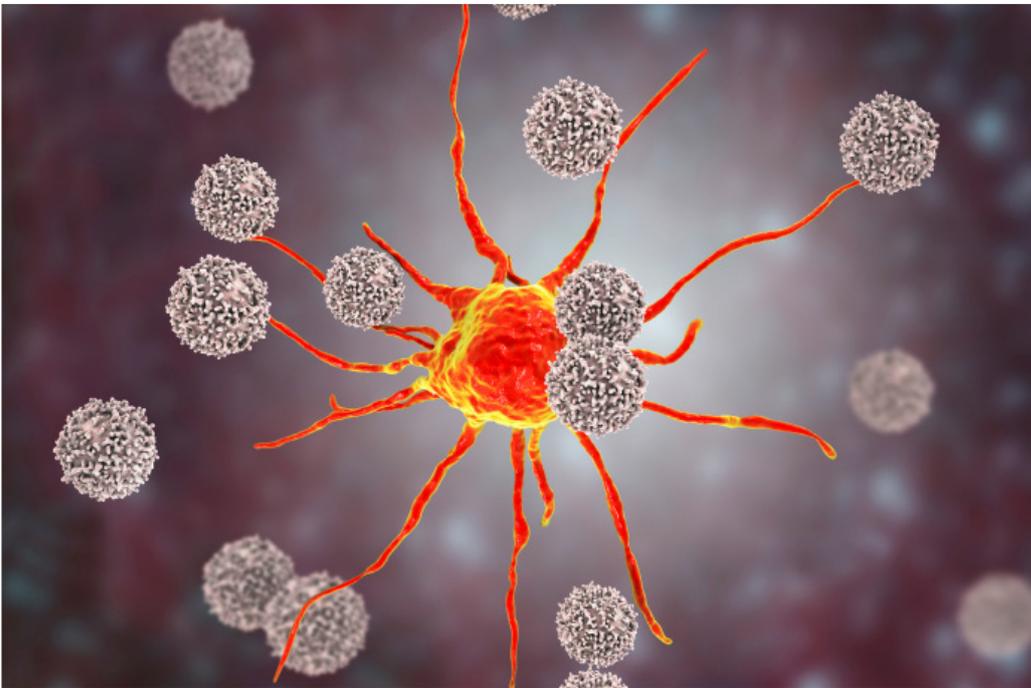




n°35  
oct.  
2019

**RiFhOP**  
RÉSEAU D'ÎLE DE FRANCE  
D'HÉMATOLOGIE-ONCOLOGIE  
PÉDIATRIQUE

Immunothérapie, thérapies ciblées :  
on avance !



- L'Immunothérapie en 2019
- Recherche clinique
- Thérapies ciblées : Mappyact
- Les CAR-T cells :  
organisation des traitements  
témoignage
- Pratique infirmière :  
IDE d'essais cliniques  
Blinatumomab à domicile
- Soutien psychologique

# JOURNAL du RIFHOP

## C'est reparti !

Voici venue la fin de l'été. Élèves, étudiants, professionnels : chacun doit reprendre le chemin de la rentrée. Le rythme va de nouveau s'accélérer après des vacances souvent bien méritées.

Même si tout au long de l'été, nos coordinatrices ont poursuivi l'accompagnement des familles et des professionnels, elles vont, elles aussi faire leur rentrée des classes : réunions scolaires, accompagnement des enfants et des adolescents afin de permettre une rentrée plus sereine pour tous.

Après une pause estivale, les groupes vont se remettre au travail, l'occasion je l'espère d'accueillir de nouveaux membres. C'est effectivement grâce aux compétences de chacun et à la diversité professionnelle présente dans les groupes que nous continuons d'avancer chaque jour un peu plus et développer de nouvelles idées.

Pour notre plus grand plaisir, le RIFHOP sera présent aux Journées Parisiennes de Pédiatrie puis au Congrès National des Réseaux de Cancérologie où nous présenterons un poster sur notre « RifhoPoche », application pour smartphones qui arrivera d'ici quelques semaines dans sa version 2.

Pour terminer, je souhaite vous annoncer l'arrivée de notre nouvelle coordinatrice « situations complexes », Florence Vivant . Actuellement infirmière puéricultrice au sein de l'HAD de l'AP-HP, elle prend ses fonctions au 1<sup>er</sup> octobre en remplacement de Sabrina Lohézic partie vers d'autres aventures. Nous souhaitons la bienvenue à Florence et beaucoup de réussite à Sabrina.

Je vous souhaite à tous une bonne rentrée.

*Céline Gilet, coordonatrice centrale du RIFHOP*

[www.rifhop.net](http://www.rifhop.net)



# ANNONCES



Journées scientifiques  
SFCE 2019  
21 ET 22 NOVEMBRE  
À GUSTAVE ROUSSY



27-29 novembre 2019  
Strasbourg, Palais de la  
musique et des congrès



10 et 11 octobre 2019  
Fédération des ERRSPP

# FORMATIONS RIFHOP

Programmes sur : [www.rifhop.net](http://www.rifhop.net)

Inscriptions : [formation@rifhop.net](mailto:formation@rifhop.net)

Contact : 01 48 01 90 21 / [contact@rifhop.net](mailto:contact@rifhop.net)

## JOURNÉES PARISIENNES DE PÉDIATRIE

04 OCTOBRE, MATINÉE DU RIFHOP : « TUMEURS ABDOMINALES »

FAC DE MÉDECINE, 105 Bd DE L'HÔPITAL 75013 PARIS

## JOURNÉES TERRITORIALES :

| Journée (9h-17h) | CANCER DE L'ENFANT / SOINS VVC / NEUTROPÉNIE FÉBRILE   |
|------------------|--|
| 7 ET 11 OCT      | CH ANDRÉ MIGNOT, LE CHESNAY-VERSAILLES (78)            |
| 15 OCT           | CH ORSAY (91)  |
| 18 OCT           | CH VICTOR DUPOUY, ARGENTEUIL (95)                      |
| 12 ET 26 NOV     | CH LUCIE ET RAYMOND AUBRAC, VILLENEUVE ST-GEORGES (91) |
| 14 NOV           | CH FONTAINEBLEAU (77)                                  |
| 28 NOV           | CH VICTOR DUPOUY, ARGENTEUIL (95)                      |
|                  | RIFHOPOCHE / SOINS VVC / NEUTROPÉNIE FÉBRILE           |
| 08 OCT           | CH SUD FRANCIEN, CORBEIL ESSONES (91)                  |

**36<sup>ÈME</sup> CONGRÈS** de la Société Française de Psycho-Oncologie  
13-14-15 NOVEMBRE 2019  
MONTPELLIER LE CORUM

“ La relation au cœur des innovations en cancérologie ”

Notez la date !

LES ATELIERS DE LA SFPO  
Journée pré-congrès  
MERCREDI 13 NOV

Renseignements et inscriptions : 05 57 97 19 19  
[www.congres-sfpo.com](http://www.congres-sfpo.com) - #congresSFPO

**26<sup>es</sup> JOURNÉES** Pédiadol LA DOULEUR DE L'ENFANT

La douleur de l'enfant  
Quelles réponses ?

PROGRAMME

- ATELIERS DE FORMATION 4 & 6 déc. 2019  
EUGÈNE-ANTOINE PARIS 12<sup>e</sup>
- JOURNÉE PLÉNIÈRE 5 déc. 2019  
LINESCO - PARIS 7<sup>e</sup>

3 JOURS pour retrouver toute l'actualité et échanger avec vos pairs

JOURNÉES ACRÉDITÉES ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
N° FORMATION : 117 039 270 76

Informations et inscriptions sur : [www.pediadol.org](http://www.pediadol.org)

**STOP 2019**  
INTERNATIONAL SOCIETY OF PAEDIATRIC ONCOLOGY  
LYON, FRANCE | OCTOBER 23-26, 2019

51<sup>ST</sup> CONGRESS OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF PAEDIATRIC ONCOLOGY

AR ZONE

Lien vers le programme : scannez cette page grâce à votre Rifhopoche, onglet Réalité augmentée.



# RETOURS

## PRÉSENTATIONS (4)

**ÉPIDÉMIOLOGIE** par B. Brethon (pédiatre R. Debré). 500 nouveaux enfants par an déclarent un cancer en IDF. La majorité ont un parcours classique avec des infirmières libérales, un centre de référence et un centre de proximité. Les patients les plus complexes, environ 30%, ont besoin soit d'une HAD, d'un SSR ou d'ACT.

**HAD** (Hospitalisation À Domicile) par C. Delcroix (pédiatre, Santé Service). Les enfants reçoivent des soins coordonnés et un soutien pluri professionnel, la famille retrouvant une place centrale dans l'organisation des traitements. Il faut pour cela une sécurisation de la conservation et de l'administration des médicaments, et de plus les soignants annoncent une continuité des soins tous les jours. Cependant, les limites de l'HAD sont des soins trop fréquents ou trop complexes à organiser.

**SSR** (Soins de Suite et de Réadaptation) par G. Raimondo (pédiatre, Margency). Ce sont des lieux de vie et de soin qui permettent la poursuite des traitements ou de la rééducation avec un travail de soutien à la parentalité pour des familles les plus vulnérables. 6 établissements en IDF : 3 avec autorisation de chimiothérapie (Margency, Rist, Bullion), et 3 de rééducation (Saint-Maurice : 6-15 ans, Antony : 0-6 ans, Villiers/Marne : 6-17 ans).

**ACT** (Appartement Coordination Thérapeutique) par I. Ambroise (IDE coordinatrice Rifhop) et N. Sabater (IDE ACT). Ouverture de 4 appartements en 2018 pour des enfants malades après une enquête réalisée en 2012 identifiant 50 familles sans logements adéquats. Puis ouverture de 11 appartements meublés en 2019. Les familles ont un suivi médical et social avec une solution d'hébergement à la sortie (durée moyenne de séjour : 3 ans).

## « Chacun sa route, chacun son chemin »

06 juin 2019 : Journée régionale du RIFHOP (résumés)

### VIGNETTES CLINIQUES (4)

**PRÉCARITÉ ET DÉRACINEMENT** (SSR) par D. Girard (pédiatre Margency) et I. Ambroise, RIFHOP. Une famille originaire d'Haïti est en difficulté face à la complexité des soins de leur fils de 7 ans qui déclare une LAL. Les 2 parents travaillent et la mère attend son 3<sup>ème</sup> enfant lors du diagnostic. Il est scolarisé en CE1, il a besoin d'orthophonie. Le séjour à Margency a permis de poursuivre sa scolarité et ses soins jusqu'au traitement d'entretien.

**RÉÉDUCATION ET SOUTIEN À LA PARENTALITÉ** par B. Mesples (pédiatre, CHP Colombes) et B. Rombauts (médecin rééducateur CRMTP). La gravité de la pathologie tumorale médullaire d'une petite fille de 2 ans a nécessité un séjour au centre de rééducation d'Anthony. Elle a une tétraparésie avec un corset et des douleurs très importantes à la mobilisation. La tumeur est très étendue de C3 à S4, multi opérée. L'état de l'enfant s'est amélioré par la rééducation, le jeu et le soutien à la parentalité.

**SCOLARITÉ ET SOINS** par M. Simonin, (pédiatre Trousseau), D. Levy, (pédiatre E. Rist) et L. Da Cruz (CPE E. Rist). Un jeune garçon de 15 ans est un brillant élève de 3<sup>ème</sup> à l'annonce d'une LAL. La maladie n'a pas modifié la pression scolaire instituée par la mère. Son hospitalisation à E. Rist a permis de le protéger lors des chimiothérapies apaisantes, mais il n'a pas été possible d'organiser un relai psychologique pour l'accompagner à la rentrée au Lycée, les coordonnées de l'Espace Bastille ont été transmises à l'adolescent et sa famille.

**SITUATION PALLIATIVE** par A. Lehnert (pédiatre HAD Croix St-Simon) et S. Wascheul (CDS Curie). Un jeune garçon a pu retourner au domicile fêter ses 15 ans après l'annonce de l'arrêt des chimiothérapies pour un ostéosarcome du col fémoral métastatique qui évolue malgré le traitement. Le retour au domicile a permis à cet adolescent d'adapter ses traitements pour vivre comme il le voulait jusqu'à son hospitalisation à Curie les 2 dernières semaines.

### TABLES RONDES (2)

**ACCOMPAGNER LES FAMILLES** avec J. Bufnoir, pédopsychiatre Espace Bastille, et C. Pasqualini, pédiatre IGR. Repérage malaisé des familles en difficultés, principalement pour l'oncologie car le temps est très court entre l'annonce du diagnostic et le retour au domicile. Les intervenants multiples : soignants, psychologues, coordinatrices RIFHOP, permettent de proposer différents parcours de soin. Il est essentiel de trouver des temps de rencontre entre ces partenaires pour faire évoluer les propositions avec les besoins de l'enfant et de sa famille.

**ORGANISER LE PARCOURS DE SOIN** La multiplicité des intervenants nécessite communication de qualité et anticipation pour permettre l'organisation de la sortie d'hospitalisation. L'aide des coordinatrices du Rifhop dans le parcours de soin est important pour le partage d'information.

### ACTUALITÉS (3)

**RIFHOP** par C. Gilet, (coordonnatrice centrale), qui présente les 19 groupes de travail pluri-professionnels ayant pour mission l'harmonisation des pratiques : élaboration de 3 à 4 fiches de recommandations par an. M. Calendreau (IDE puéricultrice coordinatrice secteur Nord) présente la fiche d'évaluation du confort de l'enfant et C. Grange (diététicienne Saint-Louis) présente les recommandations pour l'alimentation protégée.

**RIFHOPOCHE** par L. Méar, chargée de communication Rifhop. Application dont la version n°2 est prévue pour l'automne 2019. La 1<sup>ère</sup> version existe depuis novembre 2018 et a remporté un vif succès. Il existe 2 profils : familles et professionnels.

**MA MALLETTE D'INFO** par F. Galland (association Sparadrap). Synthèse de l'étude SFCE sur les documents d'information remis aux familles. La mallette contient 14 documents : 10 pour l'enfant, 2 pour les parents, 1 pour la fratrie et 1 pour les camarades. L'enquête montre une grande satisfaction de tous. Le projet est d'avoir une action d'information pour les adolescents, peut être avec un autre support. •

*A. Lehnert, pédiatre,  
HAD Croix-St-Simon*

## Immunothérapies Thérapies ciblées : on avance !

Septembre en Or : mois international des cancers de l'enfant, 4<sup>ème</sup> année. La recherche en cancérologie pédiatrique progresse à grands pas. Une meilleure connaissance de la biologie des tumeurs et l'élaboration de nouveaux médicaments ciblant la cellule cancéreuse elle-même ou son environnement immédiat ouvre des perspectives encourageantes, voire spectaculaires dans des populations de patients très spécifiques.

Ces nouveaux traitements renouvellent la notion même du « médicament ». On agit sur les interactions entre l'hôte et la tumeur (immunothérapie), on vise les anomalies génétiques responsables des tumeurs (thérapies ciblées), on « booste » le système de défense individuel du patient (CAR-T cells), on crée des anticorps capables d'activer les cellules tueuses

inhibées par la tumeur (Blinatumomab)... Dit de cette manière, cela paraît simple, mais est aussi très réducteur. L'on entre dans un univers thérapeutique complexe et protéiforme qui nécessite de poser quelques repères dans ce nouveau contexte (voir schéma ci-contre) associant largement la recherche clinique au quotidien des services spécialisés : études, essais cliniques, programmes...

De nouveaux métiers voient le jour (infirmière en réflexions de « vivre » la maladie (beaucoup de per os, plaident pour une meilleure qualité de vie des patients), la formation des soignants, l'information des parents des essais cliniques, le soutien psychologique d'évoluer aussi.

Et n'oublions pas que toutes ces avancées sont réalisées avec le soutien de ces associations qui organisent des toutes sortes et aussi grâce aux mécènes, fondations, privés car la recherche sur ces médicaments et leur investissement financier conséquent...



cherche clinique). De nouvelles manières de « vivre » la maladie (beaucoup de per os, plaident pour une meilleure qualité de vie des patients), la formation des soignants, l'information des parents des essais cliniques, le soutien psychologique d'évoluer aussi.

lisables en grande partie grâce aux courses, des événements de sociétés savantes, et donateurs commercialisation supposent un

Lucie Méar, Rifhop

## Mise au point : l'Immunothérapie en 2019 (HORS CAR T CELLS)

*Les cancers pédiatriques représentent 1% des cas de cancer par an en France, soit 2500 cas par an. De manière générale, les progrès thérapeutiques permettent aujourd'hui de guérir 80% des enfants atteints de cancer.*

*Néanmoins, il existe certains cancers dits de haut risque, pour lesquels le pronostic est inférieur. Dans cette perspective, mais également dans l'optique de poursuivre la réduction des séquelles à long terme des traitements, se développe actuellement une nouvelle classe thérapeutique basée sur le système immunitaire du patient, appelée « immunothérapie ».*

**LE PRINCIPE N'EST PAS DE S'ATTAQUER DIRECTEMENT À UNE CIBLE DES CELLULES CANCÉREUSES COMME LA CHIMIOTHÉRAPIE OU LES THÉRAPIES CIBLÉES, MAIS DE STIMULER OU D'AIDER LE SYSTÈME IMMUNITAIRE DU PATIENT À RECONNAÎTRE ET NEUTRALISER LES CELLULES TUMORALES.**

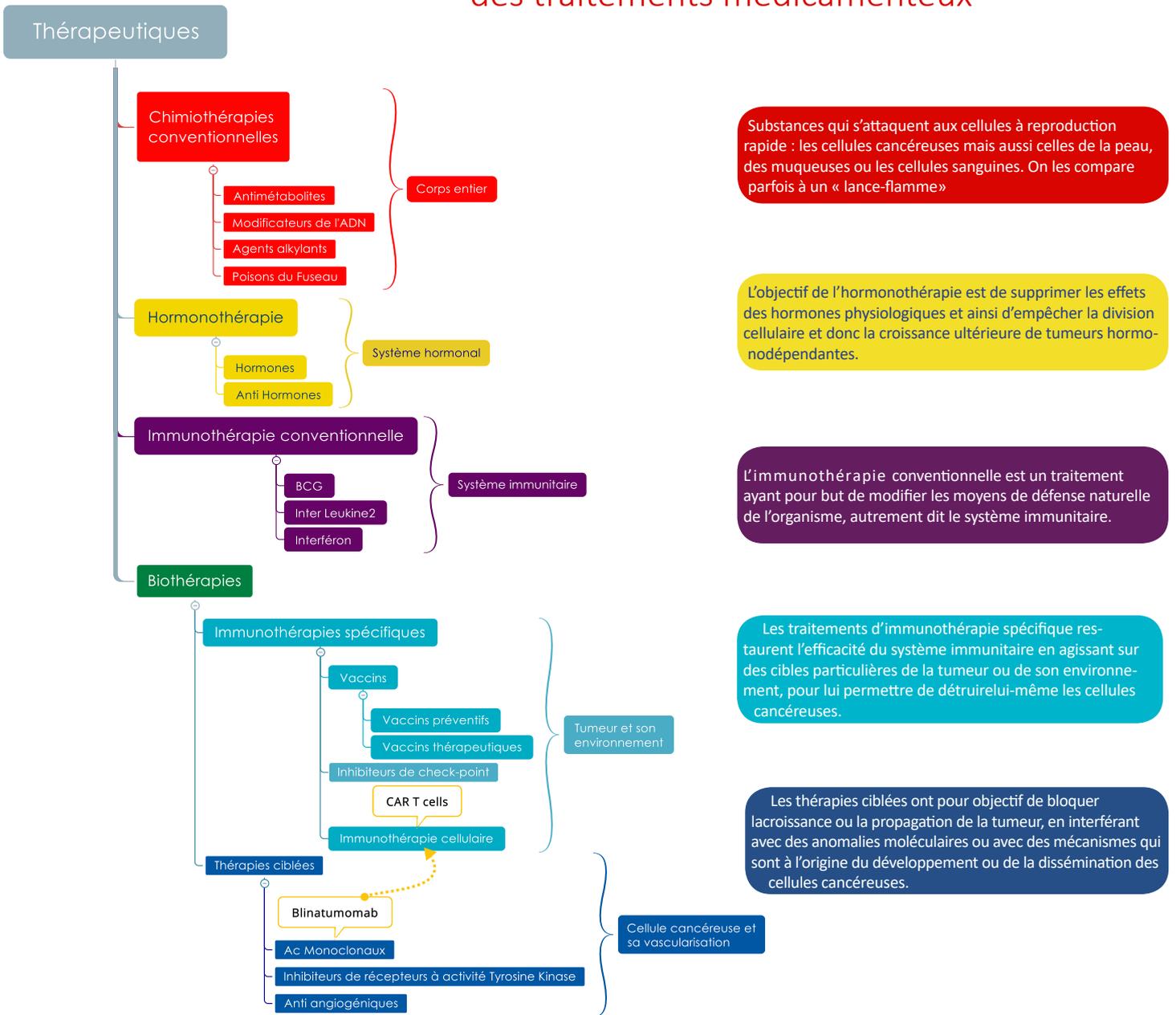
Pour ce faire, il existe plusieurs outils, tels que : les cytokines (ex : IL-2), les anticorps (ex : blinatumomab), les

cellules thérapeutiques (ex : CAR-T cells, cf article dédié), et enfin les vaccins (en cours de recherche). Cette nouvelle stratégie a permis de transformer le pronostic et la prise en charge de certains cancers de l'adulte comme le mélanome ou le cancer pulmonaire, et est actuellement en plein développement en hématologie et oncologie pédiatrique.

### POUR MIEUX COMPRENDRE

Les cellules cancéreuses provenant de l'organisme du patient, il a été admis jusque dans les années 60, qu'elles devaient par ce biais échapper à la réponse immunitaire. Au contraire,

# Place des biothérapies dans l'ensemble des traitements médicamenteux



Substances qui s'attaquent aux cellules à reproduction rapide : les cellules cancéreuses mais aussi celles de la peau, des muqueuses ou les cellules sanguines. On les compare parfois à un « lance-flamme »

L'objectif de l'hormonothérapie est de supprimer les effets des hormones physiologiques et ainsi d'empêcher la division cellulaire et donc la croissance ultérieure de tumeurs hormono-dépendantes.

L'immunothérapie conventionnelle est un traitement ayant pour but de modifier les moyens de défense naturelle de l'organisme, autrement dit le système immunitaire.

Les traitements d'immunothérapie spécifique restaurent l'efficacité du système immunitaire en agissant sur des cibles particulières de la tumeur ou de son environnement, pour lui permettre de détruire lui-même les cellules cancéreuses.

Les thérapies ciblées ont pour objectif de bloquer la croissance ou la propagation de la tumeur, en interférant avec des anomalies moléculaires ou avec des mécanismes qui sont à l'origine du développement ou de la dissémination des cellules cancéreuses.

les travaux récents montrent qu'il existe un système d'immunité anti-tumoral élaboré faisant intervenir plusieurs voies de signalisation.

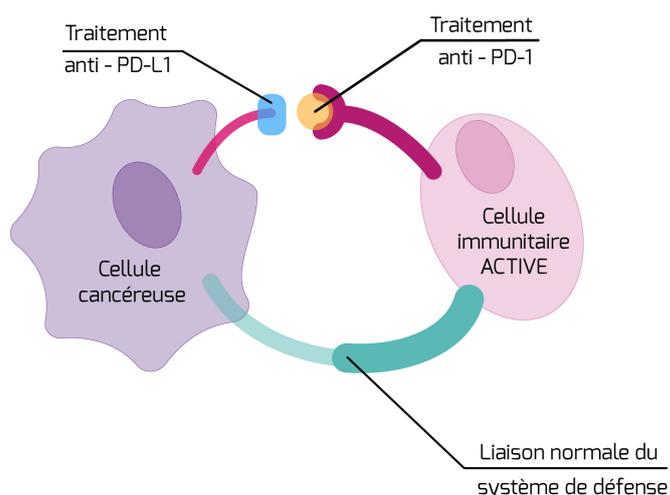
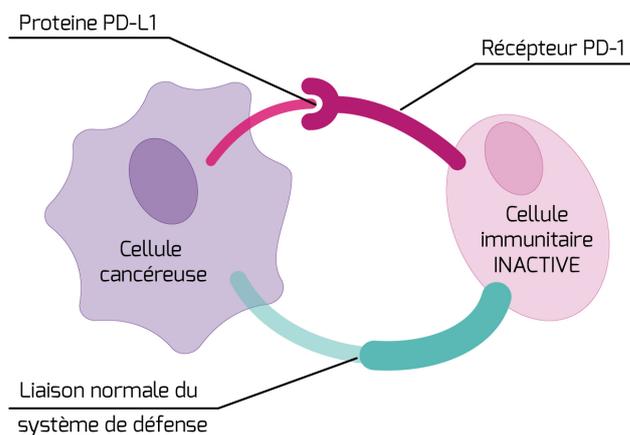
La cancérogénèse repose sur de profonds remaniements génétiques, qui permettent à la cellule en question d'acquérir des propriétés malignes : capacité de division accrue, perte du processus de mort cellulaire et capacité de migration à distance. Ainsi, elles se mettent à exprimer à leur surface des antigènes tumoraux, qui les distinguent des cellules saines. Ces signaux vont pouvoir être identifiés par les cellules immunitaires, et

déclencher une réponse immunitaire anti-tumorale. Le premier principe de l'immunothérapie va donc être d'amplifier cette réponse afin de la rendre plus efficace et plus durable.

Cependant les cellules tumorales peuvent acquérir la capacité de perdre l'expression de ces antigènes tumoraux, ou « d'endormir » les lymphocytes T, via des molécules spécifiques (PDL1 ou B7) afin d'échapper à la réponse immune anti-tumorale. Dans ce cas, l'enjeu est de lever l'inhibition de la réponse anti-tumorale.

## DIFFÉRENTES FONCTIONS : 1-STIMULER LA RÉPONSE IMMUNITAIRE GLOBALE

Parmi la famille des cytokines, il existe des molécules telles que les interleukines qui agissent comme des signaux activateurs de la réponse immunitaire notamment anti-tumorale. Certaines molécules telles que l'interleukine2 (IL-2) ont été mises à l'essai dans des cancers pédiatriques tels que le neuroblastome ou la leucémie aigüe myéloïde, mais leur apport thérapeutique n'a pas été démontré.



*Immunothérapie : l'exemple des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (nivolumab et pembrolizumab). Source : e cancer.fr (<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>)*

## 2-INITIER UNE NOUVELLE RÉPONSE IMMUNITAIRE

Divers anticorps monoclonaux dirigés contre les cellules tumorales sont aujourd'hui utilisés en pratique courante en hématologie et oncologie pédiatriques, tels que le rituximab (Anti CD20) dans les lymphomes B, ou l'anti-GD2 dans le neuroblastome. Certaines molécules peuvent être couplées à une toxine ou de la chimiothérapie, par exemple le brentuximab-védotine utilisé dans le lymphome de Hodgkin ou le gemtuzumab-ozogamicine utilisé dans leucémies aigues myéloïdes.

De manière plus récente, des anticorps bi-chimériques ont été développés. Ils ont pour principe de mettre en contact la cellule tumorale, en la reconnaissant avec un antigène spécifique, avec un lymphocyte T, afin de déclencher la réponse immunitaire anti-tumorale.

Ainsi, le blinatumomab (anti CD19/ anti CD3) est un traitement très efficace dans les leucémies aigues lymphoblastiques B.

## 3-ARMER LE SYSTÈME IMMUNITAIRE CONTRE LES CELLULES TUMORALES

Le but de cette stratégie est de stimuler et de diriger une réponse spécifiquement contre la tumeur, en présentant au préalable à l'organisme sous la forme de vaccin un antigène spécifique de sa tumeur, selon son profil moléculaire.

Le principal intérêt de cette approche est la création d'une réponse immunitaire «mémoire» contre la tumeur, afin de protéger le patient contre le risque de rechute. Cette technique est à l'étude en pédiatrie, et n'est à ce jour utilisée que dans le cancer de la prostate chez l'adulte.

## 4-RESTAURER LA RÉPONSE IMMUNITAIRE ANTI-TUMORALE

Certaines tumeurs étant capables «d'endormir» le système immunitaire en envoyant des messages immuno suppresseurs aux lymphocytes, une classe thérapeutique appelée immuno-modulateur a vu le jour. Son but est de couper ces signaux pour restaurer la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes présentant au sein de la tumeur. Il s'agit de molécules telles que les anti-PD1/PDL1 (ex : nivolumab) et anti-CTLA4 (ex : ipililumab). Ces molécules se sont montrées très efficaces dans certaines tumeurs de l'adulte et pédiatriques. L'intensité de la reprise de la réponse immune peut s'accompagner d'une pseudo-progression tumorale parfois difficile à évaluer, ou de manifestations auto-immunes.

Le développement des techniques d'immunothérapie suscite un grand espoir thérapeutique, notamment dans la prise en charge des tumeurs pédiatriques de haut risque, pour lesquelles la chimiothérapie conventionnelle a montré ses limites. Les enjeux actuels sont de développer ces molécules via des essais cliniques, et d'étudier les associations possibles, entre elles, mais aussi avec les thérapeutiques classiques telles que la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie. •

*Dr Hélène Boutroux, PH, Hémato-Oncologie, Hôpital Trousseau*

*Pour en savoir plus :*

- *Nouvelles perspectives dans l'immunothérapie des cancers pédiatriques. C. Pasqualini et al. Bull Cancer 2018 ; 105 :S68-S79.*
- *Inserm : Immunothérapies des cancers L'immunothérapie des tumeurs : une nouvelle arme contre le cancer. F. Moreau-Gachelin et al. Les dossiers SciEnSAs, Inserm.*

*25 09 2019, émission Fr2, Télématin. Le Pr A. Petit (Trousseau AP-HP) explique l'avancée de la recherche dans les Leucémies Myéloïdes chroniques*



# Recherche clinique en cancérologie pédiatrique

## actualité et perspectives

En cancérologie pédiatrique, la recherche clinique est particulièrement intégrée aux soins. En effet, si le taux de survie à cinq ans des cancers de l'enfant atteint 81,5% aujourd'hui en France, c'est largement grâce aux efforts de recherche clinique nationale, européenne et globale.

### LA RECHERCHE CLINIQUE : INDISPENSABLE POUR PROGRESSER

Les taux de survie ont ainsi augmenté de façon spectaculaire entre les années 60 et 90 grâce à des efforts de recherche clinique empirique adaptant les doses et les modalités des traitements, et en particulier des chimiothérapies. Depuis les années 90, les taux de survie ont progressé plus lentement : les efforts de recherche clinique ont eu de nombreux succès en terme de désescalade thérapeutique dans les maladies de bon pronostic ; par contre le pronostic de bien des maladies graves ne s'est que peu ou pas amélioré dans les 20 dernières années. La recherche clinique reste donc aujourd'hui indispensable pour continuer d'augmenter les chances de guérison et de diminuer le risque de séquelles.

### ÉTUDES ET ESSAIS : DÉFINITIONS

Les définitions actuelles des catégories de recherche clinique sont importantes à rappeler. On distingue tout d'abord deux grandes catégories d'études : les recherches impliquant la personne humaine (RIPH) et les recherches n'impliquant pas les personnes humaines (RNIPH). Parmi les RIPH, on distingue d'une part les recherches interventionnelles - qui peuvent être « non dénuées de risques » (RIPH1) ou « à risques et contraintes minimales » (RIPH2), et, d'autre part, les recherches non interventionnelles.

Les RIPH1 comprennent les essais thérapeutiques portant sur des médicaments, des produits de santé

ou des stratégies thérapeutiques, mais elles comprennent également des recherches hors produits de santé (par exemple, des études où l'on prévoit un prélèvement tumoral supplémentaire à des fins de recherche). Les RIPH2 correspondent à des études en partie exploratoires mais sans risque important (par exemple des prélèvements sanguins supplémentaires). Les recherches non interventionnelles correspondent à

permettre une caractérisation détaillée de la tumeur faisant découvrir un biomarqueur permettant de proposer ultérieurement l'inclusion dans un « essai thérapeutique » spécifique.

### LES TROIS PHASES DES ESSAIS CLINIQUES

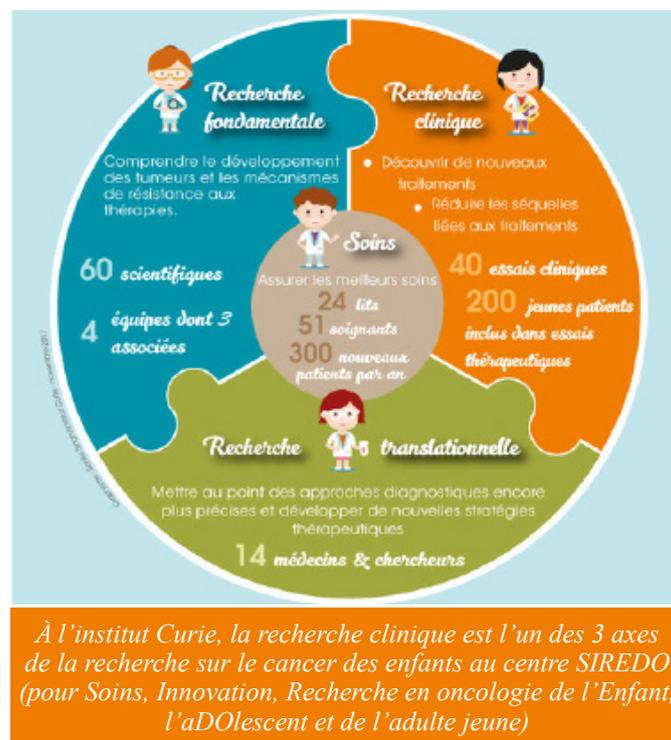
Les essais cliniques proprement dits font donc partie des RIPH1 et comprennent classiquement trois phases.

**Les essais de phase I** ont pour objectif principal la détermination de la dose recommandée et sont en règle générale réservés à des situations où il n'existe pas de traitement efficace en termes de guérison. Ils sont effectués sous forme d'escalade de dose, la dose de départ étant proche ou identique à la dose recommandée chez l'adulte (rapportée au poids ou à la surface corporelle), jusqu'à la détermination de la dose maximale tolérée et la dose recommandée. Les essais de phase I sont toujours des « essais précoces », c'est-à-dire portant sur des traitements innovants.

**Les essais de phase II** permettent l'évaluation préliminaire de l'efficacité.

Les essais de phase II peuvent parfois être « randomisés », c'est-à-dire comprenant deux groupes de patients : l'un (« bras expérimental ») où les patients sont traités par le traitement à l'étude, et l'autre (« bras standard ») où les patients reçoivent un traitement connu dans cette situation. Le « bras de traitement » est alors attribué au hasard par tirage au sort (d'où le mot « randomisation », « random » signifiant « hasard » en anglais). La méthodologie des essais de phase II peut être utilisée lors du développement de nouveaux traitements (ces essais de phase II font alors également partie des « essais précoces »).

De plus en plus souvent, les essais précoces sont en fait des essais dits



de « phase I/II » : une première partie comprend une escalade de dose, souvent réduite, suivie d'une détermination préliminaire de l'efficacité. La méthodologie des essais de phase II peut également être utilisée lors d'essais concernant des formes rares de cancers de l'enfant et donc des populations réduites de patients ne permettant pas de conduire de grands essais de phase III.

**Les essais de phase III** ont pour but de prouver l'efficacité d'un nouveau traitement en le comparant à un traitement standard : il s'agit par définition d'essais randomisés où l'attribution du traitement nouveau ou standard est déterminée par tirage au sort. Les essais de phase III sont les essais thérapeutiques qui incluent le plus grand nombre de patients. Leur objectif principal peut être de démontrer la meilleure efficacité d'un nouveau traitement par rapport au traitement standard mais il peut être également de démontrer l'équivalence d'un nouveau traitement et sa toxicité

réduite, lors d'essais portant sur la « désescalade thérapeutique ».

### PERSPECTIVES ENCOURAGEANTES

Les développements thérapeutiques récents dans le domaine des thérapies ciblées, de l'immunothérapie et les perspectives d'autres axes de développement telles que l'épigénétique et le micro environnement tumoral permettent d'envisager un meilleur contrôle des maladies à haut risque : on observe déjà des résultats spectaculaires avec certains traitements ciblés et certaines thérapies immunologiques dans des populations de patients très spécifiques.

Les modalités des essais cliniques ont évolué dans les dernières décennies et vont continuer de le faire. De nombreux essais thérapeutiques doivent en effet être réalisés en incluant des effectifs plus réduits (du fait de la rareté des formes de mauvais pronostic - maladies en rechute ou

réfractaires - mais aussi de par des critères d'inclusion basés sur des biomarqueurs de plus en plus précis) tout en apportant un niveau de preuve élevée.

La recherche clinique continue donc d'être intégrée à la pratique quotidienne en cancérologie pédiatrique, avec toujours le double objectif d'augmenter encore les taux de guérison, tout en diminuant les risques d'effets secondaires, en particulier à long terme.

*Pr François DOZ, pédiatre oncologue*

- *Directeur adjoint pour la recherche clinique, l'innovation et l'enseignement au Centre d'oncologie SIREDO (Soins Innovation Recherche en oncologie de l'Enfant, l'Adolescent, et l'adulte jeune), Institut Curie*
- *PUPH pédiatrie, Université Paris Descartes*

*Email: [francois.doz@curie.fr](mailto:francois.doz@curie.fr)*

## U-LINK : une plateforme dédiée à tous les essais cliniques, pour les familles et pour les professionnels



Ce site Internet « référence tous les essais cliniques menés en oncologie et hématologie pédiatrique (enfants, adolescents et jeunes adultes) ouverts en France, avec une double entrée : l'une pour les professionnels de santé (également accessible au grand public), et l'autre pour les patients et leurs familles avec un langage le plus accessible possible. Cette base de données permet aussi d'informer sur les résultats des essais et études thérapeutiques terminées ».

Notons que la plateforme U-Link est née d'une volonté commune de l'UNAPECLE (Association des familles) et de la SFCE (Société Française des Cancers de l'Enfant).

20120215 - Etude de phase III randomisée visant à comparer l'efficacité, la sécurité et la tolérance du blinatumomab comme thérapie de consolidation à une chimiothérapie de consolidation conventionnelle chez des enfants ayant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseur B à haut risque de première rechute

Ouvrir la version "Médecins" de cette fiche

|   |   |  |                       |
|---|---|--|-----------------------|
| <b>Pathologie</b>                             | Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseur B à haut risque de première rechute   | <b>Statut de l'essai</b>                           | Ouvert aux inclusions |
| <b>Type de l'étude</b>                        | Interventionnelle   | <b>Phase</b>                                       | III                   |
| <b>Age</b>                                    | Entre 28 jours et 18 ans  | <b>Randomisation</b>                               | OUI                   |
| <b>Type du traitement</b>                     | Autres (Thérapie ciblée + chimiothérapie)   | <b>Nombre d'inclusions attendues en France</b>     | 202                   |
| <b>Voie(s) d'administration du traitement</b> | Perfusion intraveineuse   |  |                       |
| <b>Fin prévisionnelle des inclusions</b>      | 2020-09-22  | <b>Date de la dernière mise à jour de la fiche</b> | 2019-09-06            |
| <b>Durée de participation</b>                 | Durée du traitement : Environ 4 mois<br>Durée du suivi : Les patients greffés sont suivis pendant 36 mois après la greffe |  |                       |
| <b>N° EUDRACT</b>                             | 2014-002476-92  | <b>N° ClinicalTrials.gov</b>                       | NCT02393859           |

*Exemple de la fiche sur le Blinatumomab (voir article p 12)*



# Médecine de précision en oncologie pédiatrique : l'expérience MAPPYACTS

Des progrès impressionnants ont été réalisés au cours des dernières années pour améliorer la survie des enfants atteints de cancer et ce, grâce à une intensification des chimiothérapies dites conventionnelles, une approche multimodale collaborative et une meilleure stratification du risque de rechute des patients. Cependant, le taux de survie actuel global de 80% demeure toujours insatisfaisant et, de surcroît, survient au coût de morbidités croissantes à moyen et long-terme au sein de cette population.

## ANALYSE MOLÉCULAIRE DES TUMEURS PÉDIATRIQUES RÉFRACTAIRES

La thérapie ciblée, intégrée dans la pratique oncologique adulte depuis maintenant plus d'une décennie, est actuellement en plein essor dans notre milieu de pratique pédiatrique. Ce type de traitement innovateur vise à cibler une anomalie génétique spécifique de la tumeur plutôt que de s'attaquer à un mécanisme général de prolifération tumorale comme agit la chimiothérapie standard. Une expertise clinique spécifique en découle avec, non seulement pour la sélection du patient/de la tumeur pouvant en bénéficier, le type de thérapie ciblée à prescrire et la surveillance des toxicités particulières associées. Un partage des connaissances auprès de la communauté scientifique et médicale est incontournable.

## UN ESSAI À L'ÉCHELLE EUROPÉENNE

De part l'unicité des cancers pédiatriques (distincts des cancers de l'adulte), le profilage moléculaire s'avère crucial pour les caractériser et décrire leur hétérogénéité moléculaire. Depuis février 2016, le projet MAPPYACTS (MoleculAr Profiling for Pediatric and Young Adult Cancer Treatment Stratification, NCT02613962) répond à ce besoin en permettant l'analyse moléculaire (exome et transcriptome) de tumeurs pédiatriques réfractaires ou

en rechute via des plateformes de séquençage de nouvelle génération établies à l'Institut Gustave-Roussy et à l'Institut Curie. Cet essai de médecine de précision, sponsorisé par l'Institut Gustave-Roussy et dirigé par Dr Birgit Geoger, implique 15 centres de la SFCE ainsi que 2 centres internationaux (Italie et Irlande), devenant un projet européen international d'envergure. Effectivement, plus de 600 patients européens ont été inclus dans ce projet depuis son ouverture.

principalement via le protocole Acse-ESMART (NCT02813135).

Ce dernier essai clinique de type «basket trial» permet l'accès à différentes thérapies ciblées selon les divers bras thérapeutiques, et est fondé sur des arguments moléculaires et critères d'inclusion préétablis. Ce protocole et les bras thérapeutiques disponibles sont évolutifs et s'adaptent en fonction des découvertes scientifiques, des résultats cliniques des thérapies ciblées (toxicité, efficacité) et grâce au partage de



Vidéo du 13 juin 2019 dans laquelle le Dr Gudrun Schleiermacher explique Mappyyacts en présence de l'association Imagine for Margo qui a financé en grande partie ce projet. À visionner sur l'écran de votre téléphone via Arzone (Rifhopoche, Réalité augmentée)

## PARTAGE D'INFORMATIONS ET TRAITEMENTS ÉVOLUTIFS

Les profils moléculaires des tumeurs sont interprétés et discutés lors d'une réunion entre biologistes-généticiens et oncologues-pédiatres chercheurs. Ces informations moléculaires sont partagées avec les médecins référents lors d'une réunion hebdomadaire en présence des investigateurs de l'essai et des propositions thérapeutiques sont discutées. Les résultats de ce projet ont récemment été présentés aux congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et de l'*American Association for Cancer Research* (AACR) 2019 et le seront également lors de l'*International Society of Paediatric Oncology* (SIOP) en octobre prochain à Lyon. À ce jour, 76 patients ont eu accès à différentes thérapies ciblées disponibles dans le cadre d'un essai clinique

la communauté oncologique. Les thérapies ciblées sont prometteuses mais la complexité du génome de la cellule cancéreuse, son interaction avec le microenvironnement, son évolution génétique temporelle au cours de la maladie, l'épigénétique de ses altérations et bien d'autres facteurs restent encore à découvrir. Ces analyses permettent l'apport de connaissances considérables dans ce domaine et permettront d'améliorer la prise en charge de nos patients et leur survie. ●

Stéphanie Vairy<sup>1</sup>, Pablo Berlanga<sup>1</sup>,  
Tiphaine Adam de Beaumais<sup>1</sup>, Gaëlle  
Pierron<sup>2</sup>, Ludovic Lacroix<sup>1</sup>, Gilles Vas-  
sal<sup>1</sup>, Gudrun Schleiermacher<sup>2</sup>, Birgit  
Geoger<sup>1</sup>

1. Gustave Roussy.  
2. Curie

# Les CAR T cells

## aspects réglementaires et organisation hospitalière pour leur utilisation

Les cellules CAR-T représentent une avancée majeure dans le traitement de certaines hémopathies malignes. Au plan pharmaceutique et réglementaire, les cellules CAR-T appartiennent à la catégorie des « Médicaments de Thérapie Innovante » (MTI), traduction Française du terme « Advanced Therapy Medicinal Products » (ATMPs). Qu'elles soient autologues ou allogéniques, les cellules CAR-T sont des médicaments de thérapie génique, sous-catégorie de MTI, dans la mesure où l'effet thérapeutique est le résultat de l'insertion d'une séquence d'ADN recombinant, codant pour le récepteur CAR responsable à la fois de la reconnaissance de l'antigène tumoral et de l'activation des fonctions cytotoxiques des lymphocytes T génétiquement modifiés.

À ce jour, deux médicaments « cellules CAR-T » bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe et aux Etats-Unis. Le tisagenlecleucel (Kymriah®) du laboratoire suisse Novartis détient une AMM dans deux indications : le traitement de (1) la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B chez les patients âgés de moins de 25 ans au moment où l'indication est posée, en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement et (2) du lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement.

Le deuxième médicament est l'axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) du laboratoire américain Kite/Gilead, dont l'AMM a été octroyée pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. Ces deux médicaments sont des cellules CAR-T autologues, ciblant l'antigène membranaire CD19. Le CD19 est exprimé tout au long de la différenciation des lymphocytes B normaux mais aussi par les cellules B malignes, retrouvées dans des hémopathies telles que le lymphome ou la leucémie aigüe lymphoblastique. Les deux médicaments « cellules CAR-T » commercialisés diffèrent

par les domaines de costimulation intégrés dans le récepteur CAR ainsi que par le procédé de transduction des lymphocytes T immuno-sélectionnés. Ils représentent un des premiers exemples d'industrialisation à grande échelle d'une thérapie génique.

2- L'expédition du prélèvement d'aphérèse doit être réalisée par un établissement autorisé. En France, cette expédition est réalisée par les Unités de Thérapie Cellulaire (UTC) disposant d'une autorisation d'établissement, émise par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les cellules sont expédiées

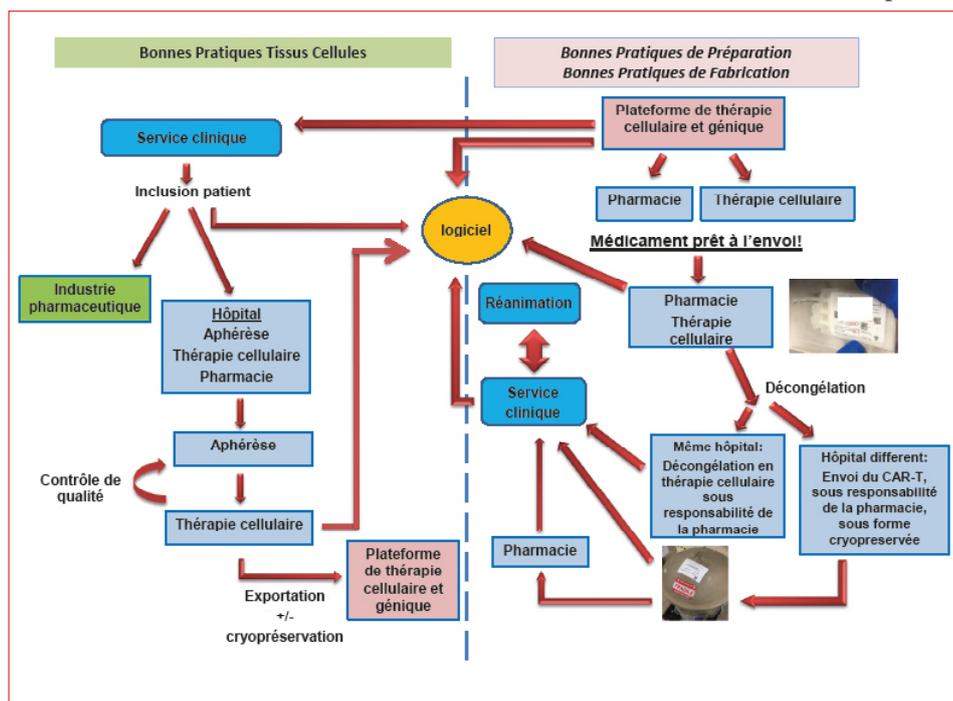


Fig. 1 : Exemple de circuit organisationnel de prise en charge des cellules CAR-T.

### L'ARRIVÉE DES PREMIÈRES CELLULES CAR-T À L'HÔPITAL A NÉCESSITÉ UNE TOTALE RÉORGANISATION ET UNE ADAPTATION DU CIRCUIT PHARMACEUTIQUE DE CES NOUVEAUX MÉDICAMENTS

En effet, les médicaments CAR-T font intervenir des professionnels de santé de plusieurs unités de l'établissement de santé qui administrent cette thérapie mais aussi des acteurs de l'établissement pharmaceutique fabricant (Figure 1) :

1- Les lymphocytes T sont prélevés par aphasère (aussi appelée cytophèrese ou leukaphèrese) chez le patient lui-même. Le prélèvement doit être réalisé dans une unité autorisée par l'agence régionale de la santé (ARS) à effectuer le prélèvement par aphasère des cellules à des fins thérapeutiques.

soit à l'état frais, soit après une étape de cryopréservation, réalisée par l'UTC.

3- Les cellules CAR-T étant des médicaments, leur fabrication doit être réalisée par un établissement autorisé, dans des conditions de bonnes pratiques de fabrication (BPF).

4- L'établissement de santé dans lequel le CAR-T sera réceptionné et administré au patient, nécessite un agrément à l'utilisation confinée d'organisme génétiquement modifié (OGM). Comme tout autre médicament « classique », un MTI est sous la responsabilité pharmaceutique de la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement de santé. Le médicament CAR-T doit être conservé à des températures nécessitant l'utilisation d'azote.

Deux cas de figures s'offrent alors aux PUI :

a) la PUI dispose de locaux et équipements requis, c'est-à-dire une salle de cryobiologie télé-surveillée et autorisée par les tutelles. La conservation peut alors avoir lieu dans les locaux de la PUI.

b) la PUI ne dispose pas de locaux ni d'équipements requis mais son établissement de santé ou un établissement voisin dispose d'une UTC autorisée par l'ANSM pour la cryoconservation des PTC. Une convention peut alors être établie entre la PUI et l'UTC afin de confier la conservation du médicament à l'UTC.

5- Selon la disponibilité ou non des locaux et équipements requis à la PUI, la décongélation des cellules CAR-T peut avoir lieu dans les locaux de la PUI, dans ceux de l'UTC, ou exceptionnellement dans le service clinique. Elle est placée sous la responsabilité de la PUI.

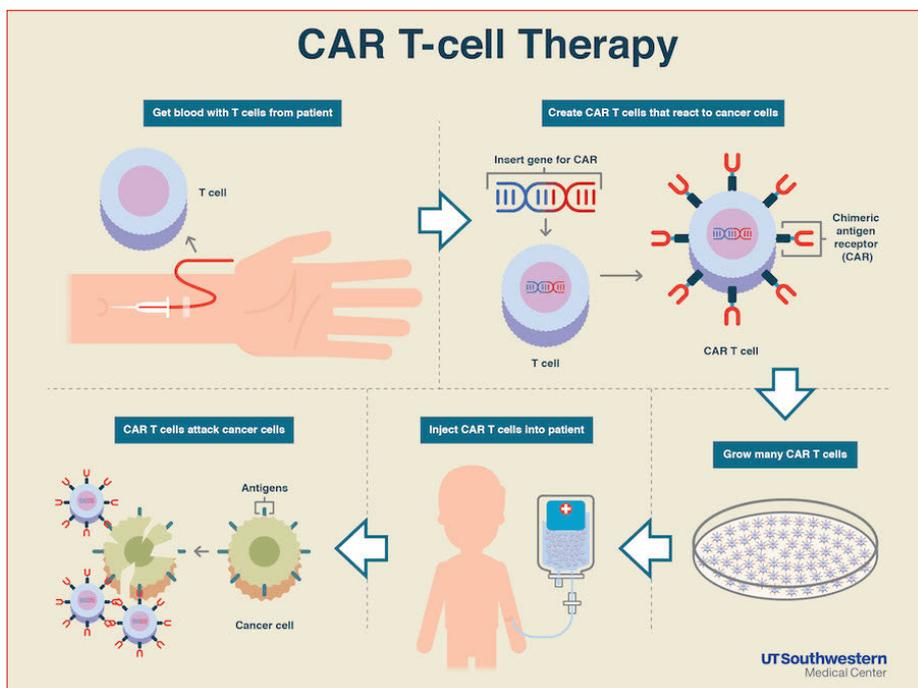
Ainsi, une coordination accrue est primordiale afin de garantir la sécurité et la qualité du médicament. Une autre particularité des cellules CAR-T est que leur utilisation est limitée aux établissements de santé qualifiés pour l'ensemble des étapes du circuit. Cette qualification doit être réalisée en amont de la mise à disposition de ces médicaments.

*Jérôme Larghero, Miryam Mebarki, Unité de Thérapie Cellulaire, Centre Meary de Thérapie Cellulaire et Génique, CIC de Biothérapies, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Paris, France.*

### Utilisation des CAR-T cells Cadre Législatif

Arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique.

réf : JORF n°0085 du 10 avril 2019, texte n° 21



### Étapes du traitement par CAR T cells :

1 : leukaphérèse ou prélèvement des lymphocytes T du patient, 2 : activation et transduction des lymphocytes T, 3 : expansion des CAR T cells, 4 : injection au patient, 5 : les Car T cells attaquent les cellules cancéreuses

## VÉCU vidéo



Soigné au départ pour une Leucémie Aiguë Lymphoblastique de mauvais pronostic, Clément, ce jeune homme originaire du Havre, est en rémission complète après avoir été traité par des CAR T cells à l'Hôpital Saint-Louis en 2018.

Retrouvez son témoignage sur votre téléphone portable en réalité augmentée.

Lien vers témoignage vidéo: scannez cette page grâce à votre Rifhopoche, onglet Réalité Augmentée.



# Soins infirmiers en Hématologie

## De nouvelles pratiques de soins pour les nouvelles thérapies exemple du BLINATUMOMAB ( Blincyto®)

### 1. C'EST QUOI ?

Le Blinatumomab est anticorps monoclonal bi-spécifique qui se lie sélectivement à la fois à la protéine CD19 exprimée à la surface des cellules de la lignée B et à la protéine CD3 exprimée à la surface des cellules T (figure). Son action anti-cancéreuse passe par l'activation des cellules T endogènes et provoque l'élimination spécifique des cellules B malignes et saines exprimant le CD19. Son indication : Leucémie Aiguë Lymphoblastique de la lignée B (LAL-B) en rechute ou réfractaire (pour laquelle il y a une AMM). C'est un traitement exclusivement prescrit en hospitalisation par un hématologue.

### 2. COMMENT L'ADMINISTRER ?

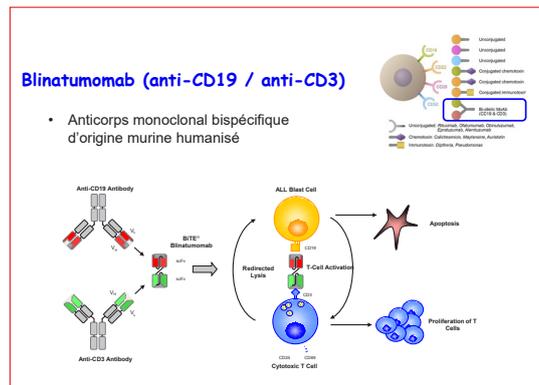
Le Blinatumomab est administré en perfusion intraveineuse continue (du fait de sa durée de vie très courte d'à peine quelques heures), une poche couvrant 96 heures, délivrée à débit constant de 2,5 ml/h sur cathéter central à l'aide d'une pompe à perfusion programmable, verrouillable et équipée d'une alarme (pompe mise à disposition par un prestataire). Il est nécessaire d'utiliser une tubulure équipée d'un filtre en ligne, stérile, apyrogène, à faible pouvoir de fixation protéique de 0,2 micron (tubulures mises à disposition par un prestataire). Il est important de ne pas purger les tubulures une fois posées sur le patient car cela entraînerait un bolus accidentel.

Les cycles de traitement ont une durée de 28 jours et sont espacés de 14 jours (période de repos) pour une durée de 2 à 5 cycles au maximum. La dose prescrite durant la 1<sup>ère</sup> semaine du 1<sup>er</sup> cycle est à un tiers de la dose théorique afin de s'affranchir d'un syndrome de relargage des cytokines trop bruyant au départ.

Le Blinatumomab ne passant pas la barrière méningée, une chimiothérapie intrathécale est nécessaire avant et pendant le traitement pour prévenir la rechute méningée.

### 3. QUELS EFFETS SECONDAIRES ?

- Syndrome de lyse leucémique qui peut être prévenu par une phase de cytoréduction par des corticoïdes pour les patients les plus blastiques
- Syndrome de relargage de cytokines en activant brutalement les lymphocytes T (défaillance cardio-vasculaire, fuite capillaire, fièvre)
- Hématologiques : neutropénie
- Infectieux : liées à la neutropénie
- Digestifs : pancréatite et élévation des enzymes hépatiques
- Neurologiques : confusion, désorientation, troubles de l'élocution, crises convulsives
- Déficit humoral en anticorps (nécessitant des perfusions d'immunoglobulines).



### 4. COMMENT ORGANISER LA MISE EN PLACE DU TRAITEMENT ?

L'administration en continu 24h/24, et ce, pendant 28 jours, ainsi que la surveillance bi-hebdomadaire nécessitent une organisation particulière du parcours de soin :

1. Lors de l'initiation du traitement, le médecin s'assure de la disponibilité du produit sur le site
2. L'infirmière coordinatrice du service contacte le prestataire pour la mise à disposition de la pompe à perfusion, des tubulures et du sac à dos qui permettra les déplacements plus aisés à l'enfant avec sa perfusion
3. Après une hospitalisation initiale

d'environ 7 à 10 jours, le patient peut retourner à domicile après accord médical.

4. La perfusion nécessite 2 passages par semaine en hôpital de jour (HDJ) pour changement de la poche (soit lundi-jeudi, soit mardi-vendredi) avec une évaluation biologique et clinique comprenant un test d'écriture.

### 5. QUELLE ÉDUCATION LORS DE LA MISE EN PLACE DU TRAITEMENT ?

Toutes les infirmières du service (hospitalisation et HDJ) ont été formées à la manipulation de la pompe de perfusion par un prestataire désigné par le laboratoire promoteur lors de l'initiative du protocole de phase I-II puis dans un second temps, d'autres prestataires ont pris le relais. Les parents sont éduqués sur la conduite à tenir au domicile : surveillance de la température, surveillance des signes neurologiques (confusion, désorientation, troubles de l'élocution, crises convulsives) et conduite à tenir en cas de problèmes techniques de perfusion (alarme, déconnection des tubulures...)

### 6. QUEL SUIVI AU DOMICILE ?

Une infirmière libérale est contactée par l'infirmière coordinatrice du service spécialisé pour l'informer de la mise en place du traitement. Elle n'interviendra pas au niveau de la manipulation de la perfusion (qui se fait exclusivement en milieu hospitalier) mais pourra être sollicitée pour la réfection du pansement de cathéter central si nécessaire entre deux rendez-vous hospitaliers. En cas de problème de perfusion (alarme, déconnection des tubulures) ou de manifestation d'effets secondaires, les parents ont pour consigne de contacter directement le médecin du service spécialisé (dont ils possèdent les coordonnées) et doivent venir à l'hôpital le plus rapidement possible. ●

*Nadia Maumier et Isabelle Cadet,  
IDE de coordination,  
Hôpital Robert Debré*

# Suivi par une Infirmière de Recherche Clinique (IRC) du patient traité en pédiatrie par une thérapie « ciblée »

Depuis vingt ans, grâce aux résultats démontrés des essais thérapeutiques, les thérapies ciblées ont pu être introduites dans le traitement standard du cancer pédiatrique. Ainsi, désormais le choix de la thérapie est basé sur des éléments plus précis car il doit tenir compte de certains paramètres : le profil génétique de la tumeur, l'organisme du patient, son âge et son environnement...

## QU'EST-CE QU'UNE THÉRAPIE CIBLÉE ?

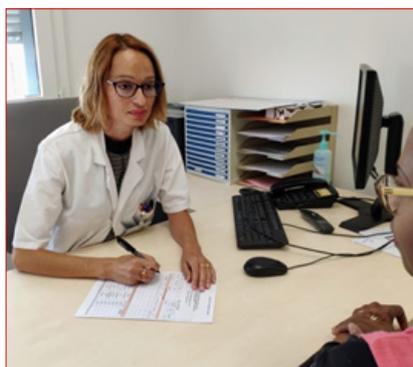
La thérapie ciblée est une approche thérapeutique qui consiste à cibler par de nouveaux médicaments les récepteurs ou signaux cellulaires altérés afin de bloquer leur action. Les thérapies ciblées se présentent, soit sous forme de comprimés pris par voie orale, soit ils sont administrés par voie veineuse. Le traitement peut être quotidien, hebdomadaire, voire même mensuel. La durée de traitement par thérapie ciblée dépend du type de cancer, du type de médicament et de la réaction du patient à celui-ci.

## QU'EST-CE QUE LA RECHERCHE CLINIQUE (RC) ?

La RC permet de valider tout potentiel nouveau traitement, et à ce titre, teste au travers des essais les thérapies ciblées. Elle consiste à prouver l'efficacité et la tolérance de ces traitements. En général, ceci est comparé aux traitements dits « standards ». En cancérologie, les essais cliniques ont pour objectif la validation des innovations en terme de prise en charge (médicamenteuse, dispositif médical, etc...) dans le but d'améliorer les taux de guérison, mais aussi, de limiter les effets secondaires et les séquelles de la maladie, et des traitements associés. Pour assurer la sécurité des essais cliniques, la recherche clinique demande une spécificité, tant sur le plan médical, que réglementaire. Sont impliqués les médecins investigateurs, et des équipes spécialisées du domaine, comme les Attachés de Recherche Clinique (ARC), les Infirmières de Recherche Clinique (IRC), les Assistantes Médicales de Recherche (AMR), etc...

## QU'EST-CE QU'UN(E) INFIRMIER(E) DE RECHERCHE CLINIQUE (IRC) ?

En complément à sa formation d'IDE, l'IRC a suivi une formation universitaire en Recherche Clinique. Cette fonction, créée en 2008, s'est développée, affinée et enrichie avec son déploiement en 2011 dans différents comités au sein de Gustave Roussy. L'IRC coordonne et organise le parcours de soins du patient inclus dans un essai clinique tout en suivant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).



Isabel Goncalves, IRC à G. Roussy

L'IRC assiste l'investigateur dans la prise en charge des patients participant aux essais thérapeutiques, en ayant au préalable, étudié la faisabilité infirmière de l'essai sur le site. Elle a pour rôle la prise en charge des effets secondaires et s'assure de la bonne prise des traitements oraux. Elle va appréhender rapidement les changements cliniques du patient par le biais de sa consultation, et/ou par le suivi téléphonique, et être ainsi la sentinelle dans l'observation des toxicités potentielles et sur l'évolution de la connaissance de ces nouveaux traitements. L'IRC en pédiatrie a pour particularité de prendre en charge, à la fois les essais cliniques complexes de phases précoces, mais aussi ceux de phase 2.

## COMMENT SE DÉCLINE LA PRISE EN CHARGE DE L'IRC DANS LES THÉRAPIES CIBLÉES EN PÉDIATRIE ?

Elle s'effectue de différentes façons par :  
- **L'accueil physique de l'enfant** et de sa famille lors des consultations longues

d'annonce après acceptation et signature du consentement éclairé dans une étude clinique. L'IRC assiste l'investigateur dans le processus d'inclusion dans un essai clinique. Son rôle est de s'assurer que l'information donnée a bien été comprise, à la fois sur le déroulement de l'essai, mais aussi sur la prise des traitements oraux ou intraveineux. Son rôle d'éducation, de prévention et de gestion des effets secondaires nécessite une bonne connaissance de toxicités potentielles attendues des thérapies ciblées. Ainsi, le patient bénéficie de conditions d'information, d'écoute et de soutien optimales.

### - La consultation de suivi protocolaire

- L'IRC collecte tous les événements indésirables attendus ou inattendus et grade leur intensité avec validation de l'investigateur.
- Réévalue et renforce si besoin l'éducation sur les mesures de prévention des effets secondaires, et la conduite à tenir face à leur survenue. La tolérance des thérapies ciblées est très différente selon les patients pédiatriques, mais la prise en charge et la gestion des effets secondaires reste identique.
- Relève les traitements concomitants du patient
- Collecte les signes vitaux requis par le protocole.
- Réalise des électrocardiogrammes si besoin.
- S'assure de la bonne compliance au traitement.
- Évalue les besoins d'aide et d'information du patient et/ou de ses proches et l'oriente si nécessaire vers des soins de support en accord avec le médecin (psychologue, diététicienne, etc...)

### - La consultation téléphonique

Elle peut être requise par le protocole (recueil des effets secondaires), ou initiée par les parents du patient (transmission des informations), ou bien par l'IRC pour faire un suivi sur l'état de santé du patient.

### RECUEIL DE DONNÉES

Ce temps d'échange privilégié entre l'IRC et la famille du patient est essentiel dans le suivi des effets secondaires des thérapies ciblées afin d'assurer une

sécurité en inter cure. Effectivement, la plupart des patients pédiatriques sont domiciliés loin de Gustave Roussy et l'apparition des effets secondaires, à distance de l'hôpital est source d'angoisses. Dans ce contexte, l'IRC transmet au médecin investigateur les informations relevées afin de mettre en place des actions préventives et/ou curatives. Le recueil de données de l'ensemble de ces consultations est retranscrit dans le dossier médical du patient pédiatrique et validé par le médecin investigateur. Grâce à la qualité du recueil de ces données, l'ARC peut les intégrer dans une base afin qu'elles puissent être contrôlées par les centres d'étude et l'investigateur.

Le contact avec les familles peut s'effectuer également par email notamment, pour la gestion et le suivi des effets secondaires, la prise des traitements, mais aussi pour répondre à une interrogation sur un rendez-vous protocolaire.

#### EXPERTISE RECONNUE

Cette pluridisciplinarité d'action sous-entend une collaboration efficace avec le médecin et facilite la mise en œuvre

rapide et efficace de traitements adaptés aux toxicités. L'expérience acquise à travers la multiplicité de patients rencontrés dans divers protocoles en pédiatrie permet à l'IRC d'acquérir une expertise nécessaire à une prise en charge de qualité. Son expertise reconnue sur ces nouvelles toxicités implique en amont la mise en place de mesures préventives ou correctives augmentant ainsi la sécurité de prise en charge des patients inclus dans les études cliniques.

#### EN PARALLÈLE, L'IRC A AUSSI DES ACTIVITÉS ANNEXES

**- en relation avec les essais cliniques :** elle assiste les investigateurs et les ARC dans la mise en place du parcours patient dans les essais cliniques. Elle participe à des réunions de Recherche Clinique et à des réunions pluridisciplinaires (RCP) concernant les dossiers médicaux des patients ; elle participe également à des congrès et crée des outils protocolaires nécessaires à son activité.

**- en relation avec les équipes soignantes :** elle intervient en amont pour la rédaction des protocoles soignants ; elle explique et assure la

mise en place de la logistique ; elle organise les réunions entre l'hôpital de jour pédiatrique et l'équipe des essais cliniques pour permettre la réalisation des traitements et répondre aux questions des soignants.

**- en relation avec l'extérieur :** l'IRC intervient auprès des étudiants infirmiers dans les IFSI, et participe à des réunions du Comité Nouveaux Médicaments SFCE (Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent).

En dix ans, la recherche clinique au sein de Gustave Roussy n'a cessé de progresser ainsi que le nombre d'études et leur complexité, dans laquelle s'inscrit pleinement l'activité d'Infirmière de Recherche Clinique. En conclusion, pour un patient en pédiatrie participant à un essai clinique avec une thérapie ciblée, l'expertise de l'IRC est une plus-value. Elle permet une meilleure prise en charge globale du patient dans toutes ses dimensions. Bien sûr, le succès d'un essai thérapeutique reste le résultat d'un travail d'une équipe.

*Isabel Goncalvez, IRC, Gustave Roussy*

## Difficultés psychologiques rencontrées par certains adolescents bénéficiant d'une thérapie ciblée dans le cadre d'un essai clinique et présentant une détérioration physique significative

*Les thérapies ciblées, dans le cadre d'essais cliniques, offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les patients, y compris pour les enfants et les adolescents atteints d'un cancer.*

Nous souhaitons ici évoquer la situation spécifique de certains adolescents qui bénéficient de ce type de thérapies et qui, bien qu'ils demeurent médicalement incluables dans ces essais cliniques, présentent une détérioration physique significative. Ces adolescents rencontrent des difficultés très particulières nécessitant un accompagnement et une réflexion pluridisciplinaire adaptés. En effet, les thérapies ciblées dans le cadre d'essais cliniques, permettent à certains jeunes de limiter leur présence à l'hôpital, d'avoir plus de temps à domicile, de

diminuer ou de stabiliser la maladie, parfois sur plusieurs mois, voire sur plusieurs années, et ainsi d'augmenter



le temps à vivre. Cependant, ces mêmes thérapies peuvent confronter ces jeunes

à une forme de chronicisation de la maladie et à des difficultés psychosociales, qui nécessitent une prise en charge globale et un suivi psychologique aux enjeux spécifiques, notamment lorsque la détérioration physique, parfois importante, se chronicise.

#### DIFFICULTÉS PSYCHOLOGIQUES RENCONTRÉES

Notre expérience de psychologue clinicienne exerçant dans une Unité spécifiquement dédiée aux adolescents atteints de cancer, nous a conduit à identifier les problèmes que certains adolescents présentant une détérioration physique significative évoquent en entretien psychologique. Ces difficultés peuvent différer dans leur nature et dans leur expression selon le diagnostic,

le pronostic de la maladie, le contexte social, la qualité de l'étayage parental et environnemental, l'histoire individuelle de l'adolescent et sa personnalité :

### L'ATTEINTE DE L'APPARENCE PHYSIQUE LIÉE À DES TOXICITÉS SPÉCIFIQUES

La toxicité liée à certains médicaments peut atteindre l'apparence physique de façon toute particulière : certains inhibiteurs tyrosine kinase (ITK) peuvent induire une dépigmentation capillaire (cheveux blancs) ; d'autres (Anti-TRK, Anti-MEK, Anti-BRAF, Anti-VEGFR) peuvent engendrer des éruptions cutanées importantes au niveau du visage ou sur tout le corps. Cette atteinte identitaire et de l'image de soi est d'autant plus déstabilisante qu'elle intervient à un âge où une grande attention est portée à l'apparence. Dans ce contexte, certains jeunes peuvent avoir « honte de se montrer » et préférer rester chez eux.

### UN ISOLEMENT SOCIAL IMPORTANT

La mauvaise image de soi (physique et psychique), la fatigue parfois intense, les problèmes neuro-cognitifs (concentration, lenteur, problèmes de mémoire), les difficultés à se déplacer (l'atteinte motrice et la fatigue de fond sont handicapantes), peuvent décourager les adolescents à se rendre à l'école. Des cours ponctuels peuvent cependant être mis en place à la maison (SAPAD), mais ne favorisent pas le maintien du lien avec les élèves de l'établissement scolaire ni le fait de sortir du domicile.

### LE REPLI À DOMICILE ET UN SENTIMENT DE HUIS CLOS AVEC LE PARENT PRÉSENT

Le manque de force physique, la difficulté à se déplacer (nécessitant parfois un fauteuil roulant), la mauvaise image de soi, engendrent souvent un repli de l'adolescent à domicile. Dans la plupart des cas, l'un des parents cesse totalement de travailler pour rester auprès de lui. Une sorte de « bulle », sinon de « huis clos », peut se former en journée (le soir et le week-end, l'autre parent et/ou la fratrie - lorsqu'il y en a -, sont présents). Chacun peut alors s'enliser dans la maladie, la fatigue (physique et psychique), les éléments

dépressifs et anxieux et l'absence de repères sociaux et culturels. Par exemple, le parent resté à domicile ne sort que pour faire des courses et se dépêche pour ne pas laisser l'adolescent seul à domicile.

**NB : LES SITUATIONS DÉCRITES ICI CONCERNENT TRÈS PEU DE PATIENTS. CE SONT DES SITUATIONS DITES COMPLEXES RENCONTRÉES CHEZ DES ADOLESCENTS RÉFRACTAIRES AUX TRAITEMENTS DE PREMIÈRE INTENTION OU EN RECHUTE EN ONCOLOGIE. RÉFLÉCHIR À L'ACCOMPAGNEMENT LE PLUS ADAPTÉ POUR EUX PERMET AUX PROFESSIONNELS D'ÉLABORER PEUT-ÊTRE DE NOUVELLES STRATÉGIES DE SOIN POUR TOUTES LES AUTRES SITUATIONS (MOINS DIFFICILES) MAIS CONCERNÉES ÉGALEMENT PAR LES THÉRAPIES CIBLÉES.**

### DES ACTIVITÉS TRÈS LIMITÉES

La fatigue importante, les douleurs neuropathiques périphériques, les problèmes de concentration, les troubles visuels, peuvent limiter, voire rendre impossibles les activités les plus simples qui pourraient être réalisées à domicile et qui avaient pu être autrefois source de plaisir (comme la lecture, le dessin, ou simplement regarder la télé). Souvent, les jeunes ont l'impression de « tourner en rond » avec les mêmes occupations. Le sentiment d'ennui peut vite devenir important. Ne pouvant investir des activités partagées par leurs pairs, les échanges avec ces derniers peuvent paraître impossibles ou difficiles pour les jeunes patients.

### UN RYTHME DE SOMMEIL ET ALIMENTAIRE TRÈS PERTURBÉS

Ces jeunes présentent parfois un rythme de vie perturbé : vivant à domicile sans journée ponctuée par des repères temporels précis, ils mangent lorsqu'ils ont faim sans nécessairement suivre les heures classiques des repas, et dorment lorsqu'ils en ressentent le besoin, sans rythme de sommeil adapté qui s'organisait par le passé autour de la vie scolaire. Ils peuvent ainsi se coucher à 2h du matin, se lever et petit-déjeuner à 14h, déjeuner à 18h...

### UNE VIE EN SUSPENS AVEC LA DIFFICULTÉ À ÉTABLIR DES PROJETS

L'inclusion dans ce type d'essai clinique maintient l'espoir d'une diminution ou d'une stabilisation de la maladie. Cependant, les mauvaises nouvelles auxquelles ces jeunes peuvent être régulièrement confrontés (nouvelle progression de la maladie, modifications nécessaires dans le protocole médical, rendez-vous hospitaliers plus réguliers) limitent ou imputent, parfois, les projets dans lesquels ils s'étaient investis. Certains adolescents, peuvent même renoncer à envisager de nouveaux projets (« Pourquoi s'investir émotionnellement dans un nouveau projet si c'est pour y renoncer quelques semaines plus tard à cause de la maladie? »), alimentant ainsi le sentiment de « vie en suspens » et le repli à domicile.

### PERSPECTIVES POUR ACCOMPAGNER CES JEUNES DANS LE CADRE D'UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE

La réflexion pluridisciplinaire au sein des réunions « essais cliniques » apparaît nécessaire dans le cadre de la prise en charge globale des patients. Il semble important, dès l'inclusion d'adolescents dans ce type de protocoles, de réfléchir en équipe, à un « projet de soins » pour eux et avec eux, ne s'arrêtant pas à la seule surveillance médicale ni au suivi psychologique régulier, même s'ils sont indispensables. Des partenariats avec certains établissements de type « Soins-Études », proposant par exemple une prise en charge en HDJ (scolarité et activités possibles, lien avec d'autres jeunes, être à domicile uniquement le soir et le week-end) et des réseaux de soins palliatifs pédiatriques (Paliped) ou de « handicap », semblent des pistes intéressantes pour accompagner ces jeunes.

La sollicitation de professionnels pouvant leur apporter une aide spécifique apparaît nécessaire (notamment : psychologue, psychomotricien, kinésithérapeute, ergothérapeute, neuropsychologue, éducateur, assistante sociale, professeurs de l'éducation nationale), et l'aide proposée aux parents, indispensable.

*Gabrielle Marioni,  
Psychologue clinicienne,  
Département de Cancérologie de  
l'Enfant et de l'Adolescent, Unité AJA  
Gustave Roussy*

# Les malettes d'information dans tous les centres SFCE dès novembre !



Les malettes d'information arriveront en novembre 2019 dans les services de cancérologie pédiatrique. Des documents pour mieux comprendre la maladie, les examens, les traitements et l'expression des émotions.

Deux malettes : oncologie et hématologie, 17 ou 18 documents, 5 éditeurs différents.

Utiles à toutes les familles, elles s'adressent aux parents, à l'enfant, sa fratrie, ses camarades et s'inscrivent dans l'esprit du dispositif d'annonce. Les familles se l'approprient à leur

rythme en complément d'un dialogue personnalisé. Mises au point par un groupe de travail lors d'une étude menée par le comité soins de support de la SFCE et pilotée par l'association SPARADRAP en 2017-2018, elles sont offertes gracieusement pour une année. Merci aux nombreux partenaires !

Toutes les informations sur les résultats de l'étude, le contenu des malettes et les autres ressources : [www.sparadrapp.org](http://www.sparadrapp.org)>parents>docs-mallette

## Ça bouge dans les CHP !



### Arpajon

#### On jardine sur la terrasse

Une dizaine de jardinières en hauteur ont été plantées en légumes et en fleurs. Les enfants de tout le service de pédiatrie, accompagnés de leurs parents, ont le droit d'y mettre les mains ou d'arroser. Prendre l'air, se rafraîchir et se détendre : Arpajon a tout bon !



### Versailles-Le Chesnay

#### Restructuration du service de pédiatrie

Des travaux sont en cours dans le service de pédiatrie. L'Hôpital de Jour relooké cèdera sa place à un service « Adolescents » et migrera à la place de la Néon-nat qui a quitté l'étage pour se rapprocher des Consultations-Urgences. Livraison en janvier 2020.

### Hôpital d'Enfants de Margency

#### Une nouvelle Maison des Parents

Inaugurée le 17 septembre, cette jolie maison représente une capacité d'hébergement de 30 places (dont 25 chambres individuelles). Elle offre aussi l'accès à plusieurs salles de vie communes dont : une salle à manger, deux cuisines collectives, deux salons TV, une bibliothèque/salle de lecture, une salle de jeux, une salle d'activités/réunion, une laverie buanderie...



*Graziella Raimondo, médecin chef à Margency et Présidente de l'association Rifhop-Paliped, et Benoît Brethon, Vice-Président du Rifhop sur un balcon de la nouvelle Maison le 17 septembre.*



ACTU

Le Rifhop présente ce poster dédié au RIFHOPOCHE, son application pour smartphones, sur le Congrès National des Réseaux de Cancérologie les 03 et 04 octobre à Rennes.

#### Mentions légales

RIFHOP, association loi 1901  
Siège : 3-5 rue de Metz, 75010 Paris  
Représentant légal et directeur de publication : Béatrice Pellegrino  
Conception et mise en page : Lucie Méar  
Date de parution : 06/10/2019  
Dépôt légal : 08 /08 /08 GRATUIT  
ISSN : 1966-964X

#### Comité de rédaction

Dominique Lévy, pédiatre à Edouard Rist  
Hélène Boutroux, pédiatre, Hôpital Trousseau  
Agnès Lehnert, pédiatre HAD Croix-St-Simon  
Marilyne Calandreau, infirmière RIFHOP  
Dominique Valteau, pédiatre chef de service à Gustave Roussy  
Céline Gilet, coordonnatrice centrale RIFHOP  
Lucie Méar, chargée de communication RIFHOP