

Etude AIR

Cellules tumorales circulantes sentinelles et dépistage précoce du cancer du poumon chez les patients porteurs d'une bronchopathie chronique obstructive

Promoteur de l'étude : CHU de Nice - Département de la Recherche Clinique - 4, avenue Reine Victoria - BP 1179 - 06003 Nice Cedex 1 - Tel: 04 92 03 40 11 - Fax: 04 92 03 40 75

Investigateur coordonnateur: Pr. MARQUETTE - Service de Pneumologie
Hôpital Pasteur 30 Avenue de la Voie Romaine, 06000 Nice

Tel: 04 92 03 88 83 - Fax: 04 92 03 80 42

Madame, Monsieur,

Les médecins qui vous suivent et notamment le Docteur....., vous proposent de participer au protocole de recherche biomédicale AIR.

Nous vous remercions de bien vouloir lire les informations ci-dessous avant de prendre votre décision de participation à cette étude. Le médecin responsable discutera avec vous de l'ensemble des aspects de cette étude et vous pourrez demander des explications si quelque chose ne vous paraît pas clair.

Avant de prendre votre décision, vous pouvez bénéficier d'un **délaï de réflexion supplémentaire**, ainsi que de l'aide d'une personne de confiance. Un refus de votre part ne modifiera en rien votre prise en charge médicale.

I. A qui s'adresse cette étude ?

A des personnes fumeuses ou ex-fumeuses qui souhaitent faire avancer la recherche dans le domaine du dépistage du cancer du poumon. Si vous fumez ou si vous avez fumé vous êtes potentiellement candidat pour participer à cette étude. Nous vous rappelons cependant que **si vous êtes encore fumeur, la priorité est d'envisager le sevrage tabagique**, dont l'efficacité sur la prévention du cancer du poumon est démontrée.

II. Quel est le contexte dans lequel est menée l'étude AIR ?

Cancer du poumon

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Le tabagisme en est responsable du cancer du poumon dans 90% des cas. Un fumeur sur cinq développera un cancer du poumon s'il a fumé toute sa vie. Malgré des progrès récents, le pronostic reste sombre et les patients porteurs d'un cancer du poumon symptomatique décèdent en général dans les 5 ans qui suivent le diagnostic.

Deux raisons expliquent ce mauvais pronostic. Seule la résection chirurgicale complète des tumeurs à un stade précoce, le plus souvent asymptomatique peut assurer la guérison. Ce traitement curatif ne peut être proposé qu'à moins de 25% des patients, car le cancer est souvent mis en évidence à un stade trop avancé pour être opérable ou le patient souffre de maladies associées qui contre-indiquent la chirurgie.

Bronchopathie chronique obstructive (BPCO) et emphysème

La BPCO est caractérisée par une obstruction progressive et irréversible des bronches qui résulte d'un remodelage des bronches et d'une perte de l'élasticité du poumon lié à la destruction des alvéoles (emphysème). Comme le cancer du poumon, c'est la maladie du fumeur. Elle progresse insidieusement sur de nombreuses années et se manifeste par un essoufflement à l'effort et/ou des bronchites à répétition. Son diagnostic est aisé, reposant sur la simple mesure du souffle (spirométrie).

BPCO et cancer du poumon : l'alliance fatale.

BPCO/emphysème et cancer du poumon partagent une cause commune : la cigarette. Le lien épidémiologique entre BPCO/emphysème et cancer du poumon est connu de longue date. En plus de ces liens causaux et épidémiologiques on sait que ces affections partagent des mécanismes physiopathologiques communs mais aussi une susceptibilité génétique commune.

La lutte anti-tabac est une priorité de santé publique

Le tabac tue un fumeur sur deux (accidents cardiovasculaires, cancer, BPCO ...). et pourtant le tabac est la première cause évitable de mortalité en France.

De nouvelles données issues du Baromètre santé Inpes 2014 font apparaître des premiers résultats encourageants sur la consommation de tabac en France :

- le nombre de fumeurs réguliers (qui fument tous les jours) baisse pour la 1ère fois depuis 2010, passant de 29,1% en 2010 à 28,2% en 2014 ;
- la proportion d'ex-fumeurs a augmenté de deux points, passant de 29,2% en 2010 à 31% en 2014 et la part des fumeurs ayant fait une tentative d'arrêt dans l'année passe de 25,2% à 29% ;
- la prévalence du tabagisme régulier chez les femmes est passée de 26% en 2010 à 24,3% en 2014.

Toutefois, la prévalence tabagique reste globalement élevée en France avec 34% de fumeurs actuels (fumeur de temps en temps) chez les 15-75 ans. Elle reste largement supérieure à celle de nombreux autres pays occidentaux. De même, le nombre de personnes qui expérimentent le tabac reste trop important (près de 80%).

Ces résultats confirment la nécessité de poursuivre la politique engagée pour faire reculer le tabagisme en France

Lutter contre le tabac et dépister le cancer du poumon

Parallèlement à la lutte antitabac, il y a aussi un intérêt à dépister le cancer du poumon à un stade précoce, avant qu'il n'entraîne des symptômes, quand il est encore temps de proposer un traitement chirurgical. En effet, le pronostic est bien meilleur quand le cancer peut être enlevé chirurgicalement.

L'étude du National Lung Screening Trial (NLST), conduite sous l'égide du National Cancer Institut* aux États Unis a montré que le dépistage par scanner thoracique à basse dose d'irradiation (STBD) était à même de réduire la mortalité par cancer du poumon. La mise en œuvre et la généralisation du dépistage du cancer du poumon par STBD font l'objet d'un débat, notamment en Europe, en raison de ses potentiels effets secondaires et de certains inconvénients. Le plus gros problème auquel on est confronté avec ce dépistage est la proportion très élevée de patients (plus de 30%) qui se voient découvrir des anomalies non spécifiques sur le scanner, anomalies qui nécessitent une surveillance rapprochée et souvent aussi des investigations diagnostiques invasives pour être certain qu'il ne s'agisse pas d'un cancer.

En France actuellement, dans l'attente de données qui émaneront d'études qui sont encore en cours, les autorités de santé n'ont pas encore validé le dépistage systématique du cancer du poumon par STBD.

Les autorités de santé françaises et étrangères soulignent dès à présent la nécessité de focaliser les efforts de dépistage à venir sur les populations à risque et notamment les patients fumeurs ou ex-fumeurs porteurs d'une BPCO et/ou d'emphysème car on sait que ces deux pathologies augmentent d'un facteur 2 à 3 le risque de cancer du poumon. Les mêmes autorités insistent aussi sur la nécessité de développer des marqueurs qui aideraient à focaliser les efforts du dépistage sur des patients à haut risque.

Cellules tumorales circulantes (CTC)

La migration dans le sang de cellules tumorales est un phénomène qui intervient précocement dans le développement des tumeurs. Cette propriété est utilisée dans certains pays pour surveiller l'efficacité de la chimiothérapie des cancers du sein, de la prostate ou du colon en situation métastatique.

Dans une étude récente nous avons pu montrer, que chez des patients à risque de cancer du poumon (fumeurs ou ex-fumeurs, porteurs d'une BPCO), on pouvait, grâce à la technique appelée ISET (sorte de filtre sanguin), mettre en évidence dans le sang circulant des cellules cancéreuses qui portaient toutes les caractéristiques de cellules de cancer du poumon, avant même que le cancer ne soit détecté sur le scanner thoracique.

C'est pourquoi nous faisons l'hypothèse que les CTC pourraient être un marqueur précoce de cancérisation, potentiellement utile dans le cadre du dépistage du cancer du poumon.

Quand on pratique des scanners de dépistage chez des patients à risque de cancer du poumon, on met en évidence dans plus d'un tiers des cas des anomalies (nodules) qui en réalité ne sont finalement pas cancéreuses. Malheureusement pour prouver que ces anomalies ne sont pas cancéreuses, il faut pratiquer des scanners de surveillance pour prouver que les nodules ne « poussent » pas et parfois il faut même les aborder par des techniques invasives (ponction, chirurgie) pour prouver qu'ils sont de nature bénigne. Dans ce contexte, nous faisons l'hypothèse que, couplée aux scanners de dépistage, la recherche de CTC pourrait permettre de faire la distinction entre lésions malignes et lésions bénignes chez tous les patients qui se voient découvrir des anomalies sur les scanners de dépistage.

Enfin, quand on découvre une anomalie suspecte d'être un cancer du poumon on recommande des attitudes dont le degré d'invasivité est adapté au degré de suspicion. Par exemple pour un nodule de petite taille, on recommandera un scanner de contrôle 3 mois et 6 mois plus tard. Si la taille du nodule reste stable on conclura à sa nature bénigne. S'il grandit on proposera au patient un abord diagnostique (ponction, chirurgie). A l'inverse si on dépiste une anomalie d'emblée très suspecte on proposera rapidement une attitude invasive. Nous faisons l'hypothèse, que dans le cadre d'une anomalie découverte par un scanner de dépistage, la présence concomitante de CTC pourrait augmenter le degré de de suspicion et influencer sur les modalités de prise en charge du patient.

III. Quel est le but de l'étude ?

L'étude AIR a pour but d'évaluer l'intérêt de la recherche de cellules tumorales circulantes (CTC) sur une prise de sang, par rapport à un scanner thoracique, pendant 3 ans consécutifs pour le dépistage du cancer du poumon. Nous évaluerons aussi si la présence de cellules tumorales circulantes (CTC) peut aider à différencier les nodules malins des nodules bénins et/ou si elle justifie une surveillance plus particulière chez les patients à haut risque de cancer du poumon.

IV. Où et auprès de qui sera menée cette étude ?

Elle est menée sur tout le territoire français, dans les centres participant à l'étude, auprès d'un collectif de 600 personnes à haut risque de cancer du poumon.

V. Des quelles investigations ferez-vous l'objet si vous participez à l'étude ?

D'un examen clinique à l'inclusion, d'un scanner thoracique basse dose (STBD) associé à une prise de sang (30 ml) annuels pendant 3 ans.

Vous ferez enfin l'objet d'une visite de fin d'étude un an après le 3^{ème} scanner.

VI. Calendrier des investigations

	Visite 1 visite de sélection	Visite 2 dans le mois qui suit la visite 1 1 ^{er} dépistage	Visite 3 un an après la visite 2 2 ^{ème} dépistage	Visite 4 un an après la visite 3 3 ^{ème} dépistage	Visite 5 un an après la visite 4 fin de l'étude
signature du consentement	X				
vérification des critères d'inclusion et d'exclusion	X				
examen médical + questionnaires	X		X	X	X
scanner thoracique		X*	X	X	
prise de sang (CTC)	X		X	X	

VII. Quels est le rapport risques/bénéfices de votre éventuelle participation à l'étude et les contraintes ?

Risques : Les scanners pour le dépistage est un scanner basse dose, ce qui veut dire qu'ils utilisent un procédé qui limite considérablement l'irradiation. À titre d'information la dose reçue est $\leq 1,5$ mSv. La dose d'irradiation d'un scanner thoracique dit « classique » est environ 7 mSv. Le scanner basse dose permet donc de limiter cette irradiation.

Les inconvénients sont ceux de toute prise en sang : douleur et hématome au point de ponction. Exceptionnellement inflammation (veinite) ou thrombose (caillot) de la veine ponctionnée.

Contraintes : Dans cette étude, la seule contrainte est liée à la réalisation d'une prise de sang et d'un scanner tous les ans pendant 3 ans.

Bénéfices collectif :

- Bénéfice pour vous: Il n'existe pas de bénéfice direct pour vous. Cependant, dans l'hypothèse d'une évolution diagnostique ou thérapeutique découlant de ces recherches, vous pourrez éventuellement bénéficier de cette évolution. Si on intègre le fait qu'un cancer du poumon détecté à un stade précoce améliore sensiblement le pronostic, le rapport risques/bénéfices tend vers le bénéfice.
- Bénéfice collectif : Pour l'ensemble de la communauté, le bénéfice attendu est un dépistage efficace du cancer du poumon. Cette meilleure connaissance devrait permettre une amélioration des protocoles thérapeutiques des patients et donc une réelle avancée en termes de santé publique.

VIII. Quels sont les critères pour pouvoir participer à l'étude ?

Tous les critères doivent être présents (critères d'inclusion)

- Age ≥ 55 ans
- Tabagisme ≥ 30 paquets-années (soit environ 1 paquet par jour pendant 30 ans ou 2 paquets par jour pendant 15 ans)
- Fumeur ou ex-fumeur, dont le sevrage remonte à moins de 15 ans
- Porteur d'une Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)

Aucun des critères ne doit être présent (critères d'exclusion)

- Ayant pratiqué un scanner thoracique dans les 12 mois précédant l'entrée dans l'étude, à l'exception du mois précédant l'entrée dans l'étude.
- Traitement ou existence de tout cancer à l'exception d'un cancer de la peau hors mélanome ou d'un cancer in-situ dans les 5 ans précédant l'entrée dans l'étude.

- Pneumonie ou infection respiratoire traitée par antibiotiques dans les 12 semaines précédant l'entrée dans l'étude.
- Perte de poids inexplicable de plus de 6kg dans les 12 mois précédant l'entrée dans l'étude.
- Hémoptysie récente
- ATCD de réduction volumique d'emphysème par voie endobronchique
- Implants métalliques thoraciques ou rachidiens empêchant une visualisation correcte du parenchyme pulmonaire
- Participation à une autre étude sur le dépistage du cancer
- Participation à une autre étude sur la prévention du cancer, autre que par le sevrage tabagique
- Personne vulnérable, ou mineure ou privé de liberté
- Pathologie médicale ou psychiatrique limitant l'adhérence au suivi dans le cadre de l'étude

IX. Modalités administratives

Qui a autorisé la mise en œuvre de ce projet de recherche ?

Cette étude a été soumise au Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée V et a reçu son avis favorable le 10/07/2015.

Cette étude a été soumise à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et a reçu son autorisation le 10/07/2015.

Assurance

Conformément aux dispositions des articles L.1121-10 et R.1121-10 du Code de la Santé Publique, le CHU de Nice assume des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit. A cet effet, le CHU de Nice a souscrit auprès de la Société Hospitalière d'Assurance Maladie un contrat d'assurance (sous le n°145.017) garantissant sa responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant dans la recherche.

X. Résultats de l'étude

Le scanner est une technique validée pour le dépistage du cancer du poumon et le résultat de chacun de vos 3 scanners vous sera communiqué, ainsi qu'à votre médecin traitant. La recherche de cellules tumorales circulantes, n'est en revanche pas validée pour le dépistage du cancer du poumon. C'est pourquoi **vos résultats individuels pour cette investigation ne vous seront pas communiqués**. A l'issue de cette recherche, les résultats globaux de l'étude, vous seront communiqués par courrier si vous le souhaitez.

XI. Conservation des échantillons biologiques

Dans le cadre de cette étude, vos échantillons biologiques seront conservés dans le laboratoire de Pathologie Clinique et Expérimental du CHU de Nice, sous la responsabilité du Pr HOFMAN.

Les prélèvements effectués et inutilisés dans le cadre de cette étude ne seront pas détruits après analyse (sauf en cas de retrait du consentement) mais pourront être utilisés à d'autres fins de recherches sur la même thématique, cancer pulmonaire (constitution d'une collection). Il ne sera pas réalisé d'étude génétique constitutionnelle sur ces échantillons (si réalisation d'étude génétique constitutionnelle, un consentement spécifique à cette étude devra être obtenu).

Si la finalité de la recherche change, aucun examen complémentaire ne sera réalisé sur vos prélèvements sans avoir au préalable obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes et un nouveau consentement éclairé sera être recherché en cas d'analyse de génétique constitutionnelle.

Les prélèvements seront conservés pendant 10 ans au minimum après la fin de l'étude. A l'issue de la recherche et dans le cadre de la constitution de cette collection, le représentant légal de l'établissement où se trouve la collection se chargera de la déclarer au Ministère de la Recherche et à l'Agence Régionale d'Hospitalisation.

Vous pouvez refuser que vos échantillons soient conservés à la fin de l'étude sans que cela ne perturbe votre participation à cette étude.

XII. Participation

Si vous souhaitez de participer à l'étude, que devez-vous faire concrètement ?

Vous devez lire, dater et signer le consentement éclairé accompagnant cette notice d'information.

Vous avez le droit de retirer votre consentement à tout moment, sans que votre décision influence en quoi que ce soit la qualité des soins que vous recevrez et sans encourir aucune responsabilité, ni aucun préjudice de ce fait ; vous devrez alors en informer le Dr (les coordonnées sont disponibles à la fin de la présente).

En cas de retrait de votre consentement, vous pourrez demander la destruction de vos échantillons et/ou des données médicales associées en contactant le coordonnateur de l'étude, le Pr Marquette au 04 92 03 88 83.

Pouvez-vous participer simultanément à une autre recherche, à visée thérapeutique ou à visée épidémiologique par exemple ?

Oui

A la fin de cette étude pourrez-vous immédiatement participer à une autre recherche ?

A la fin de cette étude, vous pourrez participer immédiatement à une autre recherche. Il n'y a pas de période d'exclusion.

XIII. Prise en charge des frais liés à l'étude

Votre participation à cette recherche biomédicale n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire par rapport à ceux que vous auriez dans le suivi habituel de votre maladie. Tous frais liés à cette recherche sont pris en charge par le CHU de Nice. Toutefois, pour pouvoir participer à cette recherche, vous devez être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale.

La participation à cette étude ne donne lieu par ailleurs à aucune indemnisation financière ni à la prise en charge des frais de transport.

XIV. Confidentialité des données

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de Nice vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales vous seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, à d'autres entités du CHU de Nice.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

XV. Coordonnées des médecins responsables

Pour toute question concernant l'étude, ainsi que vos droits, vous pourrez contacter le:

Coordonnateur de l'étude :

Pr Marquette (CHU de Nice) ; téléphone : 04 92 03 88 83

