellement le développement des nouveaux médicaments. Avec les autorités de Santé et notamment l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, ils sont des acteurs essentiels de la Recherche Médicale sans qui rien ne pourrait se faire.



L'AF3M encourage les malades du myélome à participer aux études et essais ; elle considère toutefois qu'il est essentiel que les malades concernés puissent s'engager en toute connaissance de cause, soient informés des bénéfices attendus mais également des risques (désagréments, effets secondaires attendus,...), aient la possibilité d'accéder aux résultats partiels et complets des essais auxquels ils participent.

L'AF3M souhaite faire valoir auprès des différents acteurs en matière de recherche (médecins, industrie pharmaceutique, autorité de santé, ...) le point de vue des malades ; elle souhaite que l'amélioration de la qualité de vie soit un objectif important. Dans ce but, elle demande à participer le plus en amont possible à la définition des essais et études et à être consultée sur les textes soumis aux malades en vue d'obtenir leur consentement.



## CERTAINES ASSOCIATIONS S'ENGAGENT DANS LA RECHERCHE

*Vololona Rabeharisoa, Professeur de sociologie à Mines-ParisTech, Centre de sociologie de l'innovation.*

L'engagement des associations de malades dans la recherche médicale est assez récent à l'échelle de l'histoire des associations :

- Années 1930-40 : naissance des premiers regroupements de malades autour de pathologies chroniques. Leurs préoccupations étaient centrées sur la gestion de la vie quotidienne avec la maladie, la gestion des ruptures familiales, sociales et professionnelles. Leur objectif était essentiellement l'**entraide**, mission première de toute association.
- Années 1960-70 : sous l'influence des nouveaux mouvements sociaux en Amérique du Nord, en particulier sur les droits civiques, des associations de patients ont adopté le mode de la **revendication**. L'objectif de ces associations, très investies dans le champ politique, comme par exemple les mouvements des personnes homosexuelles, était la lutte contre l'exclusion et la stigmatisation des personnes différentes. La lutte pour les droits devient une mission très importante de nombreuses associations.
- Années 1980-90 : c'est dans ce paysage déjà bien installé, qu'émerge la mission d'**engagement dans la recherche** pour un petit nombre d'associations. Plutôt que de trouver des financements, leur but très pragmatique est de mobiliser les chercheurs et professionnels de santé vers une meilleure connaissance de maladies mal prises en charge, sans stratégie thérapeutique efficace. Les exemples les plus connus sont l'Association Française contre les Myopathies et les Associations de lutte contre le sida. En plus de la mission d'entraide et de défense des droits, elles souhaitent initialiser ou consolider un processus de recherche. *« Cet engagement dans la recherche a eu un effet très net sur la démocratisation des sciences »* constate Vololona Rabeharisoa.

### Comment une association s'engage-t-elle dans la recherche ?

En apportant des actifs spécifiques nécessaires à la recherche, comme des collectes de matériau biologique pour la recherche fondamentale, ou, pour la recherche clinique, en mettant à la disposition des chercheurs des registres de patients que l'association a constitués, ou en facilitant le recrutement de patients pour les essais cliniques... mais aussi en apportant des connaissances sur la maladie en collectant l'expérience des malades, comme les difficultés de vivre au quotidien avec la maladie ou les problèmes d'effets secondaires des médicaments...



## LES APPORTS DE LA RECHERCHE EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES

Entretien avec Christine Durif-Bruckert, GRePS, EA 4163, Dép. de Psychologie sociale, Université Lyon 2

### La recherche, c'est aussi l'analyse du vécu du malade...

« On n'a pas envie de tout savoir, mais on veut qu'on nous écoute »

«La maladie n'est pas seulement l'ensemble des symptômes qui nous amènent chez le médecin. Elle demeure l'événement malheureux qui modifie irrémédiablement la vie individuelle des personnes concernées. » Georges Canguilhem, médecin et philosophe.

### Que sont les sciences humaines et sociales ?

Christine Durif-Bruckert : « Il s'agit d'un ensemble de disciplines qui se donnent l'homme et les faits humains pour objet d'étude. Elles regroupent : la psychologie, la sociologie, l'anthropologie, l'économie, l'histoire, la linguistique, la philosophie, les sciences de l'information et de la communication, etc. »

### Comment évalue-t-on ces disciplines ?

Christine Durif-Bruckert : « Ce sont des disciplines scientifiques et plusieurs types de méthodes sont utilisées en fonction de ce que l'on veut rechercher : **méthodes quantitatives** (par exemple, mesures de la qualité de vie par des échelles d'évaluation) et **méthodes qualitatives**.

Ces dernières, avec lesquelles je travaille, permettent de recueillir des expériences, du vécu et d'analyser des situations auxquelles sont confrontés les patients. On donne la parole aux patients dans le cadre d'entretiens individuels ou de groupes pour qu'ils expriment ce qu'ils vivent.

L'objectif est de pouvoir restituer ce qu'ils perçoivent aux professionnels de santé, leurs besoins, leurs peurs et leurs ressources. Les sensibiliser au vécu des patients, souvent méconnu et sous-estimé, pour adapter et transformer les pratiques de santé. »

### Qu'en retire le patient pour lui-même ?

Christine Durif-Bruckert : « L'autre aspect bénéfique de cette recherche est pour le malade qui peut s'exprimer, permettre au récit d'amener à la reconstruction, à la mise en ordre, et à la prévention. Dans le contexte des soins en cancérologie, la verbalisation du vécu le plus intime et du vécu social est encore peu valorisée du fait de la lourdeur des traitements au quotidien.

Tous les patients qui ont participé aux entretiens dans le cadre de nos travaux de recherche nous le disent, ils s'étonnent de parler si librement et expriment qu'ils ne pensaient pas pouvoir rapporter autant de choses.

Cette participation à la recherche les rend auteur et acteur de leur maladie. Dans ce cadre des questionnements de la recherche, il se dégage de la plainte pour pouvoir construire quelque chose de sa maladie, de la maladie, et contribuer ainsi, à partir d'un récit intime et social, à une compréhension collective de la maladie. »

### Et pour les proches, qu'apporte la recherche ?

Christine Durif-Bruckert : « Pour les proches, fratrie ou conjoints, la démarche est la même. On sous-estime aussi, bien souvent, ce qu'ils vivent, car eux ne sont pas au cœur de la prise en charge. »

Le lancement du troisième Plan cancer (2014-2018) a été annoncé par le Président de la République François Hollande lors des Rencontres annuelles de l'INCa (Institut National du Cancer), le 4 décembre 2012. Sa préparation sera coordonnée par le Pr Jean-Paul Vernant, hématologue, Université Pierre et Marie Curie. Il sera conduit par les ministères de la Santé et de la Recherche et sa mise en œuvre sera pilotée par l'INCa. La réduction des inégalités face au cancer est l'une des priorités de ce Plan :

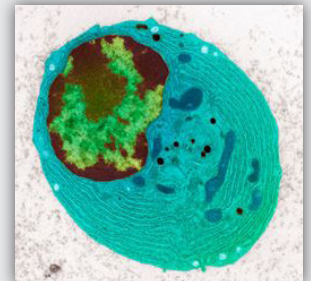
- Renforcer les campagnes de dépistage automatique.
- Nouvelle prise en charge, davantage à domicile.
- Améliorer les « passerelles » entre les spécialités médicales, incluant les médecins généralistes.
- Faciliter le quotidien des malades. Reprise d'activité pour le salarié, qu'il soit malade ou guéri. Accès facilité aux prêts et aux assurances.
- Renforcer les travaux épidémiologiques, pour détecter les facteurs environnementaux ou personnels impliqués dans le développement des maladies.

## PAROLES DE PATIENTS :

Pierre : « Les associations de patients ont fait reconnaître que les essais cliniques ne se font pas sur des molécules, mais sur des personnes malades. C'est un malade qui est traité et non une maladie »



La F.F.R.M.G. est la première et la seule Fondation Française spécifiquement consacrée à l'étude du myélome et des gammopathies. Elle souhaite particulièrement promouvoir les recherches consacrées à la compréhension des mécanismes de ces maladies. Elle est également novatrice par le fait qu'elle privilégie la formation des nouvelles générations en apportant un soutien préférentiel à des programmes de mobilité et d'échange destinés à de jeunes chercheurs. A travers ces objectifs, la F.F.R.M.G. ambitionne d'apporter des contributions déterminantes pour la qualité de la vie et pour l'espérance de vie des malades.



La F.F.R.M.G. est dirigée par un Conseil d'Administration composé de ses 3 membres fondateurs (Professeurs Jean-Paul FERMAND, Thierry FACON et Philippe MOREAU), de Monsieur Vivien DE GUNZBURG et de Monsieur Dominique RAIMBOURG, député de Loire-Atlantique, et des Professeurs Jean-Claude BROUET, Jean-Pierre GRUNFELD et Benjamin VAN CAMP. La première réunion de ce conseil a eu lieu le 16 décembre 2011, au siège de la Fondation de France, en présence de l'un de ses représentants, Monsieur Frédéric BERARD. Le professeur Jean-Paul FERMAND a été désigné Président de la FFRMG. Monsieur Vivien DE GUNZBURG en a été nommé Trésorier. Depuis juin 2013, Bernard DELCOUR président de l'Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M) la représente au sein du comité exécutif, à titre d'observateur.

La FFRMG est placée sous l'égide de la Fondation de France. Elle bénéficie ainsi de l'expertise de celle-ci en matière d'aide à la recherche, tout en garantissant à ses donateurs les meilleures conditions et une utilisation rigoureuse et optimale de leurs dons. Plus d'informations sur le site Internet de la FFRMG : <http://www.ffrmg.org>



Dr Cyrille Hulin

« Les progrès dans le myélome sont tels que les patients diagnostiqués aujourd'hui n'auront pas le même traitement en rechute que ceux qui rechutent actuellement ».



## DES ESPOIRS DE NOUVEAUX TRAITEMENTS DANS LE MYÉLOME

« La recherche progresse activement dans le myélome avec beaucoup de nouvelles molécules, annonce le Pr Thierry Facon, hématologue, Lille. Elles se répartissent en deux grandes catégories de produits, ceux appartenant aux familles que l'on connaît déjà, et ceux d'une nouvelle classe, les anticorps monoclonaux. »

### Les molécules issues des traitements existants

Dans la famille des immuno-modulateurs ou « imids », dont le thalidomide est le chef de file et le lénalidomide (Revlimid®) le traitement de 2ème génération, apparaît maintenant le pomalidomide, qui vient d'être approuvé en Europe, et utilisable en France en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation).

Dans la famille des inhibiteurs du protéasome, initiée avec le bortézomib (Velcade®), premier dans sa classe, le carfilzomib est en phase avancée de développement, approuvé aux Etats-Unis mais non en Europe, mais qui va rentrer dans un programme d'accessibilité en France par ATU, et des inhibiteurs, administrés par voie orale et non plus injectable, arrivent avec l'ixazomib ou MLN9708, et l'oprozomib « Ces molécules iront à l'enregistrement si tout se passe bien autour des années 2020, affirme le Pr Facon. On aura alors une offre assez importante de médicaments et on risque de devoir opérer un choix entre des médicaments d'une même famille, ce qu'on n'a jamais connu dans cette maladie... »

### La nouvelle classe des anticorps monoclonaux

L'autre catégorie est une nouvelle classe de médicaments pas encore enregistrée dans le myélome. Il s'agit de la famille des anticorps monoclonaux. Les premières études avec l'élotuzumab ont déjà fait l'objet de communications dans les grands congrès internationaux et cette molécule est en expertise de phases 1, 2, et maintenant de phase 3.

Mais le petit dernier, le daratumumab, anticorps monoclonal anti-CD38 (il bloque la molécule CD38 portée par les plasmocytes malins) suscite beaucoup d'espoir. Cette molécule est en phase 1-2 d'escalade de doses, et mobilise beaucoup les chercheurs de l'industrie pharmaceutique actuellement. « Les anticorps monoclonaux anti CD38 sont très prometteurs car ils sont capables d'obtenir des réponses en monothérapie, chez des patients ayant des myélomes très avancés, souligne le Pr Facon. C'est quelque chose que l'on n'avait pas vu dans cette maladie jusqu'à présent et qui est très encourageant quant aux combinaisons thérapeutiques que l'on va pouvoir établir. Les hématologues suivent ces molécules comme le lait sur le feu ».

### La disponibilité des nouveaux traitements en traitement initial du myélome

Les nouvelles molécules sont d'abord étudiées en rechute, puis, si elles montrent un bon rapport bénéfice/risque, elles rentrent dans l'expertise plus compliquée et plus exigeante de la première ligne.

« La réglementation française de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) est une des plus rigoureuses dans le monde, poursuit le Pr Facon, et cela sera de plus en plus difficile d'enregistrer des nouveaux médicaments en traitement initial du myélome. En outre, le myélome est une maladie qui confère

au patient au diagnostic une certaine espérance de vie, et qui n'est plus du tout une maladie désespérée comme elle a pu l'être dans le passé ».

## Les enjeux de l'étude FIRST

Les résultats de cette importante étude, appelée aussi IFM 2007-01 ou MM020, seront présentés en décembre 2013 au grand congrès de la société américaine d'hématologie (ASH). Ils sont très attendus par les hématologues car ils pourraient changer la stratégie thérapeutique des sujets non éligibles à l'autogreffe, soit 2/3 des patients. Dans cet essai, le traitement standard melphalan-prednisone-thalidomide a été comparé à l'association du Revlimid® à de faibles doses de dexaméthasone, au diagnostic chez plus de 1600 patients inclus entre 2008 et 2010. L'autre enjeu de ces résultats est la participation de cette étude à une nouvelle soumission aux autorités de santé du Revlimid® pour une approbation de ce produit en première ligne de traitement.

## Une initiative française pour les jeunes hématologues

Soutenue par l'association AF3M et sous l'égide de la Fondation de France, a été créée il y a 2 ans une Fondation de recherche sur le myélome et les gammopathies monoclonales qui participe à l'effort de recherche national sur le myélome. Son objectif est la formation de la jeunesse. Elle offre des bourses de recherche, ou un financement à de jeunes cliniciens ou biologistes qui vont accomplir un travail de recherche à l'étranger.



## VERS UN TRAITEMENT « À LA CARTE » DES PATIENTS...

Pr Hervé Avet-Loiseau, Président de l'IFM, Unité de Génomique du Myélome, CHU Toulouse :

« La recherche dans le myélome est extrêmement active, avec beaucoup d'investissements, que ce soit en clinique avec l'évaluation de nouveaux médicaments, ou au niveau biologique avec une meilleure compréhension de la maladie et, peut-être à terme, une meilleure sélection des traitements pour chaque patient. »

Aujourd'hui tous les patients sont traités de la même façon puisque l'on considère que le myélome est une maladie relativement unique. Dans le cadre des études de l'IFM, l'ADN des chromosomes, c'est-à-dire les gènes, ou génome, des cellules tumorales a d'ores et déjà été séquencé chez plus de 80 patients pour essayer d'identifier des marqueurs, des gènes spécifiques, communs à certains patients, et de voir s'ils sont associés à une meilleure réponse à tel ou tel traitement, ou à tel ou tel effet secondaire.

« Nous espérons pouvoir ainsi définir, en fonction du profil génétique des cellules malades, différents types de myélome, commente le Pr Hervé Avet-Loiseau. Et partant de là essayer de proposer des traitements qui soient adaptés à chaque sous-type. »

Aujourd'hui les premiers résultats montrent que le myélome est une maladie très hétérogène car on retrouve beaucoup d'anomalies au niveau de l'ADN des cellules tumorales, et on n'arrive pas encore à regrouper les patients selon un profil d'anomalies génétiques particulier.

L'analyse de grandes séries de patients traités dans les protocoles de manière uniforme devrait aider

dans cette recherche. « *Dans les 3-4 ans à venir, poursuit le Pr Avet-Loiseau, en faisant le profil de tous les patients au diagnostic, on espère pouvoir dire que tel patient qui a un profil « A » sera très sensible à tel traitement, et à l'inverse le patient avec un profil « B » aura une réponse complètement différente, il faudra donc lui proposer cet autre traitement, plutôt que de proposer le même traitement à tout le monde. Le traitement sera individualisé pour chaque patient* ».

Le traitement sera adapté pour être le plus actif possible dès le diagnostic, mais aussi à la rechute, sur ces différents types de myélomes.

## Moins d'anomalies défavorables chez le sujet très âgé

Au niveau des chromosomes, on connaît la valeur pronostique négative de certaines anomalies comme la translocation entre le chromosome 4 et le 14, t(4;14), ou la délétion du bras court du chromosome 17, del(17p), qui sont recherchées surtout chez les sujets les plus jeunes traités par des approches intensives. Récemment, l'Intergroupe Francophone du Myélome a publié dans le Journal of Clinical Oncology (JCO) les résultats de l'analyse rétrospective d'une grande cohorte de 1890 patients âgés souffrant de myélome (âge médian : 72 ans). Parmi les 1095 malades dont les données étaient exploitables, l'IFM a montré que l'incidence de la t(4;14) était très diminuée chez les malades les plus âgés (>75 ans) par rapport à ceux de 66-75 ans. Les deux anomalies t(4;14) et del(17p) gardent cependant leur valeur pronostique défavorable. Les auteurs concluent que les anomalies chromosomiques pronostiques doivent être recherchées quel que soit l'âge du patient, car elles permettent d'adapter la prise en charge.

## La recherche de gènes de prédisposition au myélome

Plus de 200 familles dont au moins 2 membres sont atteints de myélome ou de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) font l'objet d'une étude génétique lancée début 2008 en France. L'objectif des chercheurs est d'analyser l'ADN des familles touchées par ces rares formes familiales, pour découvrir les caractéristiques génétiques qui prédisposent à la survenue de ces dysglobulinémies familiales et acquérir une meilleure connaissance des mécanismes du myélome.

**Si vous avez plus de 18 ans** et que vous êtes apparenté au premier degré (parent, enfant, frère ou sœur) à **au moins 2 personnes atteintes de myélome ou de MGUS**, vous pouvez contacter, pour participer à cette étude génétique avec l'ensemble de votre famille, le Laboratoire de Caractérisation Moléculaire des Tumeurs aux Hospices Civils de Lyon par mail : [phrcmyelome@gmail.com](mailto:phrcmyelome@gmail.com), ou par téléphone : **04 78 77 28 91**.

