

Les 9^{es} Rencontres parlementaires sur le cancer : « Cancérologie : quels changements de paradigme pour l'avenir ? »

Pour leur 9^e édition, les Rencontres parlementaires sur le cancer, organisées le 13 octobre 2015 à la Maison de la Chimie à Paris, étaient consacrées aux innovations en cancérologie et à la société face aux cancers. La première table ronde sur les « innovations en cancérologie » était présidée par M. Arnaud Robinet, député de la Marne et président du groupe d'études « Médicaments et produits de santé ». La seconde table ronde sur « la société face au cancer : aujourd'hui et demain » était présidée par le Pr Jean-Louis Touraine et M. Jean Pierre Door, député du Loiret, vice-président de la commission des Affaires sociales et président du groupe d'études « Professions de santé et coordination sanitaire ».

Innovations en cancérologie (table ronde I)

Point sur le Plan cancer 3

Comme le souligne M. Arnaud Robinet, ces Rencontres parlementaires sont placées sous le signe du Plan cancer 3 (2014-2019). Le cancer reste la première cause de mortalité en France (150 000 décès/an) mais deux angles d'attaque peuvent produire des résultats très significatifs aujourd'hui et à moyen terme : la prévention et le dépistage d'une part et la recherche d'autre part.

Concernant le dépistage, le plan prévoit d'agir sur plusieurs cancers (colorectal, sein et col de l'utérus) et la pédagogie prend une place très importante. Sur le diagnostic, le plan prévoit de mettre l'accent sur des maladies rares impliquant un accès plus rapide à l'expertise des médecins et donc une amélioration de la répartition de l'offre de soins.

Sur le traitement en lui-même, la chimiothérapie orale doit être développée, le virage ambulatoire anticipé. Désormais, un patient peut vivre avec son cancer tout en allant au travail, tout en restant inclus dans la société. Cette réalité de demain ne peut se faire sans le virage numérique de la santé : le lien entre l'hôpital et la médecine de ville, entre les médecins et les autres professionnels, entre le médecin et le patient, doit être fondé également sur les outils connectés (partage des données notamment).

Concernant la vie autour du traitement, elle est cruciale. L'existence ne doit pas tourner seulement autour de la maladie. Notre société doit donc s'adapter à la maladie et à l'après-cancer : c'est le sens du droit à l'oubli car « à l'injustice de la vie ne doit pas s'ajouter l'injustice des hommes ».

La lutte contre le cancer se joue sur le terrain de la prévention, mais la prévention tout comme le traitement impliquent une recherche toujours plus pointue, plus soutenue (recherche fondamentale, recherche clinique avec le doublement des essais cliniques, génétique moléculaire permettant le séquençage

des tumeurs). Enfin, l'analyse génétique des cancers avec la personnalisation des traitements représente une avancée essentielle du troisième Plan cancer.

État des lieux sur le dépistage et le diagnostic

Dépistage des prédispositions génétiques au cancer

Le Pr Dominique Stoppa-Lyonnet, responsable du service de génétique oncologique de l'Institut Curie, rend compte de recherches très récentes dans le domaine de la « médecine prédictive » où la recherche de gènes de prédisposition au cancer (anomalies génétiques constitutionnelles) doit permettre d'éviter la maladie attendue ou d'en limiter son impact.

Le premier Plan cancer (2003-2007) a permis de mettre en place des tests génétiques de prédisposition, de planifier des consultations adaptées pour réaliser ces tests, de développer la prise en charge des personnes.

Aujourd'hui en France sont effectuées 50 000 consultations de prédispositions au cancer, 25 000 tests dans 130 sites.

La très grande diversité des situations en termes de risques tumoraux, de gravité, de capacité de prise en charge rend l'impact de ces tests plus ou moins important ou limité, mais des médicaments spécifiques de certaines prédispositions apparaissent aujourd'hui.

C'est le cas dans le cancer de l'ovaire où des inhibiteurs de PARP sont prescrits chez des patientes ayant une mutation des gènes BRCA1 ou 2.

C'est le cas également pour le rétinoblastome où la découverte d'une prédisposition va permettre de surveiller le fond d'œil dès les premiers jours de vie, puis tous les mois et de traiter d'éventuelles lésions par azote liquide.

En revanche, dans le syndrome de Li Fraumeni (mutation du gène TP53) qui génère une prédisposition à divers tumeurs (sarcome, tumeur cérébrale, cancer du sein...), les médecins sont plus démunis.

Diagnostic de la maladie

Les consultations d'annonces et d'entrée dans la maladie

Le premier Plan cancer (2003-2007) rappelait la nécessité de sensibiliser et de former les professionnels de santé sur l'approche relationnelle et psychologique des patients et de leurs proches d'où la mise en place de ces consultations spécifiques qui, dans un second temps, permettent aux patients de s'exprimer, de poser des questions, de s'informer sur les futurs traitements et protocoles.

Excellence de la génomique

Le Pr Fabrice André, directeur de l'UMR 981 de l'Institut Gustave Roussy, souligne l'importance du diagnostic moléculaire appelé aussi « médecine de précision », le but étant de caractériser les altérations moléculaires de la tumeur (altérations acquises) pour décider de l'administration de telle ou telle thérapie. L'Institut National du Cancer (INCa) a mis en place des plates-formes de tests génomiques permettant à tout patient malade en France d'avoir accès à une analyse du génome sur un petit nombre de gènes : l'excellence scientifique française en la matière est donc établie.

Perspectives et champs d'investigation – d'amélioration

Améliorations dans le domaine de la prédisposition génétique

Dans les quelques années à venir, « des devoirs éthiques devront être améliorés dans le domaine de la prédisposition génétique » souligne le Pr Stoppa-Lyonnet : l'information des personnes, la non-discrimination des personnes à risque, la vigilance quant à l'organisation de tests génétiques tant constitutionnels que tumoraux, qu'ils soient de qualité au niveau technique et en termes d'interprétation. C'est toute la problématique des variants géniques dont la signification biologique est parfois toujours inconnue (exemple des variants des gènes BCRA1 ou 2). Le Professeur préconise donc la mise en place aux niveaux national et international de bases de données colligeant les données cliniques et les caractérisations moléculaires des variants.

Mise en place d'échelles de niveau de preuves

Le Pr Fabrice André souligne que la décision de proposer ou non un test moléculaire à un patient se base actuellement sur des échelles de décision américaines. Cependant, notre modèle d'implémentation des biomarqueurs est différent puisque ce sont les centres académiques qui font les biomarqueurs en France et non des organismes privés. L'idéal serait donc d'avoir à l'échelle française ou européenne des échelles de niveau de preuves spécifiques et alignées avec notre modèle hospitalier.

Progrès à envisager en anatomopathologie

Le Pr André pointe du doigt certains tests protéiques réalisés à partir de l'anatomopathologie : dans le cancer du sein par exemple, certains tests n'ont pas de validité analytique (exemple de l'indice ki-67). En fonction de l'hôpital où le patient est traité, la

performance, la capacité à la reproductibilité, n'est pas la même créant une inégalité d'accès aux soins. Pour pallier ces inégalités et éviter toute erreur de diagnostic, le Pr Jean-Louis Touraine envisage de développer des conditions d'accréditation et de certification pour tous les laboratoires d'anatomopathologie, voire de confier ces tests protéiques anatomopathologiques aux plates-formes de tests génomiques de l'INCa.

Mise en place d'un suivi des données à l'ère des combinaisons thérapeutiques

Dans le domaine du mélanome métastatique, le Dr Caroline Robert, médecin dermatologue et chef du service de dermatologie de l'Institut Gustave Roussy, précise que le gène BRAF est muté dans la moitié des cas. La recherche de cette mutation est primordiale puisqu'il existe un traitement anti-BRAF. Cependant, les médecins se heurtent à des difficultés sur le terrain : un mélanome est en général retiré par un dermatologue en ville et il n'est pas toujours possible d'avoir un autre prélèvement car les métastases sont parfois difficilement accessibles.

Ce prélèvement est à récupérer dans le cabinet d'anatomopathologie avec lequel travaille le dermatologue.

C'est plus compliqué qu'il n'y paraît et il devient urgent de mettre en place des dispositifs pour fluidifier les circuits. De plus, à l'ère des combinaisons de traitements (radiothérapie, immunothérapie, chimiothérapie...), l'enjeu majeur est la mise en place de suivis efficaces et l'instauration du dossier informatisé incluant les prélèvements biologiques.

Désescalades thérapeutiques

Le Pr André évoque l'obtention de systèmes de financement pour les études de désescalade thérapeutique. En effet, avec les progrès de l'immunothérapie, des désescalades thérapeutiques vont pouvoir être envisagées dans des tumeurs que l'on guérit très bien.

Dans le cancer du sein, le problème n'est plus de guérir plus mais de guérir mieux avec moins de séquelles et l'immunothérapie serait une alternative à la chirurgie suivie de chimiothérapie en termes de coût et de qualité de vie.

Innovations en matière d'immuno-oncologie

Concernant la prise en charge thérapeutique, le Dr Caroline Robert a pris l'exemple du mélanome métastatique qui résume bien les progrès thérapeutiques vécus aujourd'hui. Après plus de 50 ans sans aucun progrès, le mélanome métastatique est devenu en 6 ans le cancer avec le plus de médicaments mis sur le marché.

Actuellement, deux grandes stratégies sont efficaces et permettent d'augmenter la durée de vie des patients voire d'espérer une guérison.

- Les thérapies ciblées : en cas de mutations du gène BRAF, la protéine anormale peut être ciblée par des médicaments anti-BRAF *per os* et pour lesquels une hospitalisation n'est plus nécessaire. Cette première génération de médicaments ciblés est arrivée sur le marché en 2011-2012. Il existe désormais des traitements combinés plus efficaces

où la protéine BRAF est bloquée ainsi que sa voie de signalisation. Les survies médianes sont ainsi passées de 10 mois à 2 ans grâce à ces nouveaux traitements.

- L'immunothérapie : avec cette technique, les molécules administrées aux patients ne ciblent plus les cellules cancéreuses mais stimulent le système immunitaire qui va combattre lui-même la tumeur. Ces nouveaux médicaments bloquent les freins naturels du système immunitaire et les lymphocytes spécifiques une fois activés peuvent combattre le mélanome. Les effets secondaires qui en résultent restent acceptables au regard des résultats thérapeutiques. Depuis 2011, deux générations de médicaments se sont succédé : la survie médiane est prolongée et chez certains patients ayant commencé les essais thérapeutiques il y a plus de 10 ans, aucune métastase n'est visible laissant espérer une guérison totale.

Ces deux stratégies ont prouvé leur efficacité. « La situation en cancérologie n'a jamais été aussi favorable » selon le Pr Jean-Charles Soria, chef du département innovation thérapeutique et essais précoces de l'Institut Gustave Roussy.

Cependant, tous les patients ne répondent pas à ces thérapies. Les objectifs sont donc désormais de comprendre pourquoi un patient ne répond pas favorablement et d'étudier les différentes combinaisons thérapeutiques possibles.

Accès précoce aux innovations

La France « reste l'un des pays où l'accès à l'innovation thérapeutique, même coûteuse, est possible » souligne le Pr Soria, chef du département Innovation thérapeutique et essais précoces de l'Institut Gustave Roussy.

L'accès à l'innovation thérapeutique peut se faire à deux niveaux différents :

- l'accès à des médicaments ayant des AMM (l'accès aux immunothérapies est possible sur tout le territoire) ;
- la participation des patients aux essais de recherche clinique : pour exemple, les thérapies ciblées ou l'immunothérapie ont eu leur AMM il y a respectivement quatre et un an(s) et pourtant ces traitements étaient disponibles à l'IGR et à l'Institut Curie depuis 10 ans via la recherche clinique.

La France est encore un pays de premier rang en termes de recherche clinique : 42 000 patients ont été inclus en 2014 dans des essais de recherche clinique thérapeutique. Mais cette excellence française en la matière est, selon le Professeur, menacée par deux points : les délais d'attente excessifs pour obtenir l'avis des CPP (Comité de Consultation des Personnes) et le manque d'experts pour évaluer les dossiers.

Concernant le premier point, le Pr Soria souligne le manque de ressources puisque ces CPP fonctionnent essentiellement sur le volontariat et le bénévolat. « Les CPP ont été initialement créés en 1988 comme des comités consultatifs et ils sont devenus décisionnels » rappelle l'ancien sénateur Pr Claude Huriet. Il faut redonner les moyens d'action aux CPP.

Quant au second point, il est le résultat de la « loi Bertrand » (loi du 29 décembre 2011) et de ses

décrets qui excluent des évaluations d'expertise tout professionnel ayant (voire ayant eu) un lien d'intérêt direct ou indirect avec le dossier concerné. Les experts sont donc devenus trop rares.

Le député M. Robinet reconnaît que les erreurs d'appréciation devront être corrigées et le Pr Jean-Louis Touraine souligne que la mise en place du « contrat unique hospitalier » devrait également contribuer à réduire les délais de signature des conventions de recherche clinique. Il insiste aussi sur l'urgence d'accélérer les accréditations et certifications des laboratoires d'anatomopathologie pour éviter les erreurs diagnostiques responsables de pertes de chances pour les patients.

Financement de l'innovation

Avant d'entrer dans le débat des coûts, notons que la France possède le meilleur taux de survie par cancer. « Le budget lié pour l'assurance maladie aux médicaments innovants est de 1 % », explique le Pr Véronique Trillet-Lenoir, chef du service d'oncologie médicale du centre hospitalier de Lyon-Sud. Le bénéfice d'un médicament est très difficile à quantifier et n'est pas seulement une question de statistique.

Les modalités de remboursement d'un médicament sont basées sur les conclusions d'un comité de transparence de la HAS (agence indépendante initialement) qui évolue peu à peu vers une agence de régulation économique via un score de bénéfice intégrant un certain nombre de critères statistiques mais méconnaît certains bénéfices cliniques (la réinsertion professionnelle des malades chroniques par exemple).

Le Pr Soria souhaite donc que les parlementaires définissent clairement la notion de bénéfice pour le patient et établissent des critères transparents de remboursement. En parallèle, des discussions sont entamées avec les industries pharmaceutiques pour tenter de ramener les prix à leur juste valeur.

Enfin, le Pr Trillet-Lenoir pointe deux perspectives d'avenir : le virage ambulatoire qui représente un gisement d'activités en matière d'aide à la personne, d'aide au domicile, de réseaux territoriaux, d'infirmiers, de coordination hôpital-ville et la collaboration public-privé.

La seconde table ronde sur « la société face aux cancers – aujourd'hui et demain » était présidée par le Pr Jean-Louis Touraine, député du Rhône et vice-président du groupe d'études « Cancer », et M. Jean-Pierre Door, député du Loiret, vice-président de la commission des Affaires sociales et président du groupe d'études « Professions de santé et coordination sanitaire ».

La société face aux cancers – aujourd'hui et demain (table ronde 2)

Le bouleversement de l'organisation des soins passe par plus de prévention, par le développement de l'ambulatoire, par l'amélioration de la formation continue, par la prise en compte des cancers liés à l'exposition aux risques chimiques au travail, par

l'accompagnement du retour à l'emploi des patients atteints de cancer, le droit à l'oubli, l'implication du patient dans la maladie.

L'augmentation de la fréquence des cancers en France est liée au vieillissement de la population mais aussi à l'exposition à des facteurs cancérigènes. En effet, plus de la moitié des cancers sont évitables (tabac, alcool, pollution).

Mme Catherine Hill, épidémiologiste à l'Institut Gustave Roussy, note qu'entre 1950 et 2012 la mortalité par cancer chez les hommes et les femmes a diminué à taille de population égale et à âge égal. Chez les hommes, seule la mortalité due au cancer du pancréas augmente de 0,3% par an et chez les femmes, seul le cancer du poumon augmente de 4 % par an à taille de population égale et à âge égal. Ces évolutions vont se poursuivre car les risques de cancer en 2012 sont les conséquences des comportements d'il y a 20 ou 30 ans. Les effets d'une prévention se voient à très long terme et il faut pouvoir quantifier les différentes actions préventives. Actuellement, la quantification des causes du cancer en France montre que le tabac est la première cause évitable du cancer mais les femmes qui ont 40 ans actuellement ont un risque très élevé ; leur risque sera encore plus grand en vieillissant... la situation ne peut qu'empirer.

Les mesures d'augmentation du prix du tabac manquent dans le Plan cancer 3. Le Pr Touraine admet que les mesures efficaces sont difficilement acceptées et mal mises en application mais il est clair que des changements de conditions de vie et d'environnement pourraient réduire de manière considérable l'incidence des cancers.

« Un des changements fondamentaux de notre société est que le cancer devient une maladie chronique et qu'une guérison est possible » indique M^{me} Valérie Boyer, députée des Bouches-du-Rhône. Pour M^{me} Françoise Sellin, co-fondatrice et directrice du Collectif K et coordinatrice générale du Ruban de l'espoir, « le changement de paradigme, c'est l'ambulatorio ».

Cette nouvelle façon d'organiser le parcours de soins entre hôpitaux et ville implique de redéfinir la place du médecin généraliste en tant que pilier central dans ce retour à la ville et implique une meilleure répartition territoriale de ces derniers.

Elle implique également un rôle accru du patient via la mise à disposition de son dossier. Ce dossier permettra de faire le lien entre ville et hôpital, de mettre fin à l'errance thérapeutique, d'impliquer le patient de manière plus efficace dans le combat face à la maladie.

L'évolution de la cancérologie s'orientant vers « l'hôpital hors les murs », le Pr Pierre Fumoleau, directeur général du Centre de lutte contre le cancer Georges-François Leclerc et membre du bureau de la fédération UNICANCER, met plus particulièrement l'accent sur l'amélioration de la formation du personnel paramédical : la création de nouveaux métiers, notamment des infirmières de coordination, la mise à jour des connaissances auprès des pharmaciens (expérience d'*e-learning* en région Bourgogne par exemple).

Le problème de l'inégalité de répartition territoriale des médecins généralistes sur le territoire n'est pas

résolu malgré la création de Maisons de santé pluridisciplinaires (MSP) et se posera un jour le problème de la liberté d'installation.

M^{me} Sellin propose quant à elle de former les personnels soignants par les jeux de rôle, pour leur permettre d'être à l'aise dans l'annonce du diagnostic.

Ces jeux, inclus dès le cursus universitaire puis dans la formation continue, pourraient aussi prévoir l'intervention de patients experts.

Concernant les cancers en lien à une exposition professionnelle à des risques chimiques, les études Sumer d'exposition aux risques professionnels (2003 et 2010) montrent une diminution des salariés exposés.

Cependant les techniques de mesure ont changé, la prévention s'est améliorée. Le milieu professionnel peine à se mettre au niveau de ce qu'est la réalité des risques.

Le Dr Gérard Sebaoun, député du Val d'Oise, président du groupe d'études « Pénibilité du travail, santé au travail et maladies professionnelles », prend l'exemple des cabines de bronzage où le Sénat en a décidé la suppression compte tenu des risques de mélanome. Cette activité regroupe 25 000 salariés, génère 250 millions de chiffre d'affaires.

Faut-il interdire ou prendre en compte cette réalité objective économique ? La question se pose également pour le tabac, faut-il interdire le tabac ou augmenter régulièrement le prix du tabac ? Quoiqu'il en soit, « la santé publique doit être privilégiée sur quelques intérêts économiques », insiste le Pr Touraine.

M. Door insiste également sur la mise en place du dossier médical personnel (DMP) mais déplore l'absence de réponse de la part des ministères, des usagers, des associations...

La loi d'un DMP sur clé USB est pourtant votée mais le dossier reste bloqué. Des exemples réussis sont pourtant nombreux : un hôpital parisien utilise ce système en cardiologie – le dispositif Onco-45, réunit dans le département du Loiret les secteurs privés, les secteurs publics, les oncologues, les praticiens, les services de radiologie et de radiothérapie... Le DMP est au cœur de la coordination des soins.

En conclusion

Pour conclure, le Pr Touraine note que les droits des malades ont bien progressé en raison du meilleur accès à l'information. La mise en place d'un partenariat médecin-malade permet au patient de « prendre des décisions libres et éclairées », d'améliorer son observance.

L'accès au dossier doit être facilité mais restera la question de l'accès total sans aucune limite.

Le xx^e siècle a transformé le cancer, maladie mortelle, en une maladie chronique. Le nouvel enjeu est donc d'aller vers des guérisons avec réhabilitation complète des patients. C'est le travail des chercheurs, des médecins, des soignants et de toute la société.

La rédaction