

dépistage
du cancer
du sein



Téléchargez le programme sur :
www.grand-nancy.org
www.carrefour-sante.com

Avec le soutien de



MA VIE EN ROSE

octobre
rose





Du développement du médicament à l'Evidence Based Medicine (EBM) le meilleur traitement pour un patient donné

Docteur Elisabeth LUPORSI
**Centre d'Investigation Clinique de Cancérologie (CICC) CHU-
CAV**
Vandoeuvre les Nancy



Objectifs des essais cliniques

Evaluer scientifiquement un médicament : 3 éléments importants

- **L'efficacité**
- **La tolérance**
- **La toxicité**

Développement d'un nouveau médicament

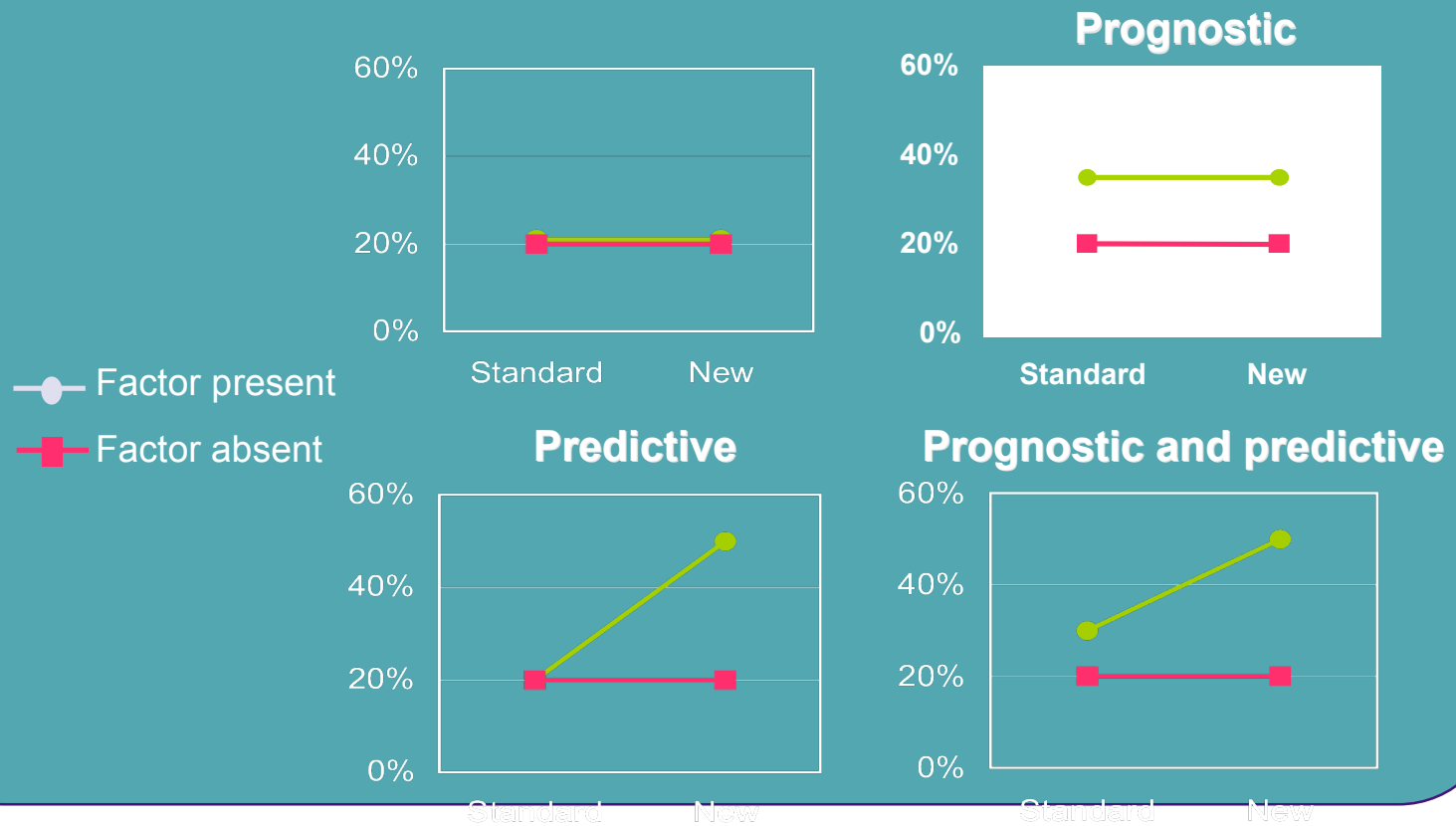
- **Après une étape d'expérimentation in vitro (activité pharmacologique) et sur l'animal (test de toxicologie) le passage chez l'homme en essai thérapeutique est nécessaire**
- **Il n'est pas éthique d'administrer un traitement dont on ne sait, alors qu'on pourrait le savoir, s'il est le meilleur des traitements disponibles voire même, s'il est efficace et s'il n'est pas nocif**

CCNE (Comité Consultatif National d'éthique)

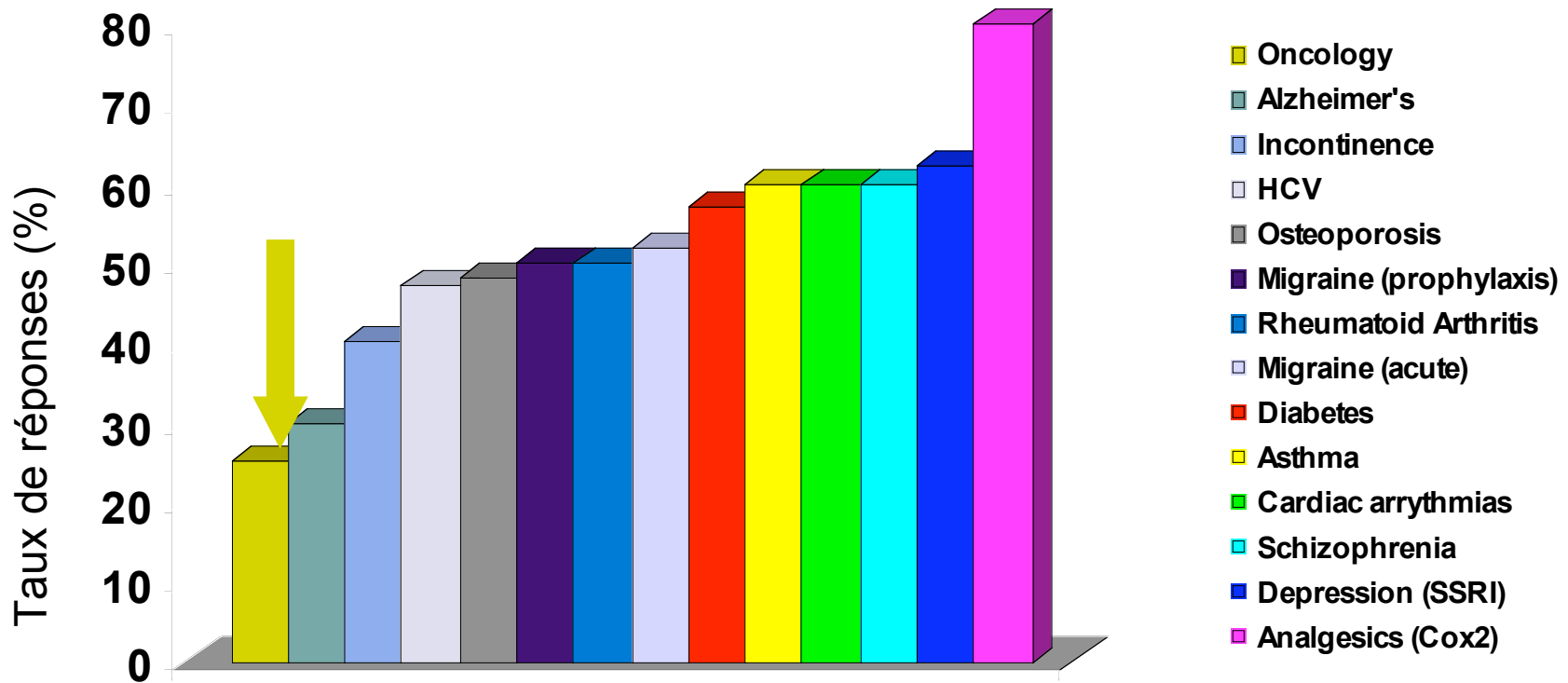
Aspects réglementaires : Comité de protection des Personnes

=> devoir d'essai

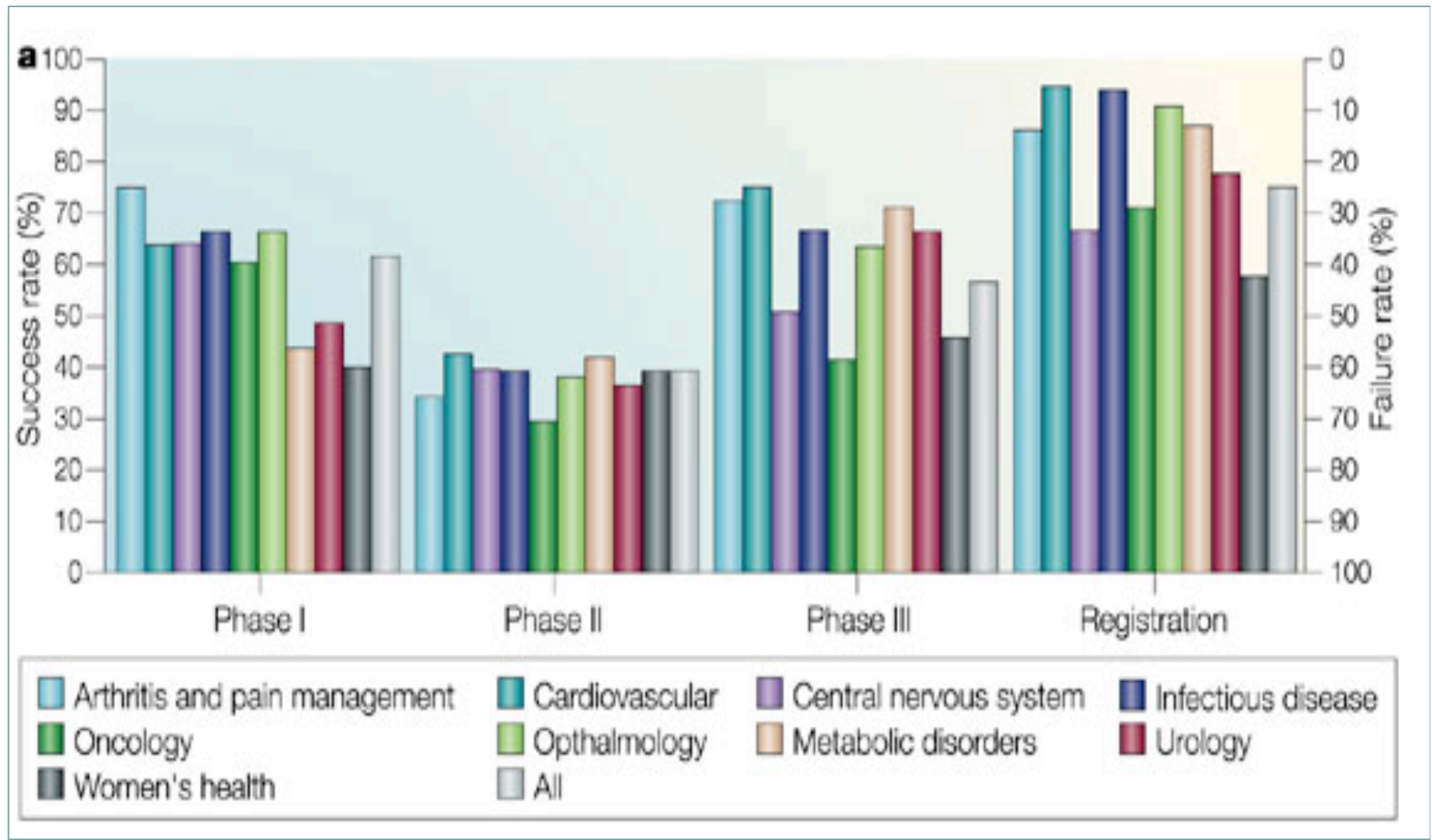
Prognostic and / or predictive factors (e.g., for response)



Obligation de trouver des marqueurs prédictifs de réponse



Brian Spear, Abbott Lau



Nature reviews | Drug discovery
www.nature.com

objectifs

Objectifs de la recherche

- **Evitez des traitements lourds inutiles**
- **Evitez les récives**
- **Etudier les caractéristiques génétiques des tumeurs →
identification de gènes avec risque élevé de métastases**

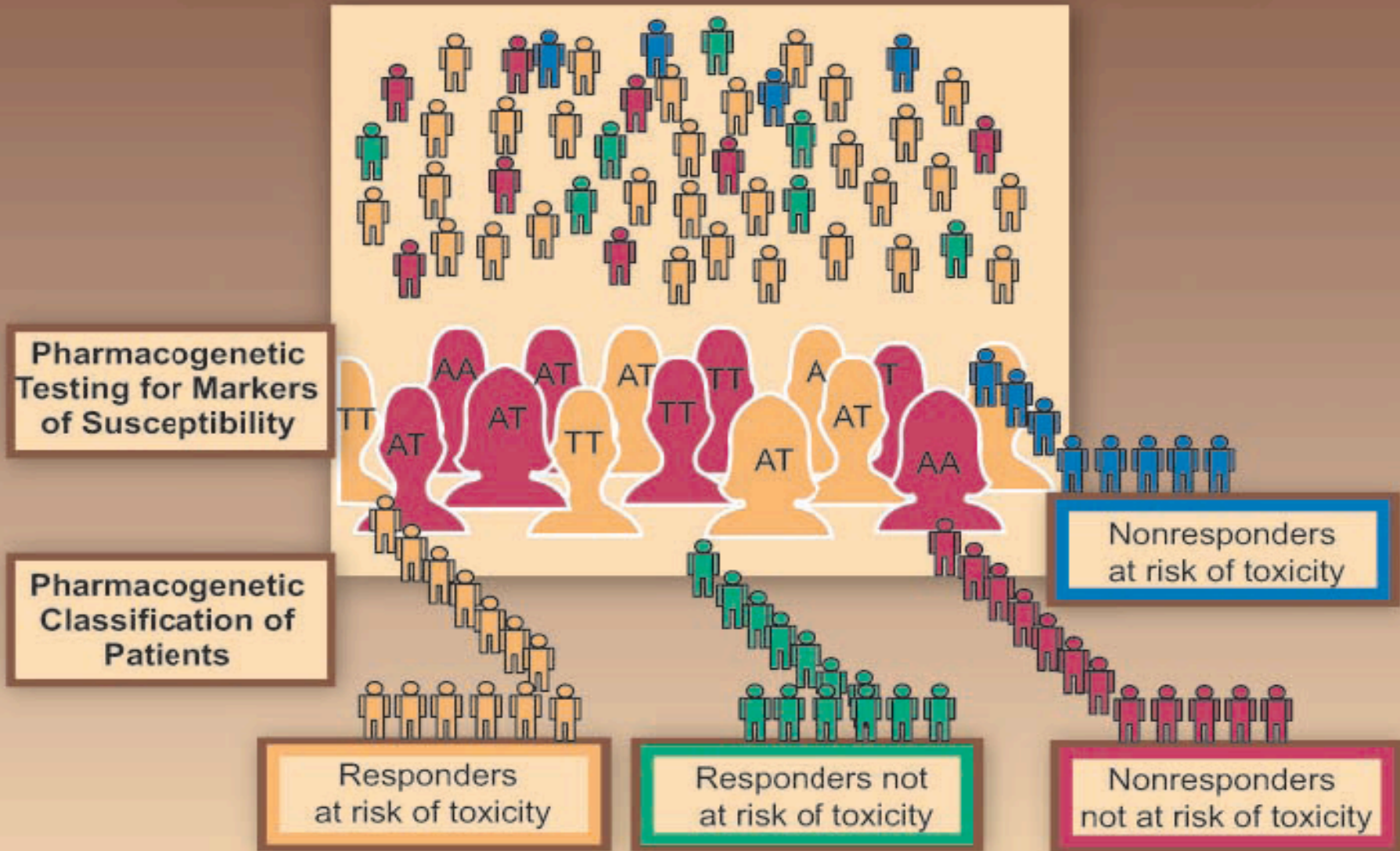
→mécanismes de la cancérogénèse

→épidémiogénétique

Cancérogénèse

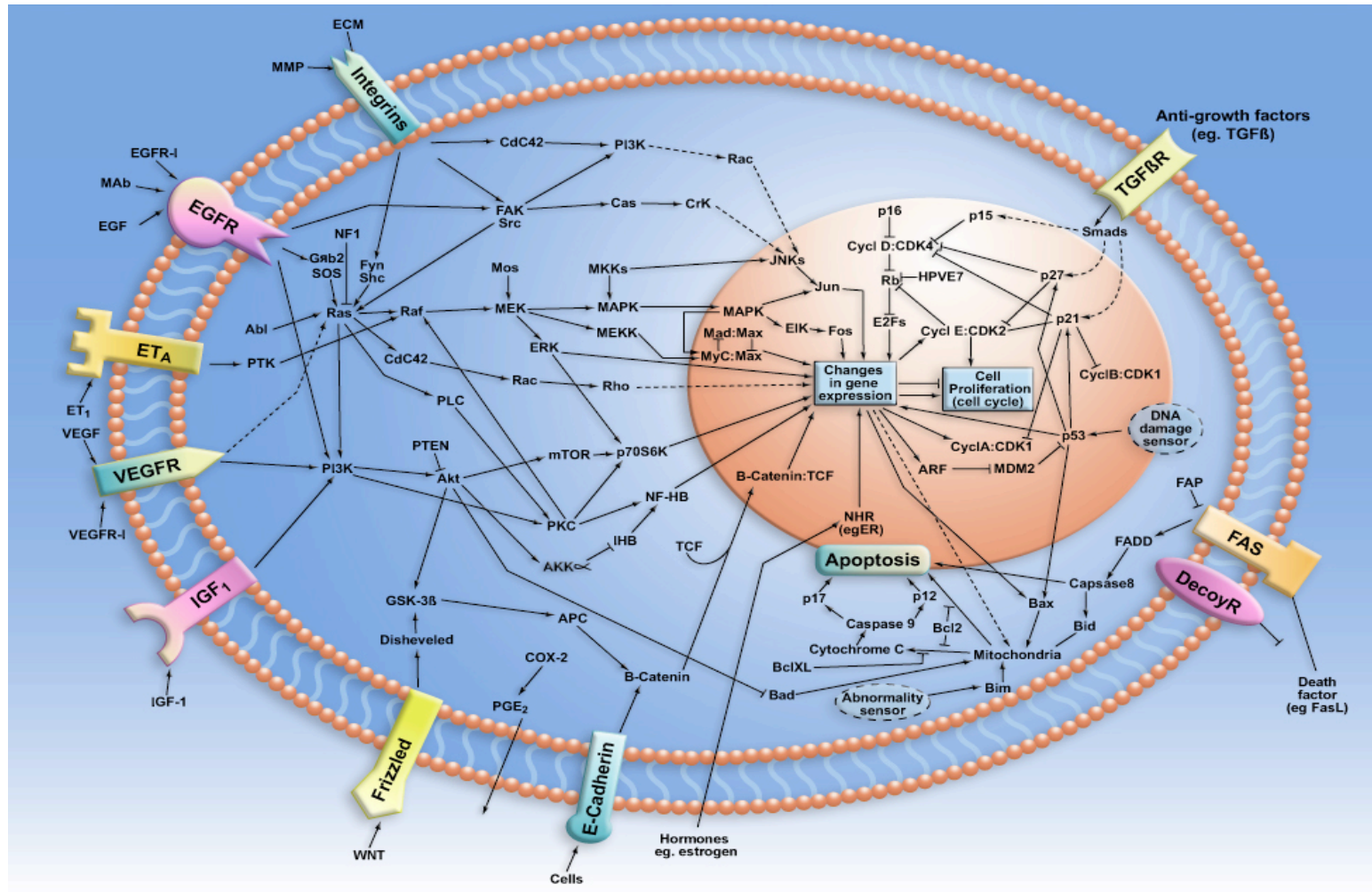
- Phénomène multi-étapes
 - Beaucoup de facteurs peuvent intervenir
 - Plusieurs mutations sur plusieurs gènes
- **multiplication anormale** des cellules , d'abord au **stade localisé**, puis possibilité **d'infiltration de la membrane basale** et risque de métastase

Genotype Association with Response to a Specific Drug



Adapted from the NCI-CGEMS web site

Mécanismes complexes mais de mieux en mieux connus



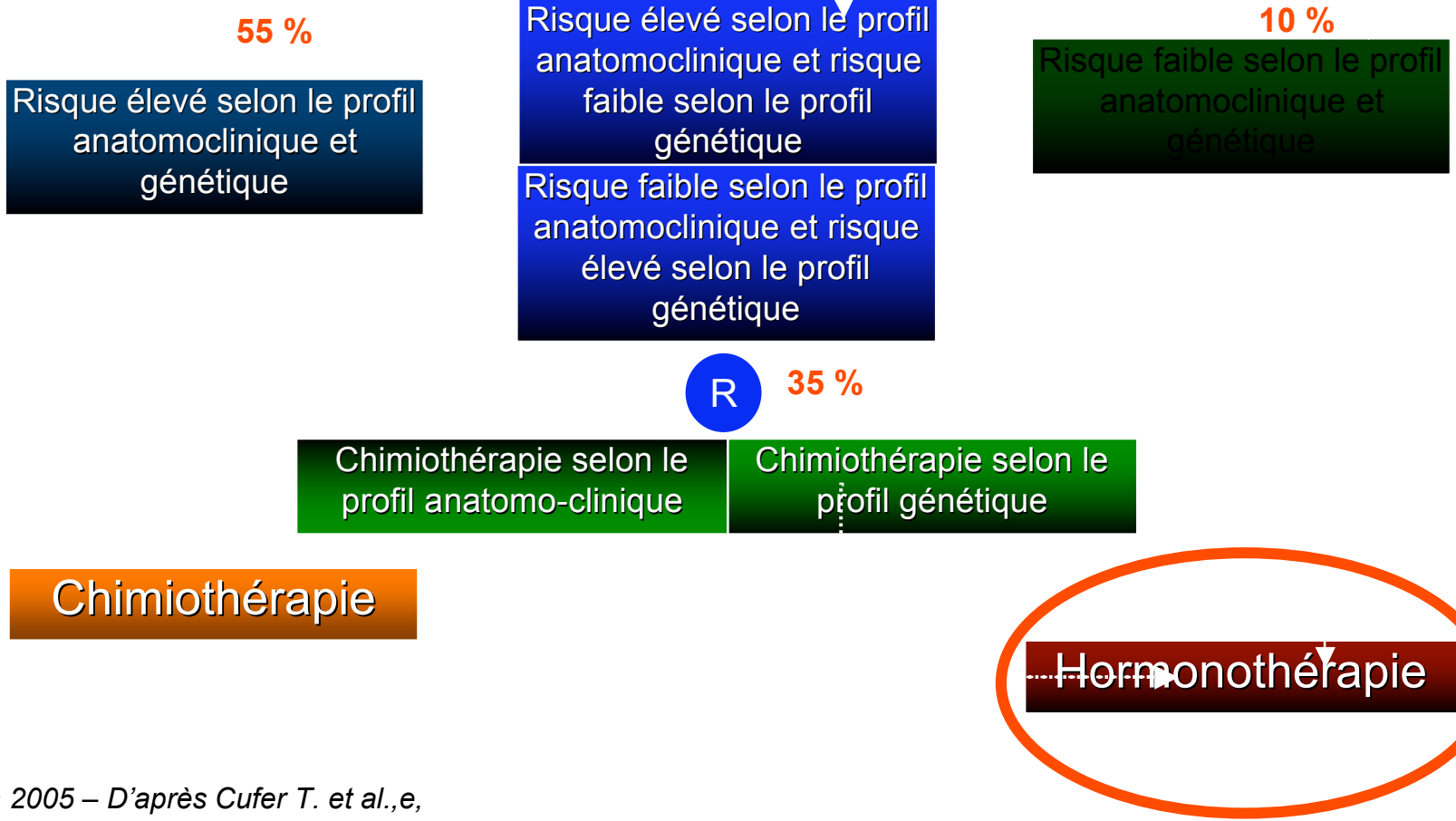
Décision de phase III :

« go or no go » décision

Activité biologique

		Taux de réponse > 20 %	Taux de réponse < 20 %, PK favorables, Inhibition cibles	Inhibition cibles seules	Pas d'activité biologique
toxicité	significative	Phase III	Phase III	Retourner en phase I et II	Arrêter le développement
	modeste	Phase III inutile, phase II suffisante	Phase III	Phase III si potentiel et cytostatique	Arrêter le développement

Evaluation du risque de rechute selon le profil anatomo-clinique et génétique (signature d'Amsterdam)



moyens

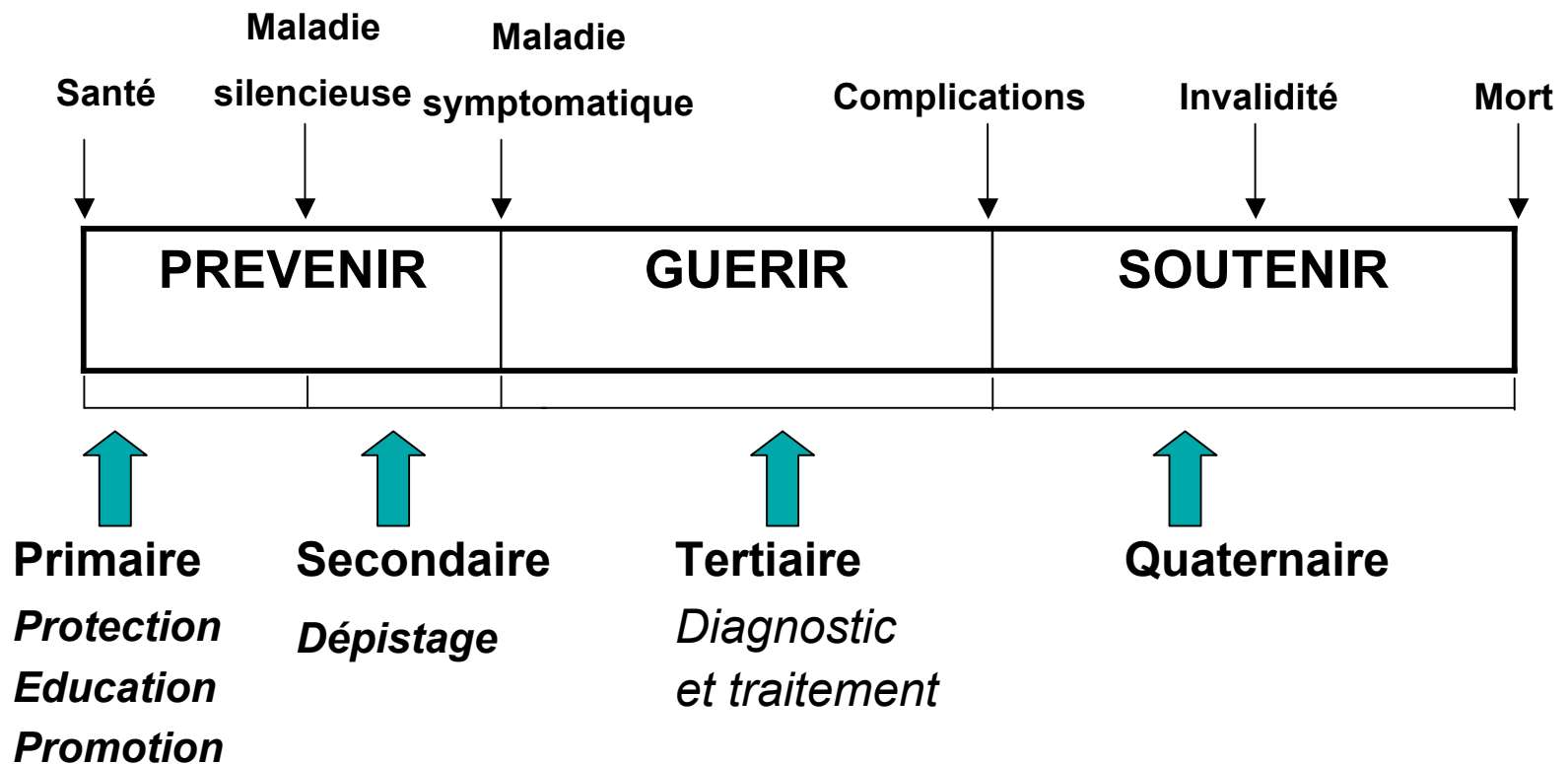
Principes généraux de la prévention

- **Eviter les risques**
- **Evaluer les risques qui ne peuvent pas être évités**
- **Combattre les risques à la source**

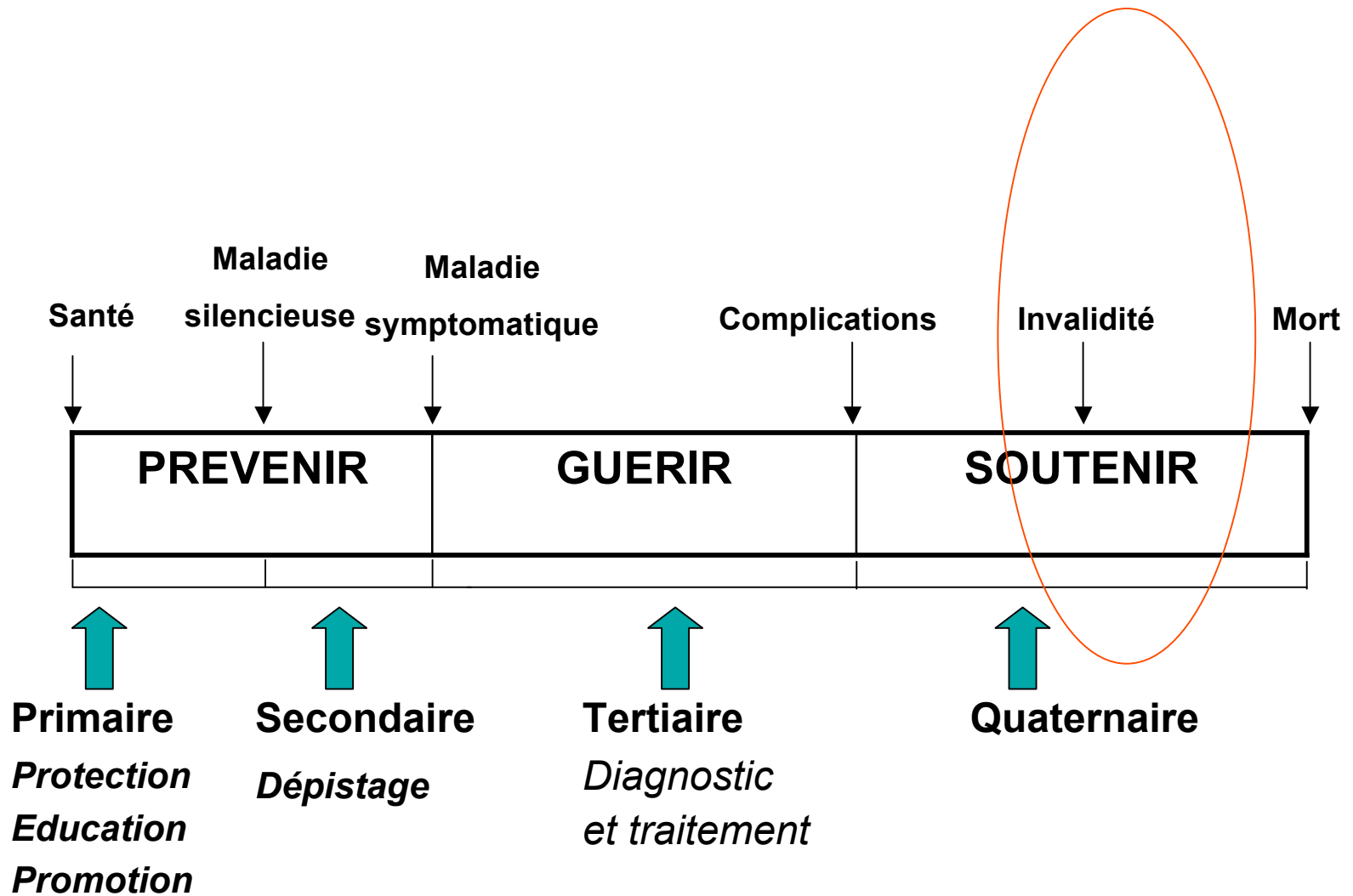
Définition

- **Prévention primaire**: évite la maladie chez une personne indemne, diminue l'apparition de nouveaux cas donc l'incidence
 - **Prévention secondaire**: dépister la maladie plus tôt, dépistage organisé
 - **Prévention tertiaire** : empêche les complications ou les rechutes, situation adjuvante
 - **Prévention quaternaire** : situation métastatique, traitements palliatifs
- Cadre évaluatif : **bénéfice risque avec analyse coût/gain au sens large**

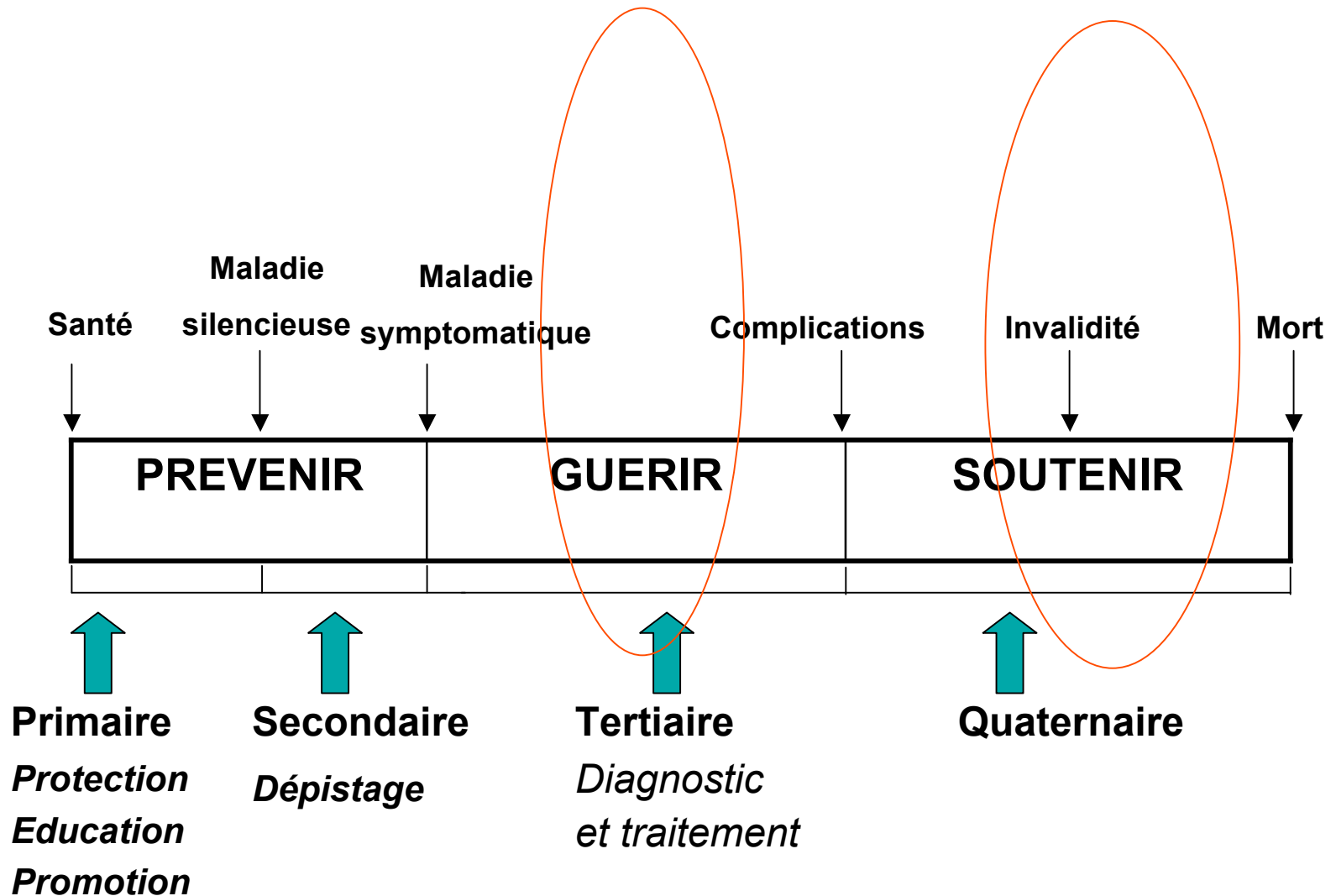
Niveaux de prévention



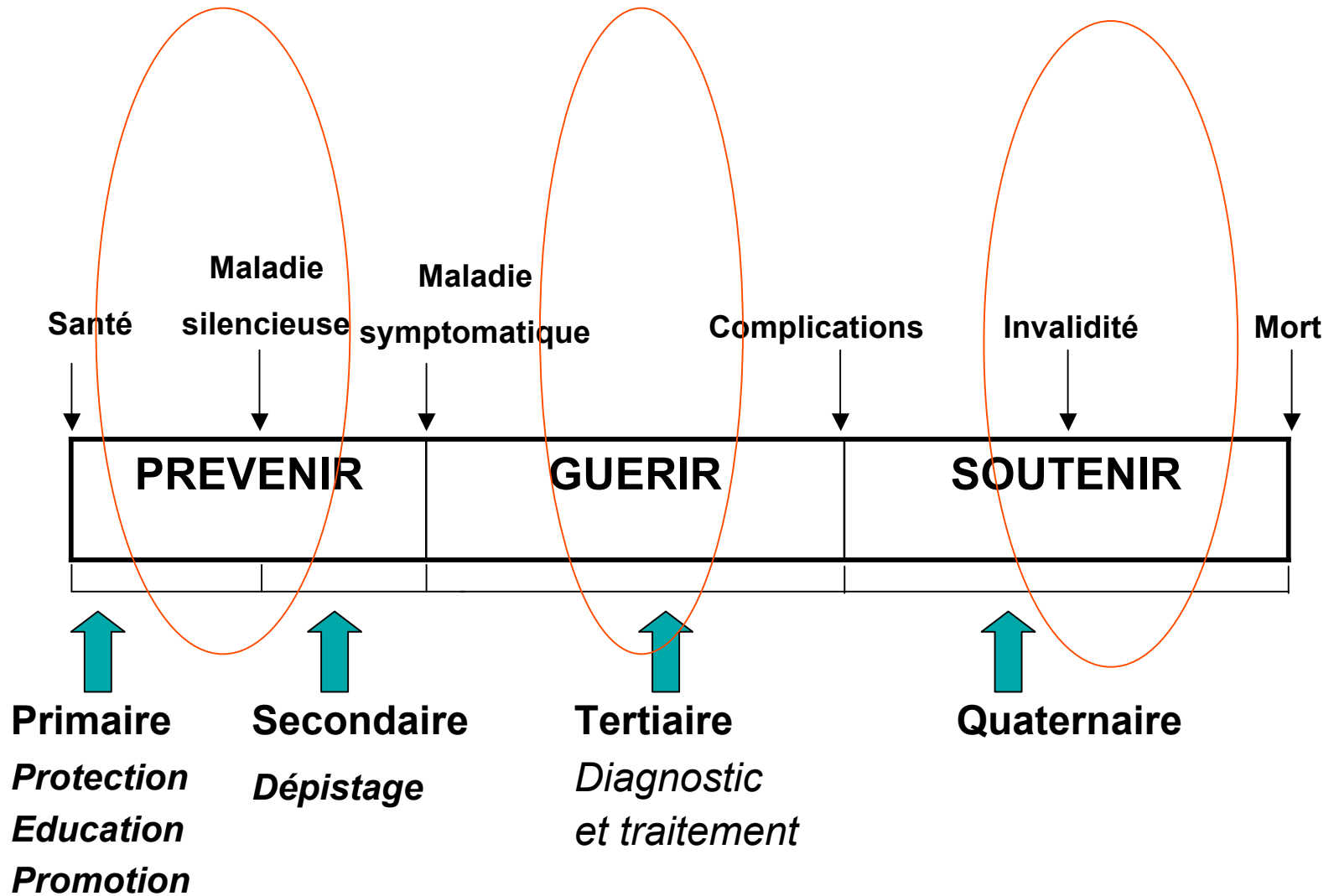
Niveaux de prévention



Niveaux de prévention



Niveaux de prévention



ASCO 2001 : système d'évaluation des biomarqueurs

■ TMUGS (Tumor Marker Utility Grading System) reposant sur :

- **Des recommandations pour la conduite des phases d'évaluation : protocoles établis, hypothèses claires, définitions des populations et des sous populations, techniques de dosages analytiques répondant à des critères de qualité et mises en place de contrôles de qualité.**
- **2 principes : le concept d'utilité (puissance) et le degré d'évidence (niveau de preuve)**

Standardisation des phases d'évaluation

Hypothèse :
Cible moléculaire potentielle



Phase 1

Objectif : caractérisation et mesure de la cible : définition de la méthode analytique
Acteur(s) : laboratoire de recherche
Méthodes : étude de faisabilité

Phase 2

Objectif : standardisation, contrôle
Acteur(s) : laboratoire expert
Méthodes : étude pilote

Phase 3

Objectif : utilité clinique
Acteur(s) : réseau de laboratoires et groupes cliniques
Méthodes : études rétrospectives, méta-analyses

Phase 4

Objectif : valeurs pronostique et/ou prédictive
Acteur(s) : groupes cliniques
Méthodes : essai prospectif dédié

Utilité et Preuve

	Utilité clinique		Niveau de preuve
+++	<ul style="list-style-type: none">- Critère spécifique de la décision clinique- Standard dans la pratique clinique	Niveau I (LOEI)	<ul style="list-style-type: none">-Activité clinique du biomarqueur-Métaanalyse-Validation par un essai prospectif ou l'analyse des marqueurs est l'objectif principal
++	<ul style="list-style-type: none">- Information nouvelle et indépendante- Doit être pris en considération dans des conditions spécifiques	Niveau II (LOEII)	<ul style="list-style-type: none">-Technique analytique validée-Études prospectives-Analyse des marqueurs en objectif secondaire
+	<ul style="list-style-type: none">- Signification biologique- inutilisable	Niveau III (LOEIII)	<ul style="list-style-type: none">-Hypothèse biologique-Large étude rétrospective-Analyse rétrospective des marqueurs

Cancer : convergence de plusieurs facteurs

- **Potentiel de réplication illimité**
- **Autogénération de signaux de croissance**
- **Absence de sensibilité aux signaux anticroissance**
- **Angiogenèse**
- **Métastase**
- **Résistance à l'apoptose**

Mécanismes

- **Bloquer la croissance des cellules cancéreuses**
- **Affamer la tumeur en détournant le système sanguin**
- **Diriger les réactions immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses**
- **Commander la mort de la cellule : stimuler un phénomène normal (apoptose : mort naturelle des cellules)**
- **Reprogrammer une cellule cancéreuse pour la rendre bénigne (exemples en hématologie)**

Mais ne pas oublier...

- **Comportements modifiables** : lutter contre le surpoids et la sédentarité, éviter la prise inutile de médicaments, limiter la consommation d'alcool, avoir une alimentation pauvre en graisses et riche en fruits et légumes
- **Facteurs de risque non modifiables** : génétique (100% participation au dépistage dans les populations à risque), facteurs hormonaux

Priver la tumeur de l'alimentation en sang

- Les cellules cancéreuses assurent leur survie donc leurs besoins énergétiques en créant un réseau de vaisseaux sanguins
- Si on enlève ces réseaux, elles meurent
- Objectif : empêcher la tumeur de créer ce réseau vasculaire
- antiangiogéniques: cancer du rein, sein, côlon

Restaurer la mort programmée des cellules cancéreuses

- Apoptose : les cellules normales sont programmées pour mourir
- Les cellules cancéreuses échappent à ce mécanisme normal de suicide cellulaire
- Médicaments restaurant cette capacité d'autodestruction
- Exemple : tumeurs solides et leucémies

Bloquer les signaux de croissance des cellules cancéreuses

- **Identification de molécules indispensables au développement et à la survie des cellules cancéreuses**
- **Objectif est d'agir sur ces molécules en bloquant les signaux de croissance et détruire les cellules cancéreuses**
- **Exemple : leucémies et cancers du sein**

Mise au point de vaccins

- **Virus ou bactéries à l'origine de certains cancers**
- **Objectif : aider le système immunitaire**
- **Exemple : vaccin contre le papillomavirus responsable du cancer du col**
- **Vaccin disponible en France**

Le cancer du col de l'utérus

- Certains types d'HPV sont des cofacteurs du cancer du col (16, 18, 31, 33)
- S'acquièrent tôt, dès les premiers contacts sexuels
- Maladie sexuellement transmissible avec un tropisme particulier pour la femme jeune
- Association HPV (Haut Risque) / cancer du col : 10 fois plus forte que le tabac et cancer du poumon

L'intérêt des vaccins contre l'HPV

- Les traitements sont le laser et la conisation, il n'y a pas de traitement médical
 - Le cancer du col est un cancer grave
 - Une femme suivie n'a pas de cancer du col de l'utérus (car frottis et traitement HPV)
 - Une femme non suivie a un risque de cancer du col de l'utérus → le vaccin lui évite d'être malade
- Le vaccin permet d'agir sur l'HPV et touche des populations non suivies

Pré-requis : Développement de vaccins anti-cancéreux

- Antigène spécifique des cellules tumorales**
- Antigène induisant une réponse immune chez les patients**
- Réponse immune se traduisant par un effet anti-tumoral**
- Effet anti-tumoral produisant une amélioration significative du bénéfice clinique**

→ Ce n'est pas facile de devenir vaccin

Systeme immunitaire

- Vaccins preventifs : reponse humorale ou serologique → anticorps
- Vaccins therapeutiques : reponse cellulaire → destruction des cellules malades

→ Approche à long terme grâce à la génomique
Exemple du méningocoque

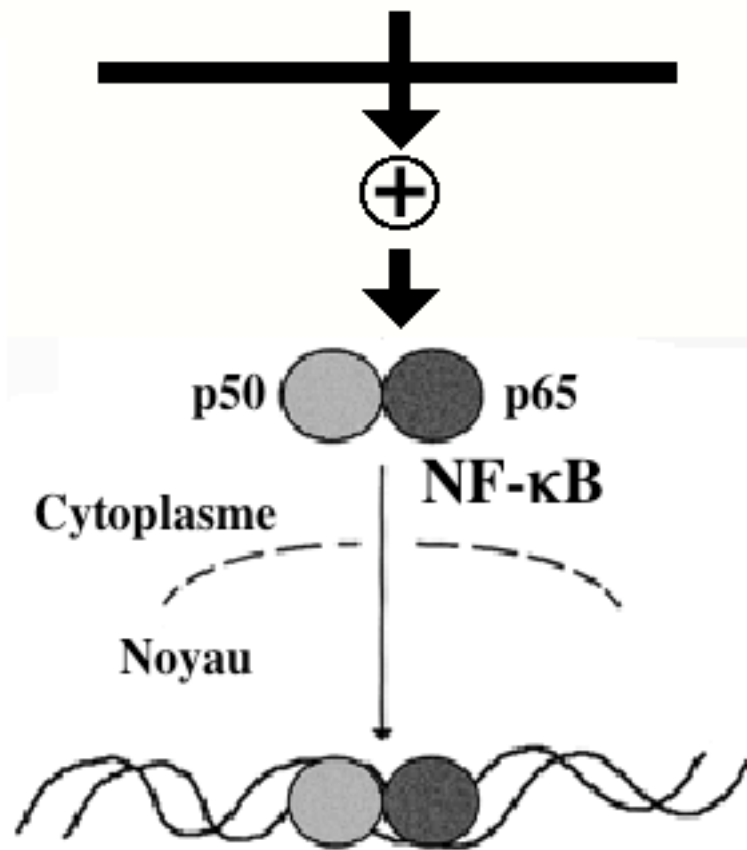
NF kappa B

- Les carcinogènes (tabac, alcool, obésité) sont des activateurs de NF KB
- Les agents de chimioprévention sont des represses de NFKB → stoppe la prolifération tumorale, induit l'apoptose, inhibe l'invasion et sont antiangiogéniques
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase : inhibiteurs potentiels de NFKB
- → modification des habitudes de vie → diminution du risque inflammatoire

Le Facteur NF- κ B

RelA
RelB
c-Rel
p50
p52

Dorsal
Dif
Relish



Production des Anticorps

Activation des Cellules Immunitaires

Développement des Lymphocytes T et B

Réponse Anti-Virale

Développement Embryonnaire

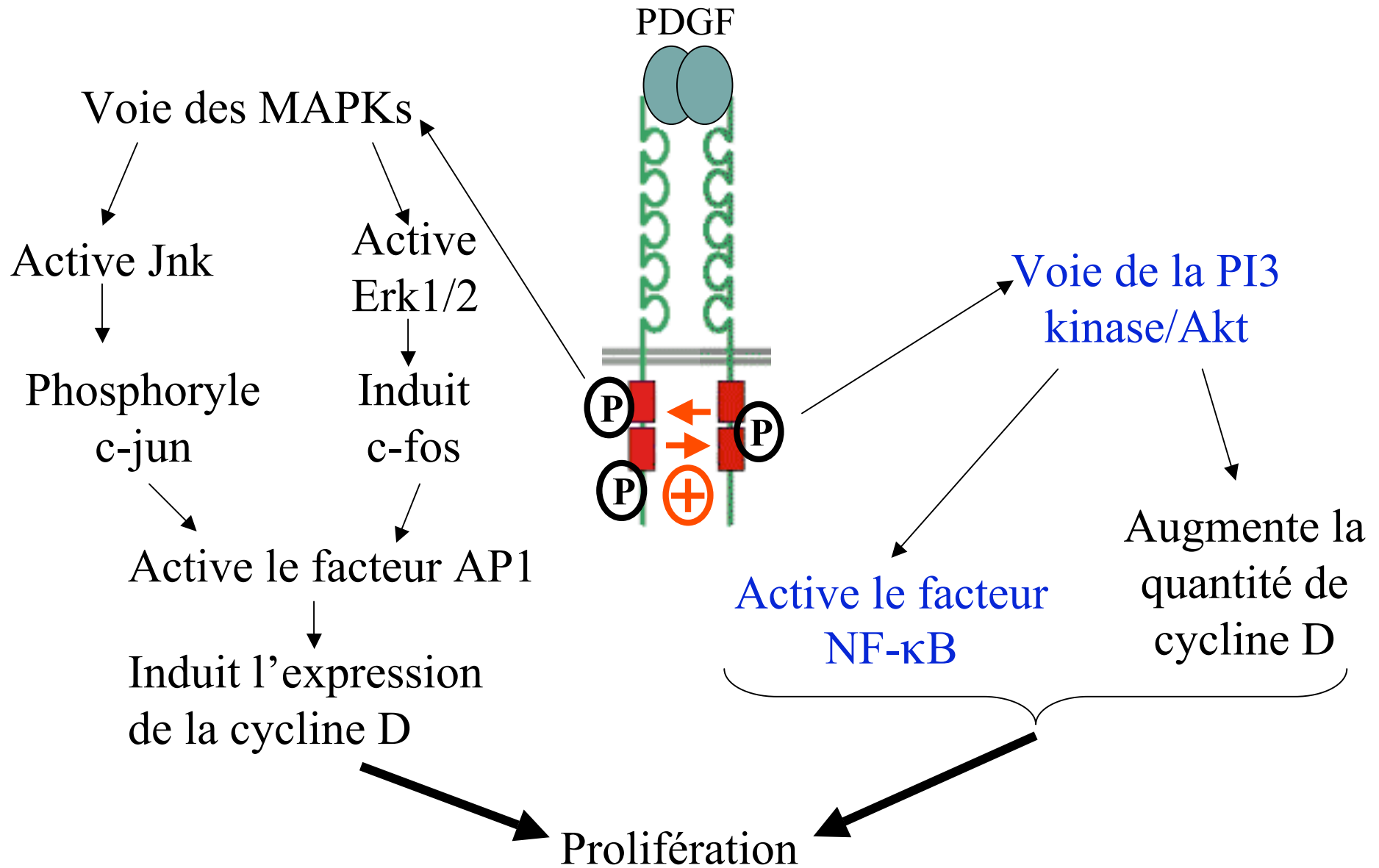
Contrôle de l'Apoptose

Prolifération et Différentiation

....

Activation de la Transcription

LES CASCADES....

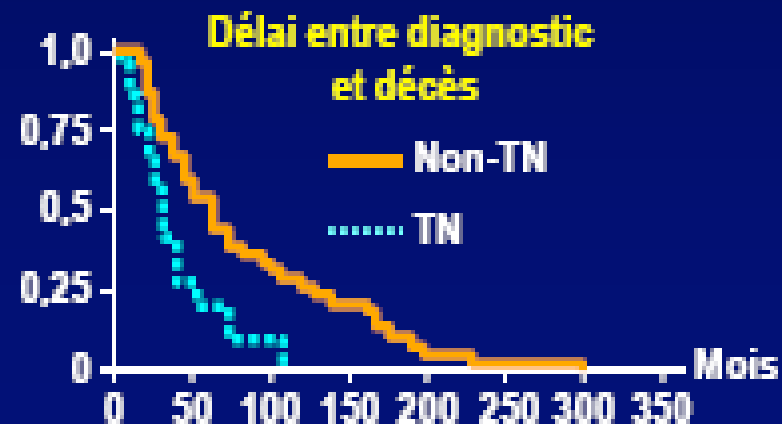
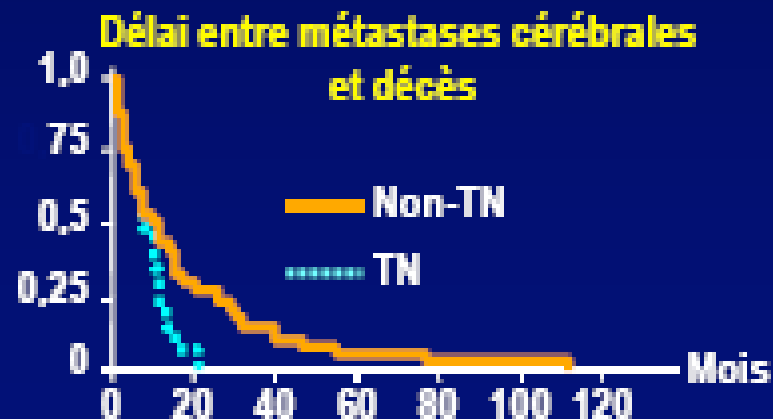
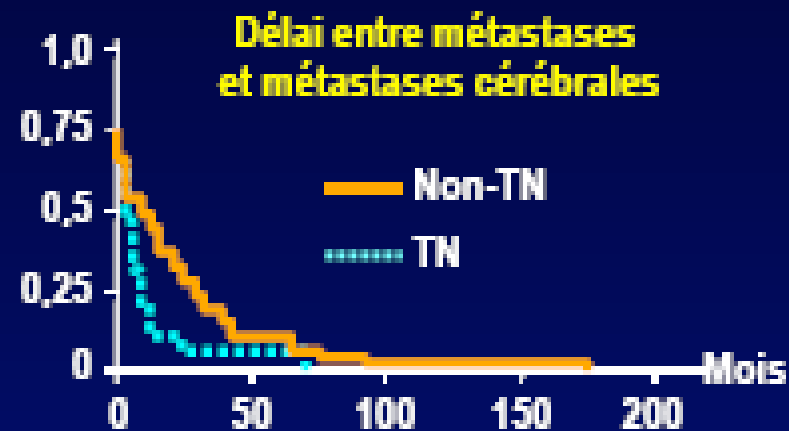
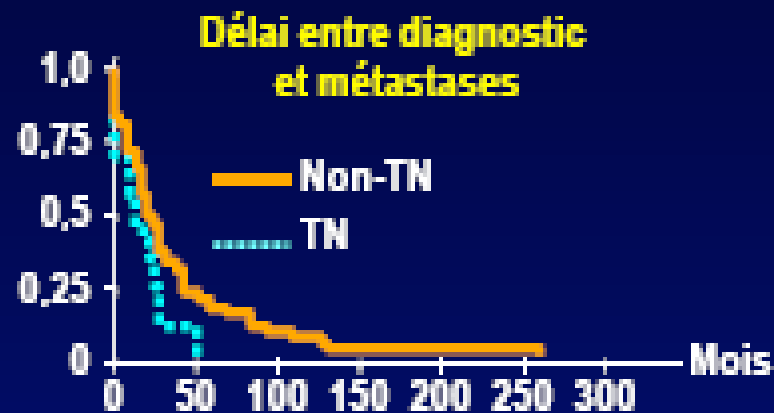


Inhibiteurs de PARP (PARPi)

- **cancers du sein triple négatif (TN) : ER- PR-
CerB2-**
- **cancers du sein mutés BRCA1 ou 2.**

→ Trois présentations d'essais de phase II évaluant les PARPi dans les cancers du sein ou de l'ovaire métastatiques : résultats très prometteurs.

Cancer du sein triple-négatif



- Cancers de l'intervalle
- Rechute rapide
- Pic à 1-3 ans

- Métastases cérébrales
- Progression rapide
- Pas de cible validée

Rôle des PARPs

- Rôle important dans le maintien de l'intégrité du génome et la réparation.
- Ils détectent en particulier les cassures simple brin de l'ADN.
- Les PARPs catalysent le clivage du NAD⁺ en nicotinamide et ADP-ribose qui servira aux réactions de poly ADP-ribosylation.

Patients porteurs de mutations BRCA1/2

- Dans ces tumeurs, il existe un déficit de la réparation lié à la perte de fonction de ces gènes. Ce déficit de fonction réparatrice est dû à une inactivation des deux copies des gènes BRCA1 ou 2 observé dans les formes familiales de cancer (théorie de Knudson).
- Le déficit de la réparation est donc spécifique de la cellule cancéreuse, incapable de réparer par la voie BRCA1 ou 2, et sollicitant fortement la voie parallèle des PARP.
- L'inhibition de celle-ci rend la cellule cancéreuse incapable de réparer ses anomalies de l'ADN et entraîne sa mort. En l'absence de mutation constitutionnelle, l'expression des protéines BRCA présente souvent des anomalies fonctionnelles dans les tumeurs TN sporadiques. Ce mécanisme d'action spécifique est essentiel, car la chimiothérapie est ainsi « ciblée » sur la cellule cancéreuse, ce qui limite considérablement les effets secondaires.

Phase II randomisée : O'Shaughnessy [Abstract 3],

- **PARPi, le BSI-201 (BiPar Sciences) + chimiothérapie (CT) carboplatine et gemcitabine versus chimiothérapie (CT) seule**
- **Cancer du sein métastatique TN (n=123).**
- **116 patientes avec 1 ou 2 lignes thérapeutiques : 57 patientes dans le bras CT + BSI-201 et 59 dans le bras CT seule**
- **64% avaient reçu de la CT adjuvante ou néoadjuvante.**
- **Crossover si progression dans le bras CT seule et ainsi bénéficier du PARPi.**
- **Résultats : taux de réponse de 16% dans le bras chimiothérapie seule et de 48% lorsque la chimiothérapie est associé à l'inhibiteur de PARP. Le bénéfice clinique est de 62% avec CT + PARPi et de 21% avec CT seule.**
- **La survie sans progression passe de 3.3 à 6.9 mois ($p < 0.0001$) et la survie globale de 5.7 à 9.2 mois ($p = 0.0005$).**
- **La tolérance du BSI-201 était très bonne et n'augmentait pas la toxicité de la chimiothérapie.**
- ➔ **résultats préliminaires remarquables.**
- ➔ **A confirmer mais ouvrent la voie à un essai de phase III.**

Au total : PARPi

- **Espoirs tout particulièrement pour les TN (15% des cancers du sein) ou pour les mutées BRCA1 ou 2 (5 à 10% des cancers du sein ou ovaire sont d'origine génétique).**
- **Des études confirmatoires de phase III sont nécessaires, car ces présentations concernent des phases II.**
- **Des questions se posent : les inhibiteurs de PARP sont-ils interchangeableables (certains sont per os et d'autres IV) ? Faut-il les utiliser en monothérapie ou en association ?**

Les essais thérapeutiques

- L'ère des **grands essais** est terminée
- Le **bénéfice-risque donc efficacité-toxicité** doit être l'objectif des essais
- La recherche de **marqueurs intermédiaires** de réponse ou d'efficacité est primordiale
- Les **contrôles de qualité** sont essentiels
- Une **collaboration étroite** avec oncologues, radiologues, anatomopathologistes, biologistes moléculaires, statisticiens et biomathématiciens est essentielle
- La **sélection des patients** dans les essais est indispensable

2007 : marché mondial des biomarqueurs

- 48% pour la découverte des médicaments
- 43% pour le diagnostic moléculaire
- 9% pour les essais cliniques (efficacité et toxicité d'un médicament candidat)

- → marché théranostique: Glivec, Herceptine, oncoType dx...

Biomarqueur

- **Caractéristique mesurée objectivement (avec précision et reproductibilité suffisantes) et évaluée comme indicateur de processus physiologique ou pathologique ou de l'action de médicaments**
- **Variable au sens statistique**
- **Validation dans un cadre précis**

<http://www.nih.gov/biomarkers>

<http://www.cancer.gov/biomarkers>


Objectif (suite)

- **Obtention rapide de preuves que la thérapeutique en cours de développement sera efficace-quantité attendue de bénéfice en termes cliniques (morbidité et mortalité, qualité et quantité de vie)**
- **Elimination fiable et précoce des mauvais candidats au développement de molécules thérapeutiques**
- **Choix de la dose pour l'essai pivotale de phase III, diminution du risque de non-démonstration d'effet ou d'effets secondaires trop importants (biomarqueurs du risque thérapeutique)**

Type de biomarqueurs

- **Physiopathologique** (définition d'une cible thérapeutique)
- **Diagnostic** (classification des individus)
- **Pronostic** (prédiction de l'issue spontanée)
- **Réponse thérapeutique** (prédiction de l'issue traitée)
- **Marqueurs d'effets délétères**
- **Pharmacogénétique**

Actuellement

- Volonté des institutionnels d'encourager le développement des biomarqueurs et de tests théranostiques
 - Interaction chercheurs, sociétés savantes et professionnels de la santé (EMA, FDA)
 - FDA : développement couple médicament et test théranostique
-  La **stratification a priori** sur des biomarqueurs validés comme variables pronostiques optimiserait l'évaluation du traitement dans toutes ses dimensions : définition de la population cible et ainsi une meilleure validation de la définition des répondeurs au traitement

New Drug Evaluations and Tasks:

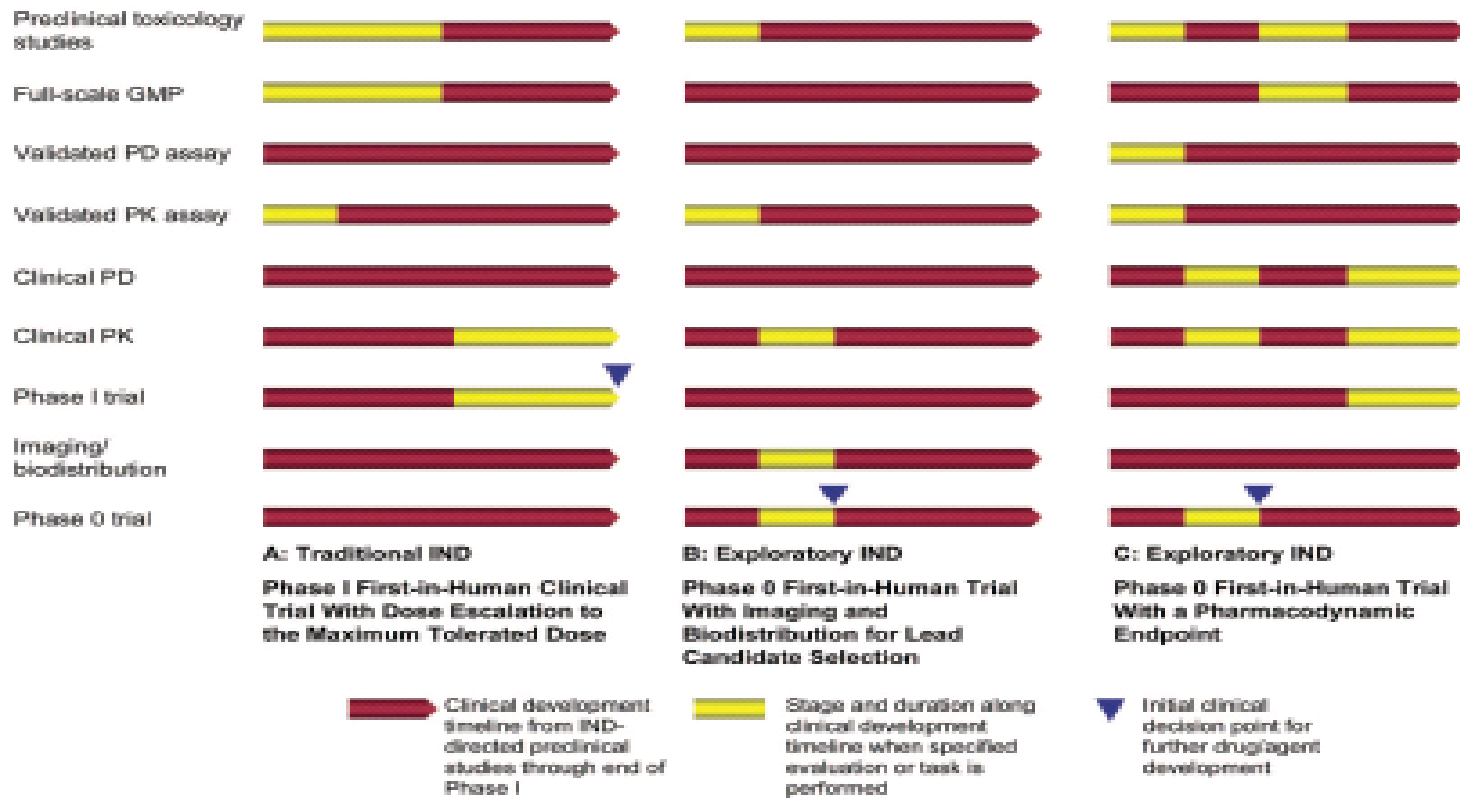


Tableau 1. Niveaux de preuve scientifique et gradation des recommandations d'après ANAES 2000

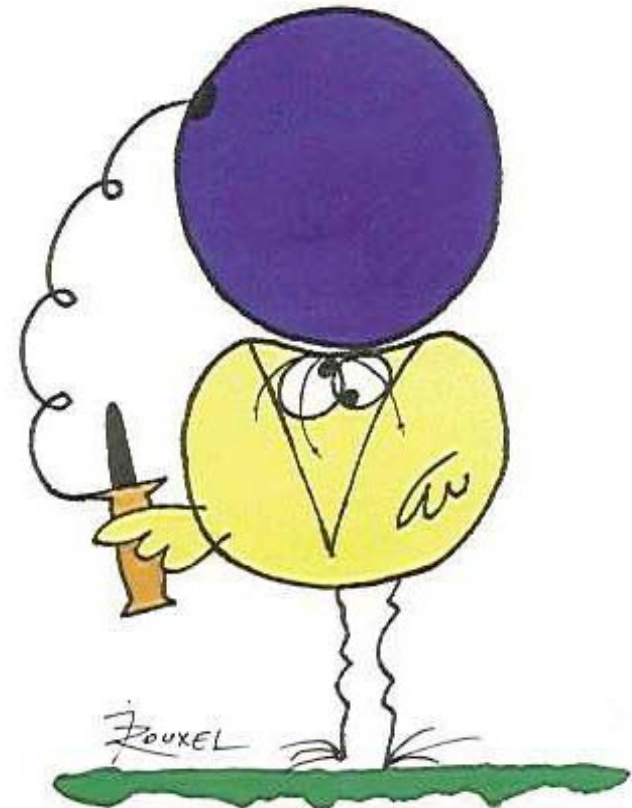
<i>Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature</i>	<i>Grade des recommandations</i>
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	Grade A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	Grade B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins Essais comparatifs avec série historique	Grade C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

Nota : le grade de la recommandation qui découle du niveau de preuve scientifique des articles est indiqué dans ce texte long dans le résumé des recommandations. Le niveau de preuve des recommandations apparaît également à la suite de chaque référence dans la bibliographie

EBM Evidence Base Medicine

- L'EBM développe notre **esprit critique sur les études cliniques**
- L'EBM est l'addition de 3 paramètres =
**Données brutes de l'étude +
raisonnement du médecin +
choix du patient**
- L'EBM nous permet de prendre la **décision adéquate pour un malade donné au temps T**

Les devises Shadok

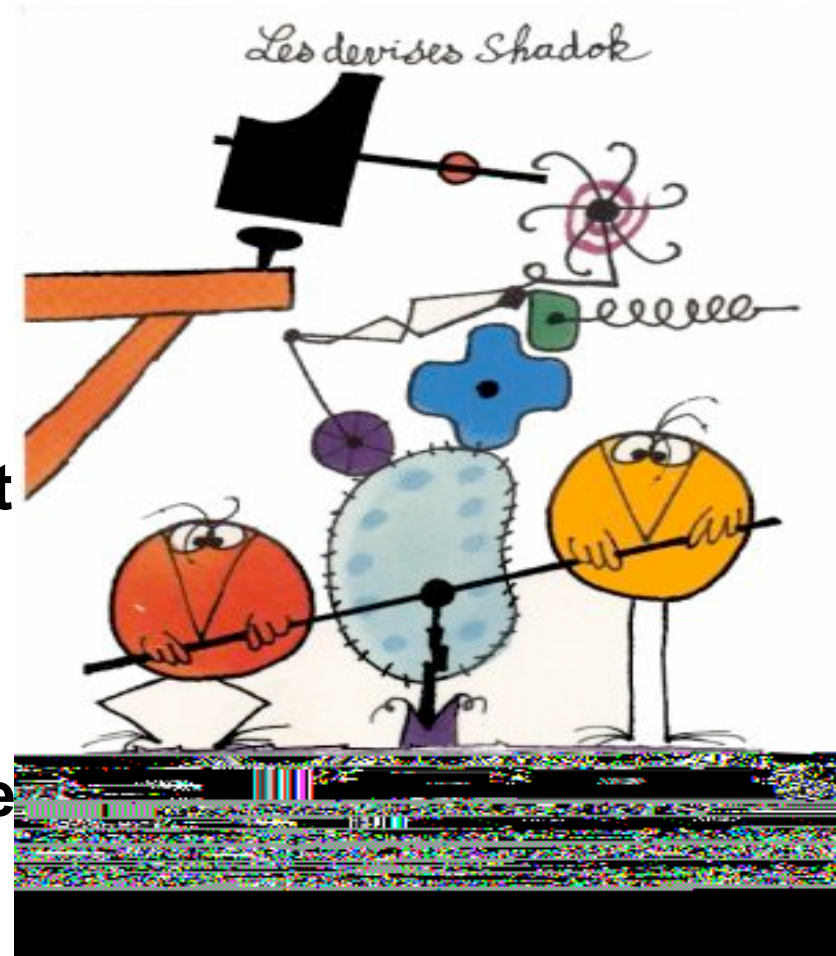


<http://nchech.online.fr/>

EN ESSAYANT CONTINUUELLEMENT
ON FINIT PAR RÉUSSIR. DONC:
PLUS ÇA RATE, PLUS ON A
DE CHANCES QUE ÇA MARCHE.

EBM Evidence Base Medicine

- L'EBM n'est pas la lubie des statisticiens ou des méthodologistes
- L'EBM n'est pas une mode mais un concept établi
- L'EBM nous fait prendre conscience de ce que nous ne savons pas



Conclusion (1)



- **Il faut informer, éduquer, sensibiliser, continuer de valoriser les campagnes de dépistage**
- **Prendre connaissance de nos limites pour répondre aux questions actuelles**
- **Faire des essais avec une méthodologie adéquate adaptée à nos questions réelles : notion de bénéfice-risque et d'efficacité-toxicité,**
- **Rassurer le patient et le considérer comme un partenaire pour les essais cliniques et les études de prévention : 40% des patients dans les études?**
- **Développer les médicaments au stade précoce de la maladie, études de phase 0, études en imagerie fonctionnelle, des études postAMM.**

Conclusion (2)

- **Recherche fondamentale (innovation / budget)**
- **Recherche transfert oui en France**
- **Coordination étroite entre les groupes cliniques et biologiques fondamentaux et de transfert.**
- **Changer le design de nos essais**
- **S'organiser sur des projets multidisciplinaires**
- **Mieux s'identifier au sein d'un réseau de compétence pour optimiser l'efficacité de nos projets**

Progrès

- De la génétique
 - De la biologie moléculaire
 - Composés inimaginables il y a 10 ans
-
- Il faut continuer : les espoirs sont nombreux, mobilisation de tous

Pour en savoir plus

■ Site Internet du CAV: www.alexisvautrin.fr

■ Le journal du CAV alexisvautrin.com



■ Espace Rencontre et Informations du Centre Alexis Vautrin

Ouvert lundi après-midi, mardi et jeudi

sans rendez-vous - 03 83 59 84 62 - eri@nancy.fnclcc.fr