

Le SITEP, Service Innovations Thérapeutiques Précoces Gros plan sur cette nouvelle structure, vouée à développer l'innovation thérapeutique au sein de l'Institut Gustave Roussy

Il y a quelques mois, nous vous avons présenté le partenariat engagé entre le groupe pharmaceutique Roche et l'Institut Gustave Roussy (IGR). Cette collaboration centrée sur la recherche clinique et translationnelle, se déroule notamment au sein d'un service précédemment créé à l'IGR et dédié aux innovations thérapeutiques : le SITEP, Service Innovations Thérapeutiques Précoces.

Le SITEP constitue le premier service de ce type en France ; il accueille à Villejuif, sur le site de l'Institut Gustave Roussy, les patients participant aux essais cliniques de phase I, c'est-à-dire aux premières études chez l'Homme des nouveaux agents anticancéreux.

Le Pr Jean-Charles SORIA, chef du Service Innovations Thérapeutiques Précoces, répond à nos questions et fait le point sur les avancées de la recherche clinique et l'innovation en cancérologie.

La Gazette du Laboratoire (GdL) : « Dans quel contexte a été créé ce service spécialisé à l'Institut Gustave Roussy ? »

J.-C. SORIA : « Il faut se replacer dans un contexte général. En cancérologie, le taux de succès de transformation d'une « molécule candidate » en médicament est très faible : de l'ordre de 5 à 10 %, contre environ 20 % dans d'autres domaines thérapeutiques. Et même lorsqu'une molécule candidate devient un médicament, son efficacité - évaluée par exemple par son taux de réponse objectif - est d'environ 30 %, là aussi bien inférieur à ce qu'on obtient par exemple en antibiothérapie ou pour les traitements de l'hypertension. Identifier un médicament ne suffit pas, il faut donc aussi identifier les malades chez qui il sera efficace. D'autre part, pour prendre en charge de façon optimale les patients inclus en essais de phase I il faut une organisation particulière, permise par le SITEP. »

GdL : « Pourquoi peut-on espérer une accélération de la découverte d'innovations ? »

J.-C. SORIA : « Ces quinze dernières années ont été marquées par d'importantes avancées en biologie cellulaire. Grâce à elles, des médiateurs moléculaires responsables de la progression tumorale ont pu être identifiés et sont autant de nouvelles cibles thérapeutiques. Cette approche a ouvert la voie de la recherche des « thérapeutiques moléculaires ciblées » (TMC) qui agissent en bloquant des anomalies biologiques présentes dans le processus tumoral. Ceci a fortement fait évoluer la recherche thérapeutique ; il y a aujourd'hui en développement clinique beaucoup plus de TMC que de nouveaux cytotoxiques.

L'un des enjeux est de développer ces TMC de façon intelligente. En

amont, des investissements financiers substantiels sont en effet nécessaires pour développer des TMC et, en aval, il faut diminuer le taux de molécules candidates qui ne parviendront pas à l'étape du médicament et augmenter l'efficacité globale finale des médicaments chez les patients, en ciblant mieux ceux qui en tireront un réel bénéfice. Cela passe par une amélioration des processus préclinique et clinique, notamment de la phase I qui constitue le premier contact avec l'Homme pour évaluer toxicité et dose efficace. Il faut aller très vite sur les bons médicaments, et arrêter rapidement ceux qui ne sont pas suffisamment prometteurs. »

GdL : « Comment trouver plus rapidement ces bons médicaments ? »

J.-C. SORIA : « Il faut un environnement médico-scientifique très particulier. La mise en oeuvre d'une étude clinique de phase I est encadrée par des contraintes réglementaires strictes. En cancérologie, ces études concernent souvent des malades prétraités ; l'objectif étant de rechercher la dose recommandée et l'effet thérapeutique. Le Service Innovations Thérapeutiques Précoces de l'IGR, ouvert depuis septembre dernier, offre une réponse à ces prérogatives... »

GdL : « Qu'apporte plus précisément ce Service Innovations Thérapeutiques Précoces ? »

J.-C. SORIA : « Le SITEP regroupe en un lieu unique l'ensemble des acteurs impliqués dans la prise en charge particulière de patients participant à un essai innovant de phase I. Ce type d'essais précoces nécessite de multiples acteurs - médecins, infirmiers, assistants de recherche clinique, planificateurs - avec des compétences spécifiques. Certains sont des vrais nouveaux métiers, et tous doivent travailler en synergie pour améliorer la qualité et exercer un suivi fréquent des patients afin de réajuster les cartes si nécessaire.

Différentes technologies sont utilisées : biomarqueurs, biopsie, imagerie... Avec une plateforme de biologie intégrée, une unité de génomique et d'imagerie, au sein de l'IGR, les essais cliniques menés au SITEP sont très sophistiqués et en même temps très sécurisés.

La création du SITEP est une réponse organisationnelle et logistique pour optimiser les essais de phase I. Elle est aussi une réponse médico-scientifique au développement rationnel de thérapeutiques moléculaires ciblées (TMC). Il n'y a pas forcément de sélection des patients par la cible thérapeutique, car elle n'est pas toujours bien connue. Il faut alors trouver des biomarqueurs, des critères intermédiaires de jugement pour appréhender l'effet de la thérapeutique sur la tumeur. Des



De gauche à droite, de : Dr Mondher Mahjoubi, Pr Jean-Charles Soria, Mme Sophie Kornowski-Bonnet et Pr Gilles Vassal.

Copyright : h. Bigo

travaux sont menés, par exemple, sur les cellules tumorales circulantes et endothéliales circulantes. »

GdL : « Quels patients sont accueillis dans le service ? »

J.-C. SORIA : « Près de 80 % des patients qui acceptent de participer à un essai de phase I ont été prétraités. 20 % arrivent dans le service en première ligne de traitement pour tester une thérapeutique moléculaire ciblée en association avec une chimiothérapie de référence. Dans tous les cas, les patients inclus en phase I doivent présenter de bonnes fonctions rénales et hépatiques, ainsi qu'un bilan hématologique satisfaisant.

Dans la cancérologie, une vraie révolution s'opère aujourd'hui. Certains cancers métastatiques incurables (cancer du sein, de la prostate, du côlon) deviennent contrôlables avec une adaptation de la meilleure séquence thérapeutique. Ce type d'alternative peut intervenir très tôt après le diagnostic ou pendant le parcours du patient. Le SITEP représente donc un espoir réel pour les patients en situation d'échec thérapeutique. »

GdL : « Quelles sont les premières retombées depuis la création du SITEP ? »

J.-C. SORIA : « Le SITEP a été ouvert en septembre 2008, mais des essais de phase I sont mis en oeuvre au sein de l'IGR depuis près de 25 ans. Ceux-ci étaient auparavant réalisés dans les différents services (hématologie, radiothérapies...). Le regroupement et le développement de compétences permet une hyperspécialisation. Le regard des patients sur le service et sur cette approche est plutôt positif, et le personnel est heureux d'y travailler.

Les études cliniques de phase I sont généralement proposées aux patients lorsque les traitements conventionnels (ou « traitements standards ») n'ont pas été efficaces ou parce qu'elles représentent une alternative

thérapeutique justifiée. Les analyses les plus récentes, confirmées par les résultats obtenus à l'Institut, montrent qu'un bénéfice clinique est observé chez environ la moitié des patients, sous la forme soit d'une régression tumorale, soit d'une stabilisation de la maladie. »

GdL : « Comment intervient l'alliance entre l'Institut Gustave Roussy et Roche ? »

J.-C. SORIA : « Roche s'impose comme un des acteurs les plus importants en cancérologie avec un pipeline très riche en thérapeutiques moléculaires ciblées. L'Institut Gustave Roussy s'est organisé pour développer une recherche clinique et translationnelle innovante et compétitive avec une expertise médico-scientifique confirmée et reconnue. Entre Roche et l'IGR, il existe donc une vraie synergie qui s'est concrétisée notamment au sein du SITEP avec la mise en place de nouveaux métiers de la recherche clinique :

- une planificatrice, pour optimiser les interventions des multiples acteurs (cancérologues, radiologues, biologistes, médecins nucléaires, attachés de recherche clinique, spécialistes d'organe), tout en respectant le protocole et en veillant au bien-être du patient ;
- un logisticien, spécifiquement dédié à la pharmacie et mobilisé autour des essais précoces et des nouvelles thérapeutiques moléculaires ciblées.
- un oncologue médical junior avec une double formation clinique et industrielle. »

« La création de ces nouveaux métiers au sein des structures de recherche de l'hôpital et le partage des expertises sont rendus possible grâce à ces partenariats ; ces derniers sont indispensables pour accélérer la mise au point de nouvelles thérapeutiques, au bénéfice d'un plus grand nombre de patients », conclut le Pr Jean-Charles SORIA

Pour en savoir plus :

www.igr.fr