

Quoi de neuf dans les traitements médicaux ?



Conférence du Dr Escudier, oncologue, chef de l'unité d'immunothérapie à l'Institut Gustave Roussy, responsable des programmes de recherche sur le cancer du rein et Président d'A.R.Tu.R., à l'occasion de la 5e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R., lundi 28 mars 2011.

I. Les médicaments actuellement approuvés en France

A) Les molécules

Les 7 médicaments, actuellement approuvés et remboursés pour le traitement du cancer du rein, sont, par ordre de mise sur le marché :

- Interleukine 2 (PROLEUKIN 2)
- Interferon (ROFERON, INTRON A)
- Sorafenib (NEXAVAR)
- Sunitinib (SUTENT)
- Temsirolimus (TORISEL)
- Bevacizumab (AVASTIN)
- Everolimus (AFINITOR)

L'**interleukine 2** et l'**interferon** ont été les premiers traitements approuvés dans le cancer du rein, il y a une quinzaine d'année. Ils stimulent le système immunitaire ce qui permet de mieux reconnaître les cellules cancéreuses et les détruire.

Depuis l'arrivée des thérapies ciblées, l'interleukine 2 est nettement moins utilisée, en raison notamment d'un très grand nombre d'effets secondaires, mais aussi parce qu'elle n'est profitable qu'à un tout petit nombre de patients. Mais le Dr Escudier précise que ce traitement a encore de l'avenir, à condition de pouvoir cibler les malades devant en bénéficier.

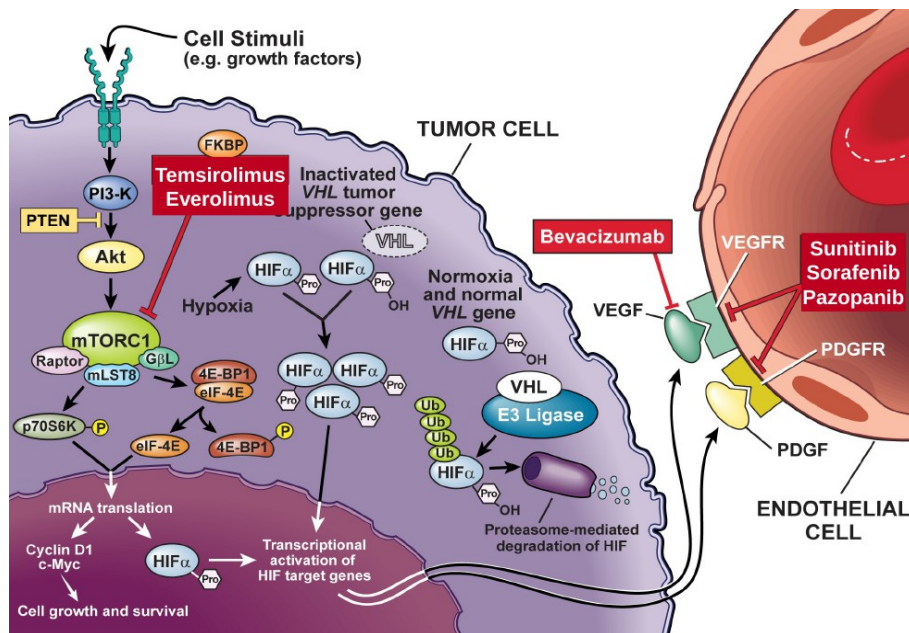
L'interféron présente une activité en monothérapie. Il est également utilisé en association avec le bévacizumab (AVASTIN).

Grâce aux progrès de la recherche dans la compréhension des mécanismes de fonctionnement de la cellule cancéreuse, **les thérapies ciblées** ont vu le jour. Ces médicaments exercent une action sur des cibles bien identifiées, à un niveau précis du développement de la cellule tumorale.

B) Les cibles des traitements

A l'intérieur des cellules, il existe deux voies qui permettent le dialogue entre différentes molécules et aboutissent à la croissance de la tumeur. Ces 2 voies sont les cibles des médicaments utilisés contre le cancer du rein :

- La voie du VEGF (*vascular endothelial growth factor*), principale substance responsable du développement des vaisseaux sanguins nécessaires pour la croissance de la tumeur ; cette molécule est particulièrement présente dans les cancers du rein.
- La voie mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) qui contrôle différents phénomènes aboutissant à la prolifération et à la croissance des cellules tumorales.



Ces deux voies sont totalement inter-connectées : quand on stimule la voie mTOR, on stimule l'augmentation du VEGF et inversement, ce qui entraîne un cercle vicieux. Les thérapeutiques que les chercheurs essayent de développer ont pour but d'essayer de casser ce cercle vicieux :

- soit, en essayant de bloquer à l'arrivée le VEGF au niveau de son récepteur, c'est ce que font les inhibiteurs de tyrosine kinase qui bloquent le récepteur du VEGF empêchant son fonctionnement ; c'est de cette façon qu'agissent le **sunitinib** (SUTENT), le **sorafenib** (NEXAVAR), bientôt le **pazopanib** et d'autres qui devraient arriver,
- soit, en bloquant le VEGF qui circule dans le sang, c'est ce que fait le **bevacizumab** (AVASTIN), anticorps monoclonal qui se lie au VEGF l'empêchant d'aller se fixer sur son récepteur,
- soit, en bloquant la cible appelée mTOR grâce à des molécules qui vont se fixer sur mTOR, l'une par voie intraveineuse, c'est le **temsirolimus** (TORISEL), l'autre par voie orale, l'**everolimus** ou RAD001 (AFINITOR).

L'idéal serait de les associer pour essayer de bloquer toutes ces différentes cibles mais les essais réalisés ont mis en évidence de gros problèmes de toxicité. De plus, curieusement, l'efficacité ne semble pas vraiment supérieure.

C) Un nouveau médicament : le pazopanib

Les oncologues ont la chance de pouvoir choisir parmi ces 7 médicaments approuvés et pris en charge par le système de santé français. Le Dr Escudier cite l'exemple de l'Inde : ces médicaments sont également approuvés et peuvent être utilisés mais ils ne sont pas remboursés, seuls les patients qui peuvent les acheter ont la chance d'en bénéficier.

Pourtant, les oncologues se heurtent parfois en France à des difficultés, c'est le cas avec le **Pazopanib**.

Il s'agit d'une molécule prometteuse dont l'efficacité a été démontrée dans un essai international, ce qui a permis son approbation par l'agence européenne du médicament, l'EMA (*European Medicines Evaluation Agency*). Mais, et c'est la première fois que ça arrive, le pazopanib n'a pas été approuvé par l'Afssaps (*Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé*) devenue excessivement prudente depuis le dossier du Mediator.

L'Afssaps a estimé que, dans la mesure où le pazopanib a été testé initialement contre un placebo, il est préférable d'attendre les résultats d'une étude qui le compare à l'un des traitements de référence du cancer du rein, en l'occurrence le sunitinib, avant de donner l'autorisation de l'utiliser et de permettre son remboursement en France.

C'est justement ce que l'étude PISCES (Patient Preference Study of Pazopanib Versus Sunitinib in Advanced or Metastatic Kidney Cancer) va permettre de faire : comparer le sunitinib et le pazopanib dans un essai assez original car cette étude cherche d'abord à évaluer lequel de ces 2 médicaments sera préféré par les patients traités.

Dans ce but, les deux médicaments, assez équivalents dans leur efficacité, seront donnés successivement, de façon « aveugle », c'est-à-dire sans que le patient, ni le médecin, ne sachent quel médicament est donné en premier. Après chaque période de traitement (10 semaines), un scanner sera effectué pour vérifier l'efficacité du traitement. A la fin des 2 périodes de traitement, l'objectif premier sera de demander au patient lequel des deux traitements a été le mieux toléré. Ensuite, en fonction de la tolérance, mais évidemment également de l'efficacité respective des traitements, la décision de poursuivre l'un des deux traitements sera prise en commun suite à un dialogue entre le médecin et le patient, étape particulièrement importante dans l'acceptation d'un traitement par le patient. Selon le Dr Escudier, cette étude est vraiment intéressante car elle permet à ceux qui prennent les médicaments de donner leurs avis.

II. Comment démontre-t-on qu'un traitement est efficace ?

Les médecins sont parfois persuadés qu'un traitement est efficace, mais ils peuvent se tromper. Des tumeurs régressent parfois spontanément ce qui complique l'interprétation des résultats. De même, l'effet placebo est parfois bien réel. Avant qu'un traitement soit approuvé et remboursé, il faut donc faire la preuve de son efficacité.

A) Les essais cliniques

- *Les essais de phase I*

Le but des essais de phase I est de démontrer que le médicament est administrable chez l'homme, et de déterminer sa dose efficace. Participer à un essai de phase I peut être source d'inquiétude, les effets indésirables et la posologie exacte ne sont pas encore connues et c'est en général la première fois qu'on administre ce médicament chez l'homme. Au patient qui demande s'il sert de cobaye, le Dr Escudier répond : « pas vraiment, dans la mesure où on teste un médicament dont on pense qu'il peut être efficace dans le cancer du rein ; mais un peu quand même, puisqu'on ne connaît pas tous les effets secondaires. »

- *Les essais de phase II*

Une fois la posologie établie, l'essai de phase II doit permettre de déterminer l'efficacité du traitement dans un groupe donné de patients en sélectionnant des situations à peu près homogènes. Actuellement, un essai clinique de phase II teste, chez 60 patients atteints d'un cancer papillaire du rein, l'intérêt de l'Afinitor – la voie mTOR paraissant intéressante dans ce cas, ce qu'un essai de phase III devra confirmer.

- *Les essais de phase III*

Ils permettent de vérifier que le traitement est supérieur, ou au moins équivalent, au traitement standard. Quand il n'existe pas de traitement de référence, la comparaison est effectuée avec un placebo. Ce cas de figure est difficile à expliquer et à faire admettre. Malheureusement, les médecins n'ont pas toujours le choix. Le Dr Escudier explique qu'il est parfois préférable d'avoir le placebo car certaines études ont permis de montrer qu'un traitement testé donnait de moins bons résultats que le placebo, ce qui n'est pas encore arrivé pour le cancer du rein.

Deux essais cliniques testent actuellement le Nexavar ou le Sutent contre des placebos en situation adjuvante (pour prévenir l'apparition de métastases après une néphrectomie). Il explique que si les médecins étaient vraiment certains que ces médicaments fassent diminuer de 60% le risque de métastases, alors ils n'auraient pas besoin d'en passer par là. Mais la différence de résultats entre les deux bras de traitement sera certainement bien moins importante. Sans doute du même ordre que les 2% de gain de survie obtenus chez 2000 patientes atteintes d'un cancer du sein pour démontrer l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante pour ce cancer.

Toutes ces étapes demandent malheureusement beaucoup de temps. Il faut un certain nombre de patients qui acceptent de participer à ces différents essais cliniques, même si les médecins sont persuadés que le traitement est efficace. Il est parfois frustrant pour les médecins de ne pas pouvoir proposer ces essais à tous les patients, c'est également difficile pour ces derniers.

B) Choisir le bon comparateur

- *Un comparateur accepté par les autorités de santé*

Pour que les études soient validées, il faut choisir un comparateur qui va être accepté par les autorités de santé qui vont donner l'approbation (la FDA -*Food and Drug Administration*- pour les États-Unis, l'EMA en Europe).

Quand un traitement a déjà été approuvé, il est recommandé de se comparer à ce traitement. Il est parfois difficile de choisir le bon comparateur parmi les différents traitements disponibles. Dans les autres cas, nous avons vu qu'un placebo est acceptable.

Le Dr Escudier nous fait remarquer que le poids des américains est très important dans le marché des médicaments anti-cancéreux. Ils représentent presque 50% des bénéfices de l'industrie pharmaceutique, ce qui explique que les laboratoires développent d'abord les médicaments aux Etats-Unis. L'acceptation des nouveaux médicaments par la FDA est une étape clé, même si l'EMA commence à jouer un rôle plus important. Les compagnies pharmaceutiques « négocient » parfois avec la FDA (et parfois l'EMA) pour choisir le comparateur.

Quand elle est réalisable, une étude « en double aveugle » est souhaitable. Dans ce cas, ni le médecin, ni le patient ne connaissent le traitement reçu.

- *Les choses évoluent avec le temps...*

Puisque plusieurs traitements sont maintenant approuvés pour le cancer du rein, il n'est plus acceptable de se comparer à un placebo.

→ Le sorafenib (Nexavar) et l'everolimus (Afinitor) / un placebo

Le Nexavar et l'Afinitor ont été approuvés grâce à des études contre placebo.

Dans le cas du Nexavar, les médecins avaient attendu d'avoir les premiers résultats avant de pouvoir donner aux patients qui étaient dans le groupe placebo, le médicament actif.

Par contre, pour l'étude concernant l'Afinitor, il avait été prévu et accepté par la FDA qu'en cas de progression de la maladie, « l'aveugle » serait levé afin de donner l'Afinitor aux patients qui avaient eu le placebo. Cette possibilité était très importante pour les patients acceptant de rentrer dans cette étude.

→ Le Sutent et l'Avastin / l'interféron

Le Sutent et l'Avastin, ont été approuvés avec, comme bras de référence, un autre traitement également actif en première intention, l'interféron.

→ Le Votrient (pazopanib) / un placebo

Une des raisons pour lesquelles le pazopanib ne peut pas être actuellement utilisé en France, est justement parce que les études l'ont comparé à un placebo alors qu'il aurait pu être comparé à d'autres traitements existants comme le Nexavar ou le Sutent. Mais cette étude a été réalisée dans les pays de l'Est où ces médicaments n'étaient pas disponibles.

Le Dr Escudier nous dit que c'est très agaçant pour les spécialistes qui savent que ce traitement est actif, mais compréhensible si on se place du côté des autorités de santé.

→ Exemple d'une nouvelle molécule : le TKI258 ou dovitinib

Selon le Dr Escudier, il n'y a pas de doutes, les essais de phase I et II à l'IGR ont permis de montrer que le TKI258 est actif. C'est pourquoi il aimerait bien pouvoir en faire bénéficier de nombreux patients. Mais il faut attendre les résultats de la phase III pour le démontrer. Mais quel groupe de patients doit-on traiter ? Quel doit être le comparateur ? Avec quel objectif principal ?

Malheureusement, tous les patients ne pourront pas y participer. Des critères stricts vont permettre d'inclure des patients en 3e ligne de traitement, ayant auparavant reçu un inhibiteur des tyrosine kinase et un inhibiteur de mTOR. C'est un peu désespérant pour les autres patients mais tant que les résultats de cette étude (dans laquelle le TKI258 sera comparé au Nexavar) n'auront pas permis de démontrer que cette molécule est active, il ne sera pas possible d'y avoir accès.

C) Choisir un objectif

Pour chaque étude, les médecins doivent fixer l'objectif principal qu'ils désirent obtenir :

- ✓ une vie plus longue pour les patients,
- ✓ un contrôle plus long de la maladie (appelé la survie sans progression),
- ✓ une diminution importante de la taille de la tumeur,
- ✓ une disparition complète de la tumeur...

C'est à partir de cet objectif principal que les statisticiens vont calculer le nombre de patients à inclure dans l'essai pour arriver à démontrer cet objectif.

Par exemple, le temps de contrôle de la maladie, également appelé « survie sans progression », est un objectif fréquemment utilisé. Les statisticiens vont demander aux médecins de combien ils veulent l'améliorer. Si cet objectif est de doubler la survie (50%), les statisticiens vont définir le nombre de patients pour que ce soit statistiquement significatif. Mais si l'objectif est de l'améliorer de 30%, il faudra alors plus de patients. Les médecins sont parfois obligés de trouver des compromis et redéfinir leurs objectifs pour que l'étude soit réalisable.

Le Dr Escudier pense que l'idéal serait de demander l'avis des patients, ce qu'il fait pendant ses consultations. Ils les questionnent pour savoir, par exemple, s'ils souhaitent vivre 4 ans de plus mais avec des effets secondaires lourds ou moins longtemps avec une meilleure qualité de vie. C'est une question délicate car l'idéal serait une prolongation durable de la durée de vie tout en gardant une bonne qualité de vie, mais il faut pourtant faire des choix, même s'ils sont difficiles.

Il s'est aperçu que la capacité à accepter les effets secondaires est très variable d'un patient à un autre. Ainsi, certains patients n'acceptent pas la diarrhée qui les empêchent de vivre sereinement, alors que d'autres la tolèrent mais n'arrivent pas à gérer la fatigue. D'où l'importance des études de préférence et du dialogue primordial entre le médecin et le patient.

De même, les comités de protection des personnes (CPP) sont des acteurs essentiels du dispositif d'encadrement de la recherche biomédicale. Avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis de l'un des CCP compétents pour le lieu où l'investigateur exerce son activité.

Selon le Dr Escudier, l'association A.R.Tu.R. pourrait jouer un rôle au sein de ces comités en aidant, par exemple, à la rédaction des documents présentés aux patients avant d'accepter de rentrer dans un essai clinique.

D) Validation des essais

Pour que les résultats obtenus dans une étude soient fiables, il faut que les objectifs établis puissent être validés. Certains objectifs sont facilement mesurables, c'est le cas de la **durée de vie**.

D'autres sont plus difficiles à mesurer. Il est donc nécessaire de les codifier. Ainsi, la « **survie sans progression** » est définie par la période pendant laquelle la maladie n'augmente pas de plus de 20%, les médecins considérant alors que la maladie est stable.

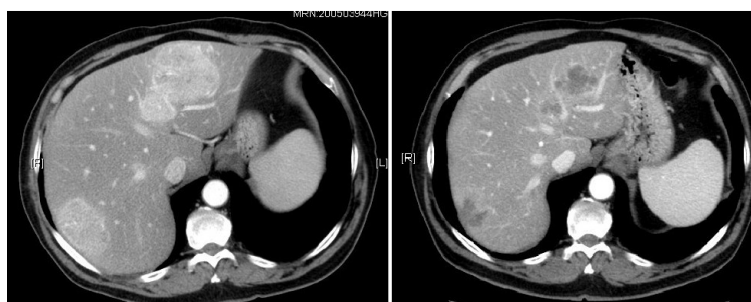
Le Dr Escudier a expliqué lors des précédentes rencontres patients que même si la tumeur progresse de 15% sur le scanner, les médecins considèrent que la maladie est stable car il existe toujours une certaine variation dans les mesures. C'est une notion difficile à comprendre pour les patients qui préfèrent, bien évidemment, une maladie stable avec une diminution de 15 %.

D'autres sont objectifs sont acceptés mais pas encore validés, c'est le cas de la **vascularisation tumorale**. La majorité des traitements utilisés pour lutter contre le cancer du rein agissent en bloquant la vascularisation tumorale, ce qui est bien visible sur le scanner.

Dans cet exemple, sur le scanner du 10 novembre 2005, de grosses métastases hépatiques apparaissent blanches car très vascularisées. Sur le scanner du 9 décembre 2005, après le début de traitement, on remarque aisément que les « tâches » sont plus petites et sombres car il n'y a plus de sang à l'intérieur mais des tissus nécrosés.

10 Nov 05

9 Dec 05



Selon le Dr Escudier, ces observations prouvent que le traitement est efficace sans aucun doute. D'autres oncologues sont tentés de dire que c'est simplement une évolution naturelle et non pas l'effet du traitement. Certains patients souhaiteraient avoir la preuve de l'efficacité de leur traitement, en particulier quand la taille de la tumeur ne diminue pas ou très peu. Des techniques ont donc été développées pour mesurer l'effet des traitements sur la vascularisation de la tumeur.

L'échographie de contraste est justement utilisée à l'IGR pour le suivi des patients sous traitements antiangiogéniques car elle permet de quantifier la vascularisation tumorale.

Cette technique consiste en l'injection d'un produit contenant des micros bulles visualisées sur l'écran de contrôle au fur et à mesure de leur arrivée sur la cible. Il est actuellement possible de quantifier de façon objective les différents paramètres de perfusion tumorale comme l'intensité maximale, le temps de transit moyen, le temps de montée, la pente ou l'aire sous la courbe.

Cette technique est en cours de validation. Les résultats préliminaires confirment que c'est un outil sensible qui permet de prédire très précocement la réponse au traitement en fonction des changements de la vascularisation et ce, bien avant la modification du volume tumoral évalué selon les anciens critères.

Pour autant, l'échographie de contraste n'est pas actuellement utilisée dans les essais cliniques pour démontrer qu'un traitement est efficace en vue de son approbation par les autorités.

III. De nouveaux traitements

A) Les médicaments attendus

Le Dr Escudier vient de nous expliquer ce qu'il faut faire pour mettre en place une étude démontrant qu'un nouveau traitement est actif afin qu'il soit approuvé et remboursé.

Mais malheureusement, même lorsque des études ont montré qu'un nouveau traitement est efficace, il faut beaucoup de temps avant que les patients puissent en bénéficier. C'est frustrant pour les oncologues qui ne peuvent pas les utiliser pour leurs patients, mais aussi pour les malades et leurs proches.

- Le pazopanib

Le pazopanib (Votrient) appartient à la même famille que le Sutent et le Nexavar. Nous avons vu que les oncologues espèrent pouvoir l'utiliser dans le courant 2011, ou au plus tard début 2012, dès que l'Affsaps autorise son utilisation en France.

- L'axitinib

Une étude, réalisée à l'IGR, a récemment permis de montrer que cette molécule est sans aucun doute plus efficace que le Nexavar, les résultats seront prochainement publiés lors du congrès annuel de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*). Mais le Dr Escudier regrette d'avoir à attendre au minimum un an, au mieux la fin de l'année, pour en faire bénéficier ses patients.

- Le TKI258 ou dovitinib

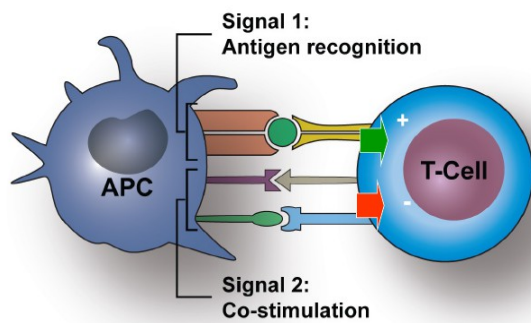
Le TKI258 est un inhibiteur de kinase multicible. Son mécanisme d'action est un peu différent. Au début de sa présentation, le Dr Escudier nous a dit que des essais de phase I et II ont permis de montrer son efficacité. Un essai de phase III le comparant au Nexavar, en 3e ligne de traitement, après échec d'un inhibiteur des tyrosine kinase et d'un inhibiteur de mTOR, devrait démarrer en 2011 en vue de son enregistrement. Les oncologues sont persuadés que le TKI258 est un médicament efficace, mais dans combien de temps sera-t-il approuvé et remboursé en France ?

- Le tivozanib

Le tivozanib, un nouveau médicament proche de l'axitinib, est très intéressant car, d'après les premières études réalisées dans les pays de l'Est et en Russie, il semble donner très peu d'effets secondaires. Il n'a cependant pas été utilisé en France. Les résultats d'une étude qui le compare au Nexavar devraient être disponibles d'ici 9 mois.

B) Quelques espoirs supplémentaires: les nouvelles immunothérapies

Le Dr Escudier qui s'est longtemps intéressé à l'immunothérapie, pense qu'elle peut à nouveau jouer un rôle important dans le traitement du cancer du rein. L'existence de cellules effectrices du système immunitaire, capables de reconnaître des antigènes spécifiques des tumeurs, est maintenant complètement admise. Ces cellules se multiplient pour infiltrer le tissu tumoral et exercer une cytotoxicité à l'égard des cellules cancéreuses. Mais au cours de l'histoire naturelle du développement tumoral, la réponse immunitaire se révèle pourtant inefficace.



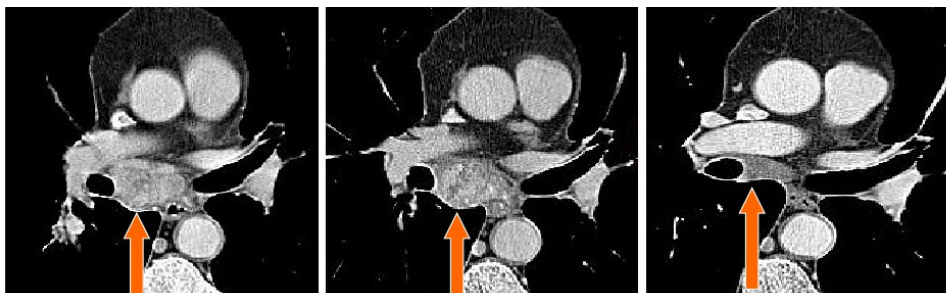
Sur ce schéma, la cellule lymphocytaire (T-cell) s'active devant la cellule tumorale (APC) dont elle reconnaît les antigènes (signal 1). Comme il y a beaucoup de cellules tumorales, cette activation se traduit par l'augmentation d'un certain nombre de phénomènes. Mais l'apparition de molécules de signal (signal 2) va contre-balancer cette activation et entraîner un phénomène d'échappement.

Ces dernières années ont été mises en évidence **les molécules de co-stimulation**. Le Dr Escudier nous explique que les chercheurs se sont aperçus que certaines molécules sont responsables d'un deuxième signal qui est soit positif, soit négatif. Le but est donc d'arriver à amplifier les signaux positifs ou diminuer les signaux négatifs, pour que le système immunitaire puisse jouer son rôle.

La molécule appelée PD-1, est une molécule qui entraîne un signal négatif. Ce signal donne l'ordre aux lymphocytes d'arrêter de reconnaître la cellule tumorale qui échappe alors aux cellules immunitaires permettant à la tumeur de se développer. L'idée est donc d'arriver à bloquer cette molécule pour l'empêcher d'envoyer ce signal.

Actuellement, aux Etats-Unis, des molécules développées en phase I sont capables de le faire. Ces **anticorps anti-PD-1** donnent des résultats très encourageants pour le mélanome et le cancer du rein, même après traitements antiangiogéniques, et avec une bonne tolérance.

Pour illustrer ce propos, le Dr Escudier nous montre l'exemple d'un patient qui a été traité par cet anticorps. Sur le premier scanner un gros ganglion est bien visible dans le médiastin, alors qu'il a pratiquement disparu sur le scanner du contrôle après traitement avec cet anticorps.



Ce nouveau traitement est un exemple parmi d'autres en cours de développement. Il semble très prometteur, mais il reste maintenant à passer par les essais de phase II et III avant qu'il puisse être validé par les autorités de santé et proposé aux patients.

Pour conclure, le Dr Escudier nous conseille de garder espoir car la recherche progresse. Il insiste sur l'importance des essais cliniques qui permettent de montrer l'efficacité de ces nouveaux traitements qui seront ensuite disponibles pour tous les patients.

Quelques questions dans la salle ...

- La première question permet de préciser **les modalités de l'essai Pisces** : Après chaque période de traitement, un scanner est effectué pour vérifier l'efficacité du traitement. En général, le premier scanner permet déjà de se rendre compte de l'efficacité du traitement.
- Une deuxième question concerne **la répartition du nombre de patients dans les essais en France**, afin de préciser les chances de pouvoir rentrer dans un essai clinique.
Le Dr Escudier répond que les essais phases I concernent très peu de patients, moins de 35 environ. Ils sont en général mono-centriques (proposés dans un seul centre), parfois paucicentrique (dans un petit nombre de centres). Les essais de phase I ont souvent lieu aux Etats-Unis. Il existe une unité de phase I très active à l'IGR -certains essais ne sont d'ailleurs proposés qu'à l'IGR- ce qui a permis de mettre en place l'étude de phase I concernant le TKI258.
Les études de phase II ne sont pas toujours internationales. Par exemple, l'essai clinique TORAVA a été mis en place dans tous les centres français donc accessible à un grand nombre de patients.
Les phases III incluent un nombre de patients très élevé (entre 400 et 700 patients) et sont en général proposées dans différents centres dans le monde. Le Dr Escudier explique que l'IGR ne participe qu'à la condition qu'il n'y ait pas de limite de nombre. Par exemple, actuellement l'essai S-TRAC évalue le Sutent comme traitement adjuvant. Il sera clôturé dès qu'un certain nombre de patients sera atteint.
- Un patient s'interroge sur les recommandations et la **liste des effets indésirables** qui figurent sur la notice des traitements, en particulier lorsque le patient souffre déjà de problèmes cardiaques ou rénaux.
Le Dr Escudier répond que c'est une question que les patients lui posent régulièrement. Il dit que les notices sont faites en premier lieu pour protéger les laboratoires et ensuite pour informer les patients. On peut comparer ces notices aux lettres d'informations, parfois effrayantes, données aux patients avant de rentrer dans un essais clinique.
Il existe une possible toxicité rénale de ces traitements mais surtout chez les patients qui présentent une insuffisance rénale avant le début du traitement, ce qui est plutôt rare chez les personnes qui ont un cancer du rein. Il est conseillé de boire plus lorsque le taux de créatinine dans le sang est élevé.
- Un autre patient souhaite des précisions sur **le suivi médical des petites tumeurs qui ne sont opérées**. Le Dr Escudier répond que la fréquence des visites de contrôle dépend de différents facteurs, en particulier la taille, l'aspect radiologique et la croissance de la tumeur, l'âge du patient... En général, lorsque la tumeur n'est pas très grosse, que la personne est plutôt âgée, l'oncologue va conseiller de simplement surveiller l'évolution de la tumeur. En effet, il a été montré que certaines tumeurs prennent à peine 1 mm par an, ce qui ne justifie pas un traitement ayant souvent des effets secondaires lourds chez les personnes âgées. Un premier contrôle à trois mois permettra de contrôler la vitesse de croissance de la tumeur, les prochains contrôles pouvant passer à 6 mois ou plus si la taille de la tumeur évolue très lentement.
- La question suivante permet d'aborder le problème de l'**égalité des soins** pour les patients en France, suite à une question concernant **la formation des oncologues**, en particulier ceux qui ne sont pas dans un centre de lutte contre le cancer.
Le Dr Escudier répond que globalement les cancérologues ont accès à ces informations. Mais il est évident que certains d'entre eux ont moins d'expérience car ils ne voient que très peu de cancers du rein, ils doivent alors être en mesure de renseigner sur les centres spécialisés permettant de proposer le meilleur traitement, et ce, au bon moment. Il précise que le site internet d'une association de patients doit pouvoir diffuser ces informations.