

La recherche clinique au lit du patient

Analyse croisée des protocoles FaR-RMS, ESMART et du registre SACHA

Présenté par : Dr VERMEULEN Sarah, BENCHABA Kathia et ROUMY Marianne

17/09/2026

Les enfants ne sont pas des adultes miniatures

Le cadre éthique et légal

La règle éthique d'or : Les mineurs ne peuvent être sollicités que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des adultes (Art. L1121-7 du Code de la Santé Publique).

Des personnes vulnérables : La loi protège rigoureusement l'enfant. Les catégories d'âge sont strictement définies : prématurés, nouveau-nés (0-27 j), petits enfants (28 j-23 mois), enfants (2-11 ans) et adolescents (12-18 ans).

Le devoir d'adaptation : Toute explication doit être en lien avec la maturité psychologique de l'enfant. Le volume sanguin prélevé se fait en fonction du poids du patient.

Pourquoi faire de la recherche ?

Manque d'intérêt industriel : Les cancers de l'enfant étant rares, l'industrie pharmaceutique y investit peu en raison d'une faible rentabilité économique immédiate.

Le piège du Hors-AMM : En l'absence d'essais, les pédiatres doivent prescrire des molécules d'adultes adaptées empiriquement au poids ou à la surface, multipliant par 3 le risque de toxicités inattendues.

La seule solution : Développer une recherche clinique rigoureuse en oncologie pédiatrique afin d'établir des posologies adaptées à l'enfant, en termes de sécurité et d'efficacité.

La recherche clinique valide le médicament de demain

Phase I : Tolérance • dose



L'objectif principal est de valider la sécurité et de déterminer la dose maximale tolérée.



Participants : 20–80

Phase II : Efficacité • dose optimale

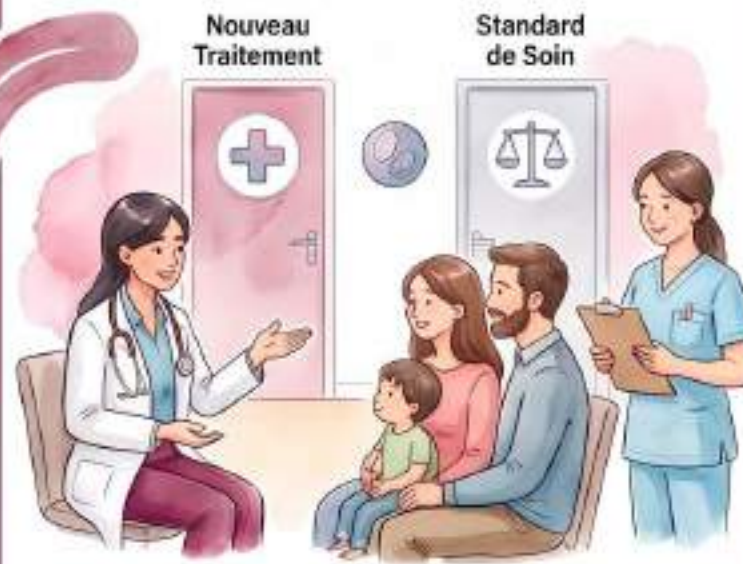


Cette étape se concentre sur la mesure précise de l'efficacité thérapeutique sur la maladie.



Patients : Environ 100

Phase III : Comparaison • randomisation



Le nouveau traitement est comparé au standard via un tirage au sort (randomisation).



Participants : Centaines à milliers

Description clinique de Léo 10 ans

Histoire de la maladie

Depuis septembre 2024, blocage de la mâchoire avec difficulté d'alimentation.

Déviation de la mâchoire. Asthénie, perte de 4 kgs.

Consultations aux urgences pédiatriques en centre de périphérie le 25/11/24 pour trismus.

TDM puis IRM :

-> Tumeur de la région des ptérygoïdiens, avec lyse osseuse de la branche montante de la mandibule.

Biopsie le 22/11/2024 :

-> **Rhabdomyosarcome** à cellules fusiformes MYOD1+



Rhabdomyosarcome

Sous types:

- Embryonnaire (80%): classique, botryoïde, cellules fusiformes,
- anaplasiques-alvéolaire (20%)

Anapath : Réarrangement **FOXO1**-> RMS A, MYOD1

Syndrome de prédisposition: NF1, DICER1, RASopathies, Li Fraumeni Wiedmann Beckwith

Epidémiologie : 80 cas par an en France

Rhabdomyosarcome

Localisation

- orbite 40% **favorable**
- tête et cou 30% (paraméningées 20% **non favorable**, non paraméningées 10% **favorable**)
- génito urinaire 30%: vessie prostate 12% **non favorable**
- paratesticulaire ou vagin/utérus 18% **favorable**
- membre 15% **non favorable**
- autre site **non favorable**
- Métastases(10-15%) : poumons, os-moelle, ganglionnaire

Classification IRS

- IRS I : exérèse microscopiquement complète (R0)
- IRS II : exérèse microscopiquement incomplète (R1)
- IRS III : résidu macroscopique (biopsie) (R2)

Rhabdomyosarcome

Examens complémentaires

Bilan local : IRM

Bilan locorégional : rechercher des adénopathies et biopsier les ganglions pour affirmer le N0

Bilan métastatique:

- TDM thoracique (1 si > 10 mm, 2 > 5 mm, 5 < 5mm),
- TEP
- PL si atteinte paraméningée

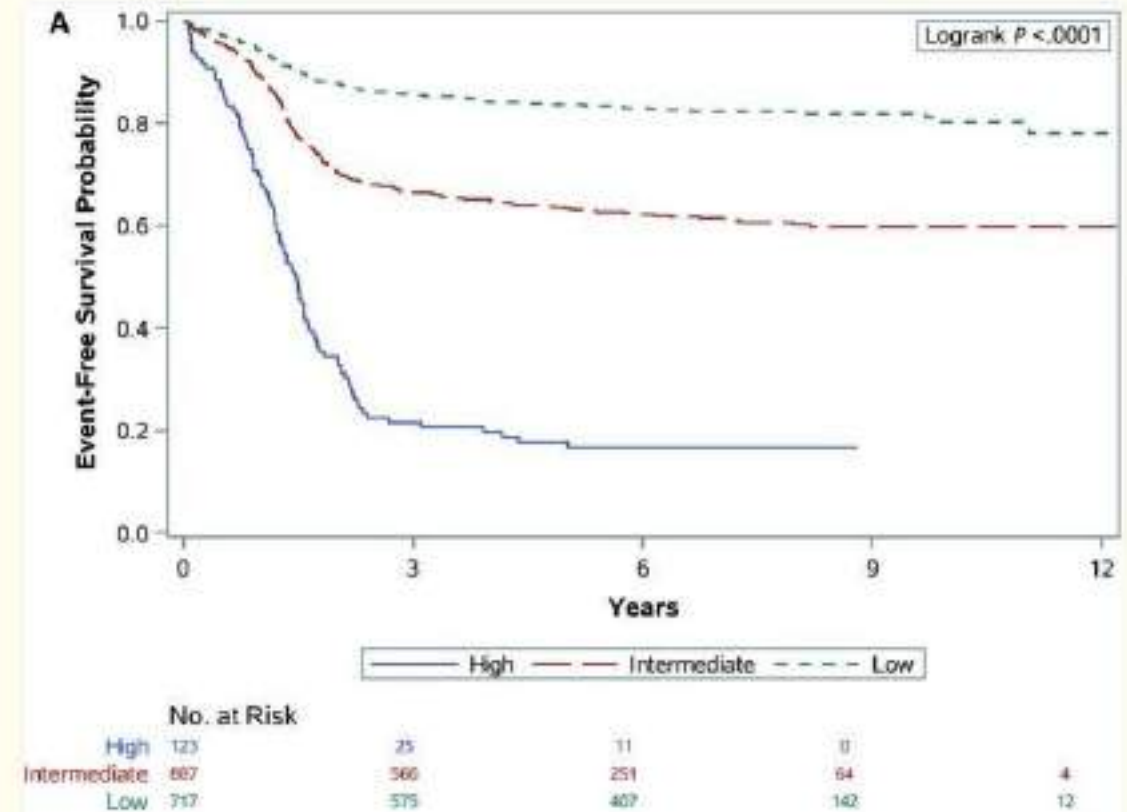
Généralités

Rhabdomyosarcome

Critères pronostiques

- Histologie : RMSE versus RMSA
- Résection : IRS groupe I (R0), II (R1) et III (R2)
- Sites : Favorables / Non Favorables
- Ganglions : N0 / N1
- Taille et âge : favorable si âge <10 ans ET taille < 5 cm
- Métastases : oui / non

Figure 2.



Description clinique de Léo

Examens complémentaires

Bilan local : IRM

Bilan locorégional : Curage ganglionnaire négatif

Bilan métastatique:

- TDM thoracique : normal
- TEP : pas d'atteinte à distance
- PL : pas de cellules tumorales

Synthèse et proposition thérapeutique

Rhabdomyosarcome

MYOD1 + tête et cou para méningé, N0, M0

Proposition inclusion Far RMS groupe D HR

Table 3: Risk Group Assignment

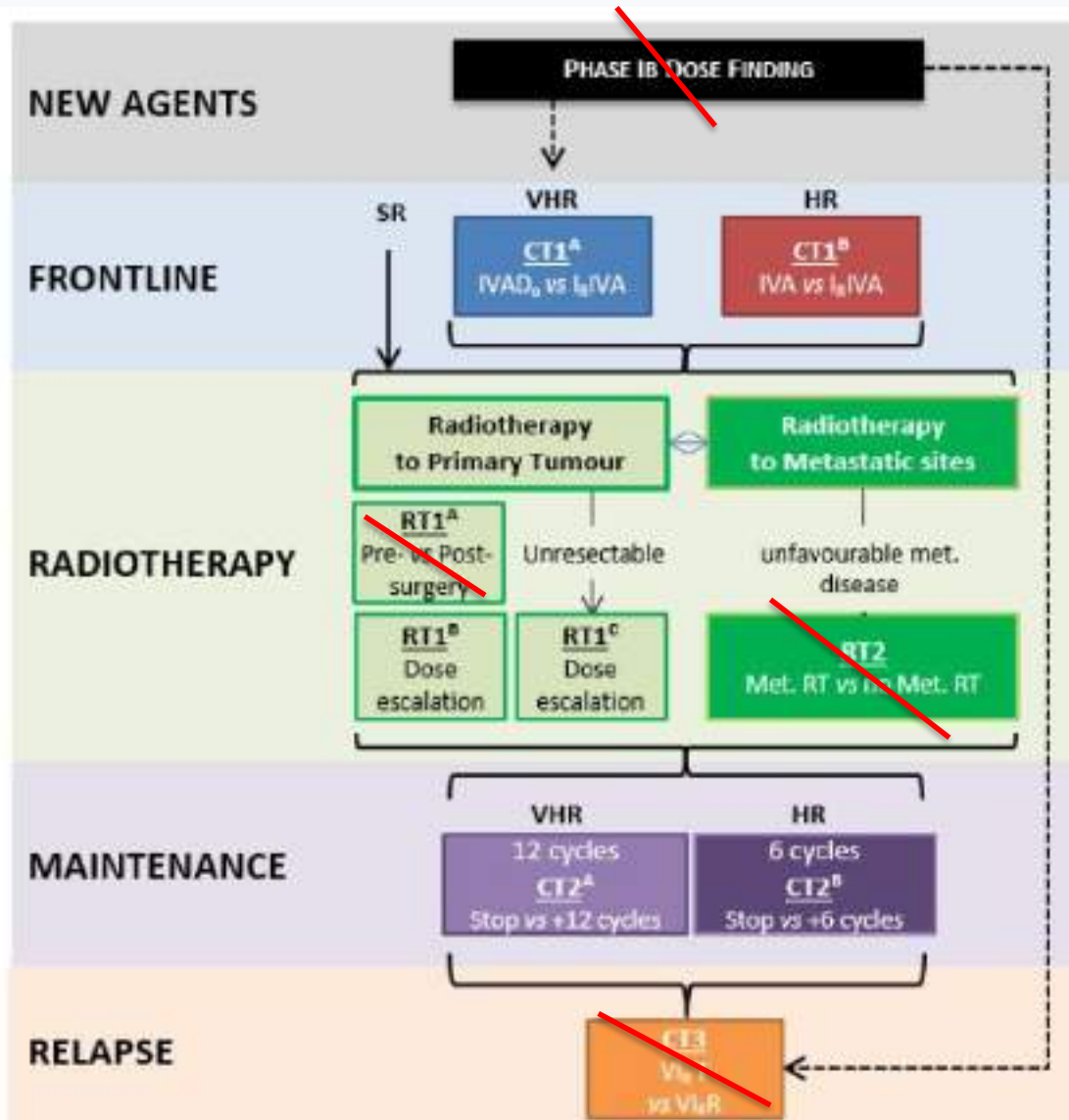
Risk Group	Subgroup	Fusion Status	IRS Group	Site	Node Stage	Size or Age
Low Risk	A	Negative	I	Any	N0	Both Favourable
Standard Risk	B	Negative	I	Any	N0	One or both Unfavourable
	C	Negative	II, III	Favourable	N0	Any
High Risk	D	Negative	II, III	Unfavourable	N0	Any
	E	Negative	II, III	Any	N1	Any
	F	Positive	I, II, III	Any	N0	Any
Very High Risk	G	Positive	II, III	Any	N1	Any
	H	Any	IV	Any	Any	Any

L'étude internationale

Rhabdomyosarcome (RMS) : Le sarcome pédiatrique des tissus mous le plus fréquent chez l'enfant et l'adolescent.

Design MAMS : Essai international de design multi-bras et multi-étapes (Phases I, II et III). Permet d'introduire de nouveaux traitements en cours de route et d'abandonner rapidement ceux inefficaces.

La cible FOXO1 : Le statut du gène de fusion PAX3/PAX7-FOXO1 remplace l'histologie classique pour classer précisément le risque et adapter l'intensité du traitement.



Le protocole de soins

Randomisation : Tirage au sort 1:1 au diagnostic entre le traitement standard (IVA ou IVAD₀) et le bras expérimental avec ajout d'Irinotecan (IrIVA).

Contrôle SIOPE QUARTET : La radiothérapie est soumise à une assurance qualité centralisée européenne. Les plans d'irradiation doivent être validés en ligne avant le traitement du patient.

Chimiothérapie d'entretien : Randomisation pour comparer la durée standard (6 ou 12 cycles de VnC) à une maintenance prolongée (12 ou 24 cycles) pour éviter les rechutes.

Aucun geste de recherche avant consentement écrit

MISE EN SITUATION : L'inclusion de Léo

Étape 1 : Le pré-screening : Léo, 10 ans, présente une tumeur. Le médecin et le TEC vérifient les critères d'éligibilité généraux du protocole FaR-RMS.

Étape 2 : L'information : L'investigateur délivre une information claire, loyale et adaptée à la famille et à Léo et remet les notices d'information ainsi que le formulaire de consentement.

Étape 3 : Le consentement : Les deux parents signent le consentement avant tout soin lié à l'étude. L'assentiment de Léo est recueilli

Étape 4 : Le premier geste : Seulement après signature, on réalise les examens permettant de confirmer les critères spécifiques du protocole.



Aucun geste de recherche avant consentement écrit

MISE EN SITUATION : L'inclusion de Léo

Étape 1 : Le pré-screening : Léo, 10 ans, présente une tumeur. Le médecin et le TEC vérifient les critères d'éligibilité généraux du protocole FaR-RMS.

Étape 2 : L'information : L'investigateur délivre une information claire, loyale et adaptée à la famille et à Léo et remet les notices d'information ainsi que le formulaire de consentement.

Étape 3 : Le consentement : Les deux parents signent le consentement avant tout soin lié à l'étude. L'assentiment de Léo est recueilli

Étape 4 : Le premier geste : Seulement après signature, on réalise les examens permettant de confirmer les critères spécifiques du protocole.

Alerte de Madame Tatillon : La règle d'or

La chronologie absolue : La date et l'heure du consentement écrit doivent impérativement précéder le premier acte du protocole. Même une simple prise de sang de routine refaite pour l'étude exige un consentement signé au préalable !

Le piège à éviter : Faire signer le consentement en retard (ex: pendant l'hospitalisation, après la première injection). C'est une déviation majeure au protocole et à la loi.

Les sanctions pénales : Le non-respect de l'obligation d'obtenir le consentement écrit éclairé expose l'investigateur à des sanctions pénales lourdes pouvant aller jusqu'à 3 ans d'emprisonnement et 45 000 € d'amende !

Rechute de Léo => proposition dans ESMART

Evolution

IRM massif facial le 16/01/2026 : forte suspicion de reprise évolutive locale

TEP scanner : hypermétabolisme franc de la lésion infra temporale sans autre anomalie

Biopsie de la masse le 04/02/2026 : récurrence du rhabdomyosarcome connu

Rechute locale en cours de traitement d'entretien

Prise en charge

Cure VIT -> Progression après 2 cures

Radiothérapie palliative

Avril 2026 : Anomalie sur la voie AKT/PI3K

-> proposition inclusion dans le bras R de e-smart (Capivasertib + vinorelbine)

La médecine de précision

Portrait moléculaire : Séquençage tumoral à haut débit (exome complet et transcriptome) réalisé au moment de la rechute (FMG2025), ou exceptionnellement à partir de la biopsie réalisée au diagnostic.

Le GPS de la cellule : L'analyse identifie les anomalies génétiques de signalisation cellulaire. L'algorithme ESMART oriente l'enfant vers le bras de thérapie ciblée.

Phase précoce I/II : Essai européen multi-bras et multi-médicaments ciblant les tumeurs réfractaires ou en rechute.

Focus pratique : Le Bras R

Thérapie ciblée per os : Bras R associant le Capivasertib (comprimés per os de J1 à J4 chaque semaine) et la Vinorelbine métronomique per os (gélules à J1, J3, J5 chaque semaine).

La surveillance DLT : Durant le cycle 1, surveillance aiguë des toxicités dose limitante (DLT) pour valider la dose de sécurité chez l'enfant.

Rôle soignant : Évaluation clinique étroite des toxicités attendues ou non (hyperglycémie, diarrhées, mucite).

Rôle des parents/patient : Traçabilité rigoureuse de l'observance à domicile (carnet patient).

La ponctualité exige une rigueur absolue

MISE EN SITUATION : Planifier Screening /J1

Le Flow-chart : Il liste chronologiquement tous les examens requis au jour près : bilans sanguins, examens cliniques, ECG et prélèvements recherche.

Planification à l'avance : Le TEC et le soignant préparent le calendrier. Par exemple, à J1, il faut réaliser un bilan biologique de sécurité complet, s'assurer de l'absence de toxicité de grade ≥ 2 , puis délivrer les traitements.

L'interdiction des retards : Un examen d'efficacité (comme une IRM) fait en dehors de la fenêtre temporelle stricte du protocole est une déviation majeure qui nuit à la qualité de l'étude entière.



La ponctualité exige une rigueur absolue

MISE EN SITUATION : Planifier Screening /J1

Le Flow-chart : Il liste chronologiquement tous les examens requis au jour près : bilans sanguins, examens cliniques, ECG et prélèvements recherche.

Planification à l'avance : Le TEC et le soignant préparent le calendrier. Par exemple, à J1, il faut réaliser un bilan biologique de sécurité complet, s'assurer de l'absence de toxicité de grade ≥ 2 , puis délivrer les traitements.

L'interdiction des retards : Un examen d'efficacité (comme une IRM) fait en dehors de la fenêtre temporelle stricte du protocole est une déviation majeure qui nuit à la qualité de l'étude entière.

La Pharmacocinétique (PK) à la minute

Qu'est-ce que c'est ? : Mesurer la concentration exacte du médicament dans le sang à des intervalles définis pour valider l'absorption et l'élimination.

Une fenêtre temporelle à respecter : Le prélèvement de PK est à réaliser dans une fenêtre de ± 15 minutes autour de l'heure prescrite, telle qu'indiquée dans le calendrier du protocole.

La traçabilité de l'heure : L'heure exacte de la prise du médicament et l'heure exacte du prélèvement doivent être notées dans le dossier source.

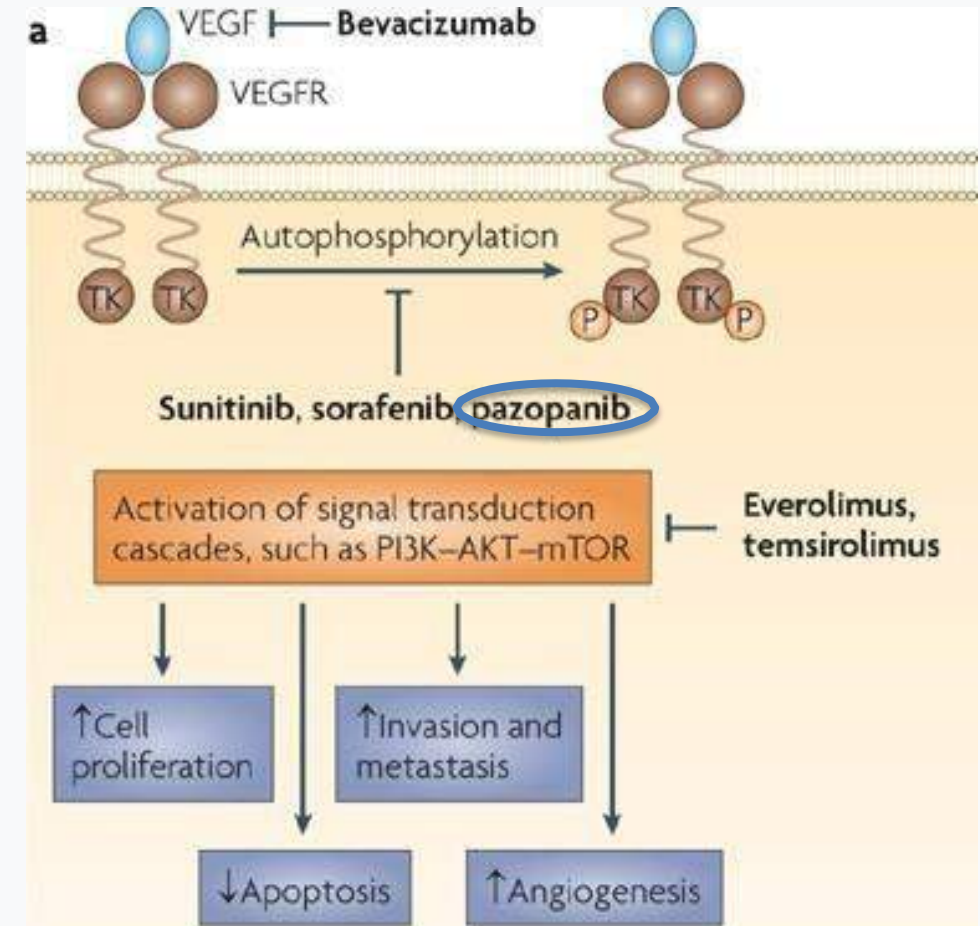
Poursuite de la progression => proposition PAZOPANIB

Evolution

Evaluation radiologique après 2 cycles de Capivasertib :
TDM massif facial le 15/06/2026 : poursuite évolutive de la lésion

Prise en charge

Sortie d'e-smart
Proposition de traitement par **Pazopanib**



Sécuriser le Hors-AMM

Le constat : Chaque année, plus de 900 demandes d'accès compassionnels pédiatriques sont faites à l'ANSM, mais très peu de données de tolérance en vie réelle.

Pour qui ? : Enfants et AJA (≤ 25 ans) sans option standard et non éligibles aux essais ouverts.

Type d'étude : Cohorte observationnelle prospective nationale (Loi Jardé de type 3) promue par Gustave Roussy.

La pratique au quotidien

Pas de randomisation : Le médecin décide librement de la prescription de la molécule innovante, en lien avec les altérations tumorales trouvées, suite à avis obligatoire d'une RCPPI.

L'eCRF Ennov EDC : Saisie des données en ligne : histoire de la maladie, tolérance et efficacité.

Utilité collective : Les données de tolérance sont transmises en temps réel à l'ANSM pour sécuriser l'usage et valider ou justifier l'arrêt de prescriptions inefficaces.

Un événement indésirable grave se déclare SANS DELAI

MISE EN SITUATION : L'Alerte

Samedi soir : Léo est hospitalisé en urgence pour une aplasie fébrile.

Définition de l'EIG (SAE) : C'est cliniquement significatif et entraîne une hospitalisation non planifiée : c'est juridiquement un Événement Indésirable Grave.

L'erreur classique : Attendre le retour de l'ARC ou de l'investigateur en charge de l'étude le lundi matin pour commencer à recueillir les informations.



Un événement indésirable grave se déclare SANS DELAI

MISE EN SITUATION : L'Alerte

Samedi soir : Léo est hospitalisé en urgence pour une aplasie fébrile.

Définition de l'EIG (SAE) : C'est cliniquement significatif et entraîne une hospitalisation non planifiée : c'est juridiquement un Événement Indésirable Grave.

L'erreur classique : Attendre le retour de l'ARC ou de l'investigateur en charge de l'étude le lundi matin pour commencer à recueillir les informations.

La notification : Qui fait quoi ?

Le médecin de garde : Évalue le patient, gère l'urgence clinique et qualifie l'EIG. Si habilité, effectue la notification initiale de l'EIG au promoteur.

L'infirmier : Note précisément les symptômes, les bilans sanguins initiaux et l'évolution clinique dans le dossier.

L'investigateur & l'ARC : Saisissent l'EIG. L'alerte automatique génère un formulaire CERFA de pharmacovigilance envoyé au promoteur pour l'ANSM.

Madame Tatillon exige des données sources parfaites

1. La Traçabilité

Pas écrit = Pas fait : Toute donnée saisie dans l'eCRF doit être retrouvée dans le dossier source du patient.

Les éléments clés : Noter les doses réelles administrées, les reports de cures, les dates exactes, les événements indésirables.

2. Le Monitoring

Le contrôle qualité : L'ARC du promoteur vérifie les données saisies aux travers des dossiers sources.

Les requêtes : Chaque incohérence génère une question réglementaire ("Query") que le médecin et la TEC doivent résoudre en s'appuyant sur le dossier source.

3. La Sécurité

Rigueur = Sécurité : Le respect des BPC (Bonnes Pratiques Cliniques) garantit la protection éthique absolue de l'enfant.

Crédibilité scientifique : Des données sources complètes permettent de valider scientifiquement le traitement.

Quiz - Question 1

Quelle est la règle légale absolue concernant l'inclusion d'un mineur dans un essai clinique ?

Option A : A. Il faut juste l'accord oral de la maman

Option B : B. Les mineurs ne sont sollicités que si la recherche ne peut pas être menée chez des adultes (Art. L1121-7 du CSP)

Option C : C. L'essai est obligatoirement mené en premier chez l'enfant

Option D : D. Il n'y a aucune règle spécifique pour la pédiatrie

Quiz - Question 1

Quelle est la règle légale absolue concernant l'inclusion d'un mineur dans un essai clinique ?

Option A : A. Il faut juste l'accord oral de la maman

Option B : B. Les mineurs ne sont sollicités que si la recherche ne peut pas être menée chez des adultes (Art. L1121-7 du CSP)

Option C : C. L'essai est obligatoirement mené en premier chez l'enfant

Option D : D. Il n'y a aucune règle spécifique pour la pédiatrie

Quiz - Question 2

Quelles sont les règles d'or concernant le consentement éclairé écrit ?

- Option A :** A. On peut le signer le lendemain de la première chimiothérapie
- Option B :** B. Il doit être signé par les deux parents et le médecin avant TOUT acte lié à l'étude
- Option C :** C. Seul le médecin investigateur doit dater et signer le document en amont
- Option D :** D. Le consentement écrit n'est pas obligatoire en situation d'accès compassionnel

Quiz - Question 2

Quelles sont les règles d'or concernant le consentement éclairé écrit ?

Option A : A. On peut le signer le lendemain de la première chimiothérapie

Option B : B. Il doit être signé par les deux parents et le médecin avant TOUT acte lié à l'étude

Option C : C. Seul le médecin investigateur doit dater et signer le document en amont

Option D : D. Le consentement écrit n'est pas obligatoire en situation d'accès compassionnel

Quiz - Question 3

Qu'est-ce qu'une randomisation 1:1 ?

Option A : A. Une consultation de suivi réalisée une fois par mois

Option B : B. Un tirage au sort informatique attribuant de manière égale le bras standard ou expérimental

Option C : C. Le médecin choisit le traitement selon la tolérance du patient

Option D : D. Donner une double dose de chimiothérapie au patient

Quiz - Question 3

Qu'est-ce qu'une randomisation 1:1 ?

Option A : A. Une consultation de suivi réalisée une fois par mois

Option B : B. Un tirage au sort informatique attribuant de manière égale le bras standard ou expérimental

Option C : C. Le médecin choisit le traitement selon la tolérance du patient

Option D : D. Donner une double dose de chimiothérapie au patient

Quiz - Question 4

Pourquoi est-il crucial de noter l'heure exacte des prélèvements sanguins de PK ?

Option A : A. Pour s'assurer que le laboratoire ne ferme pas ses portes

Option B : B. Pour mesurer précisément l'élimination du médicament et ne pas fausser la courbe d'absorption

Option C : C. Pour répondre uniquement à une exigence de traçabilité imposée par les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), indépendamment de l'analyse biologique.

Option D : D. Pour permettre au laboratoire d'optimiser l'ordre de passage des tubes sur les automates d'analyse.

Quiz - Question 4

Pourquoi est-il crucial de noter l'heure exacte des prélèvements sanguins de PK ?

Option A : A. Pour s'assurer que le laboratoire ne ferme pas ses portes

Option B : B. Pour mesurer précisément l'élimination du médicament et ne pas fausser la courbe d'absorption

Option C : C. Pour répondre uniquement à une exigence de traçabilité imposée par les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), indépendamment de l'analyse biologique.

Option D : D. Pour permettre au laboratoire d'optimiser l'ordre de passage des tubes sur les automates d'analyse.

Quiz - Question 5

Un patient de l'étude ESMART est hospitalisé un samedi soir pour déshydratation aiguë. Quand déclarer l'EIG ?

Option A : A. Le lundi matin au retour de l'ARC

Option B : B. Sans délai après la prise de connaissance de l'hospitalisation par un membre de l'équipe

Option C : C. Uniquement à la fin du cycle de 28 jours

Option D : D. Seulement si le médecin est certain que la déshydratation est causée par l'essai

Quiz - Question 5

Un patient de l'étude ESMART est hospitalisé un samedi soir pour déshydratation aiguë. Quand déclarer l'EIG ?

Option A : A. Le lundi matin au retour de l'ARC

Option B : B. Sans délai après la prise de connaissance de l'hospitalisation par un membre de l'équipe

Option C : C. Uniquement à la fin du cycle de 28 jours

Option D : D. Seulement si le médecin est certain que la déshydratation est causée par l'essai

L'équipe soignante est au cœur de l'innovation médicale

Les messages clés à ramener dans vos services :

La protection avant tout : L'éthique et la sécurité juridique (consentement éclairé signé en amont) protègent d'abord l'enfant vulnérable.

La précision clinique : La PK à l'heure exacte et la traçabilité des événements indésirables sont l'essence même de la science médicale pédiatrique.

La sécurité collective : Déclarer un EIG sans délai alimente directement la base de pharmacovigilance nationale de l'ANSM pour sécuriser tous les autres enfants traités en France.

Un vrai travail d'équipe : Médecins investigateurs, TEC/ARC et Infirmiers s'articulent ensemble pour piloter avec succès la recherche clinique onco-pédiatrique.

Merci pour votre engagement quotidien au service de la guérison des enfants ! Je rajouterai aussi un petit mot pour préciser que le soin prime tout de même sur la recherche !