



Tribune

Comité Stratégique Recherche : des objectifs d'ouverture

Par le Pr François-Régis Bataille, Directeur général de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest et nouveau président du Comité Stratégique Recherche (CSR) de R&D UNICANCER.

Le CSR représente une instance clé pour les activités de R&D UNICANCER ; ses membres, issus de l'ensemble des Centres, définissent les axes stratégiques à suivre afin de développer des programmes de recherche toujours innovants et de garder un temps d'avance. Notre objectif en 2014 est d'élargir notre champ d'activités et de renforcer nos partenariats aussi bien au niveau national qu'international, afin d'asseoir notre visibilité en tant qu'acteur majeur dans le monde de la recherche académique.

Nous allons aussi nous inspirer du travail fait jusqu'ici en recherche clinique pour investir l'ensemble des champs de la recherche en nous ouvrant aux recherches préclinique et de transfert, en renforçant notamment les activités des groupes transversaux déjà créés. Par ailleurs, après s'être principalement intéressé à l'oncologie médicale, le comité doit s'ouvrir aux autres domaines qui enrichissent la recherche dans les Centres, telles que la radiothérapie, la chirurgie, la radiologie, la médecine nucléaire, la vaccinothérapie, les sciences humaines et sociales...

Nous sommes persuadés qu'UNICANCER peut devenir un groupe d'envergure mondiale, pouvant prendre part à de nombreux programmes internationaux. Et ce grâce à notre niveau d'expertise, notre réseau de centres nationaux et internationaux et notre plateforme de conduite des essais. ▀



Actualités

Congrès de la SFC : le nouveau rendez-vous de la cancérologie francophone

UNICANCER s'associe à la Société Française du Cancer (SFC), EUROCANCER et la FHF Cancer pour organiser le Congrès de la SFC. La première édition se tiendra les 24 et 25 juin prochains au Palais des Congrès de Paris.

UNICANCER mutualise son expertise et son réseau avec ces partenaires majeurs de la cancérologie afin de créer le rendez-vous annuel de l'ensemble des acteurs de la cancérologie, privés et publics. Un grand nombre de structures ont déjà rejoint ces quatre membres fondateurs pour l'organisation de cet événement. « Nous voulons faire un congrès couvrant tous les champs de l'actualité scientifique, médicale et psychosociale, avec un programme scientifique très orienté vers la biologie de transfert dans les différents types de cancer » explique le Pr Michel Marty, président de ce nouveau congrès.

En point d'orgue de ces journées, deux séances plénières afin de couvrir les aspects biologiques, physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques et refléter l'état de l'art. Elles s'adressent aussi bien aux chercheurs qu'aux cliniciens et traiteront respectivement des cellules souches tumorales dans la maladie métastatique et des défis posés par les thérapies ciblées.

Les sessions transversales (métastases osseuses, soins de support...) ou spécialisées par organe se tiendront l'après-midi. Les actualités professionnelles autour du soin et réglementaires seront également abordées. « Nous sommes dans un esprit constructif et une dynamique fédératrice, » précise le Pr Marty ». Notre objectif est de mettre à disposition des professionnels des données utilisables immédiatement pour étayer leur pratique clinique ou agrémenter leur réflexion scientifique ». ▀

Pour en savoir plus : www.congres-sfcancer.com



Fluorothymidine Prédire précocement la réponse aux traitements

Les premiers résultats d'une étude menée par UNICANCER, l'ICO et le CHU d'Angers sur l'utilisation de la FLT comme traceur tumoral dans les cancers du sein localement avancé sont encourageants.

Le développement de technologies d'imagerie tel que le TEP (Tomographie par Emissions de Positons) a permis le lancement d'études évaluant l'intérêt des traceurs tumoraux dans la prise en charge des patients. Dans les formes localement avancées de cancer du sein, la mastectomie totale est le traitement chirurgical standard. Une alternative à cette chirurgie mutilante consiste à proposer une chimiothérapie néoadjuvante (CNA) dont le but est d'obtenir une régression tumorale significative autorisant ensuite un traitement chirurgical conservateur. Mais il est indispensable de disposer d'une méthode d'évaluation de la réponse fiable, non invasive, reproductible et réalisable précocement pour pouvoir adapter cette CNA. Une première étude nantaise avait montré qu'on pouvait identifier, dès le 3^e cycle de chimiothérapie une baisse du métabolisme tumoral chez les patientes répondeuses ; cela grâce à la TEP au fluorodésoxyglucose ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$). Mais le $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ manque de spécificité pour les tumeurs. En effet, c'est également un excellent marqueur de l'inflammation, et de ce fait il existe une captation au niveau du site tumoral en rapport avec l'inflammation post-thérapeutique et non pas uniquement en rapport avec la présence de cellules cancéreuses toujours viables. D'où l'idée d'utiliser un traceur plus spécifique des cancers pour évaluer la réponse au traitement anticancéreux. Le cancer étant par définition une prolifération cellulaire incontrôlée, des analogues de la thymidine (nucléosides incorporés à l'ADN lors de la prolifération cellulaire) ont été développés. Le chef de file est la fluorothymidine ($[^{18}\text{F}]\text{FLT}$) qui est donc plus spécifique des cellules cancéreuses que le $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ et qui pourrait permettre de guider la prise en charge thérapeutique des patients.

Optimiser la prise en charge thérapeutique des patients

L'objectif de cet essai était de vérifier la preuve de concept. « Cela a dépassé nos espérances » précise le Pr Olivier Couturier, chef du service médecine nucléaire du CHU d'Angers. Le second était de voir si cet outil permettait de prédire la réponse au traitement dès la première cure de chimiothérapie, et donc d'envisager d'adapter le schéma thérapeutique sans attendre, « pour optimiser la prise en charge thérapeutique des patients » explique le Pr Mario Campone, oncologue médical à l'ICO

Des résultats encourageants

Plus d'une centaine de patientes ont été incluses. Concrètement, il a été constaté que la fixation en $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ des tissus tumoraux était importante et qu'elle augmentait avec le temps de captation. De plus, l'accumulation augmentait avec le temps dans les autres tissus qui prolifèrent (moelle osseuse), prouvant qu'il s'agissait bien d'un excellent marqueur de la prolifération cellulaire. De façon cohérente, l'activité de FLT diminuait avec le temps dans les autres tissus, notamment le foie et le compartiment vasculaire, en rapport avec le catabolisme et l'élimination de la molécule. Enfin, les variations d'accumulation de $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ étaient parfaitement corrélés aux quatre niveaux de réponses pathologiques constatées sur les pièces opératoires (critères de Sataloff). La $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ apparaît être un outil fiable et précis pour l'évaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie

Des perspectives thérapeutiques

Il reste à établir le degré d'anticipation possible. « D'autres essais doivent être réalisés pour vérifier que la quantité de traceur captée est prédictive de la réponse à la chimiothérapie » ajoute le Pr Campone. Par ailleurs, ces résultats encourageants ouvrent la porte à d'autres études pour explorer l'efficacité de ce traceur dans d'autres sous-types moléculaires de cancer du sein et d'autres localisations. Ainsi, un essai thérapeutique est actuellement mené sur l'utilisation de la FLT dans le cancer du poumon (FLTthéra, CHU Angers ; PHRC 2012). ■



Une étude au cœur de l'innovation

UNICANCER a dû surmonter de nombreuses contraintes techniques liées notamment, au déploiement progressif des caméras TEP, conditionnant le démarrage du projet, et à la dégradation rapide de la FLT après sa production.

De plus, pour répondre à tous les objectifs de l'essai, trois examens par TEP-Scan devaient être effectués avant, pendant et à la fin du traitement reçu par les patientes. En raison des difficultés logistiques, un nombre non négligeable de patientes n'a pu avoir les évaluations TEP programmées, ce qui a retardé l'analyse de l'étude.

Terminée fin 2012, cette étude ouvre la voie de l'utilisation de la FLT pour optimiser la prise en charge thérapeutique des patients. ■



Crédit photo : Insitut Bergonié, Bordeaux

Pr Hervé Bonnefoi, Président du French Breast Cancer Intergroup UNICANCER

Le Breast Group d'UNICANCER (UCBG) a été labellisé par l'INCa en octobre dernier et devient le French Breast Cancer Intergroup UNICANCER ▀

Comment le groupe Sein a-t-il évolué ?

Ce groupe existe depuis 20 ans et a inclus plus de 20 000 patientes. Depuis sa création, il traite de quatre thématiques principales : situations à risque, recherche de transfert, désescalade thérapeutique raisonnée et, aujourd'hui, la médecine personnalisée.

Aujourd'hui, la segmentation des cancers nous oblige à élargir les zones de recrutement, au niveau national et international. En effet, il existe parfois deux ou trois groupes différents pour un type de tumeur: la complexification des essais liée à cette hétérogénéité tumorale fait qu'il est aujourd'hui nécessaire de mutualiser les ressources humaines et financières.

D'où votre intérêt pour l'appel à candidature de l'INCa pour la labellisation d'intergroupes ?

Les organismes comme l'INCa ont besoin d'un interlocuteur unique par organe. Nous avons donc monté ce projet d'intergroupe pour réunir les experts de la recherche clinique issus des Centres, des CHU et des cliniques privées. Le French Breast Cancer Intergroup UNICANCER a été labellisé par l'INCa fin octobre 2013.

Votre groupe est également très impliqué dans les thérapies ciblées, pouvez-vous nous en dire plus ?

L'essai SAFIR est un exemple d'étude de médecine personnalisée exclusive issue de la collaboration entre les divers groupes UNICANCER (sein et médecine personnalisée). Cette étude a obtenu une très grande reconnaissance par nos pairs internationaux, comme en témoignent une sélection orale à l'ASCO et une publication dans le Lancet Oncology. Mais outre les thérapies ciblées, nous continuons à agir sur les autres fronts comme les situations à risque avec, par exemple, UNIRAD, étude ouverte en France et à l'international pour laquelle nous sommes associés avec les Anglais et les Belges. ▀



→ R&D UNICANCER se lance dans le recueil de données de « vraie vie » et leur analyse médico-économique

Un tout nouveau champ d'activité va bientôt voir le jour au sein d'UNICANCER : ce projet, baptisé ESMÉ, (pour Epidémiologie et Stratégie Médico- Economique) permettra de rassembler dans une même base les données de patients traités pour une seule et même pathologie cancéreuse et cela dans l'ensemble des 20 Centres de lutte contre le cancer. L'analyse de ces données de « vraie vie » contribuera à l'évaluation de l'« efficacité » de tel ou tel médicament ou encore de telle ou telle pratique ou stratégie thérapeutique.

« Cette démarche s'inscrit parfaitement dans l'évolution actuelle souhaitée par les pouvoirs publics et les différentes agences réglementaires et sanitaires avec lesquelles des discussions ont déjà été menées. Cette initiative, portée par une structure académique telle qu'UNICANCER, participera à un meilleur encadrement des pratiques médicales actuelles, à en analyser le rapport coût/bénéfice et ainsi contribuera au final à une meilleure prise en charge des patients atteints de cancer », précise Christian Cailliot, directeur de R&D UNICANCER.

Un premier projet s'intéressant à 20 000 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique traitées entre 2008 et 2013 démarrera très prochainement. Les retombées de ce projet en termes de santé publique pourraient être importantes.

→ LE GPCO SUR LE SITE D'UNICANCER

La page Internet du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO) a été mise en ligne. Elle contient des informations sur le fonctionnement du groupe, des diapositives présentées lors des ateliers, et explique comment le rejoindre. Les membres de ce groupe, centré sur la pharmacologie des médicaments anti-cancéreux, sont issus d'horizons différents : CLCC, CHU, EPST...

<http://www.unicancer.fr/la-recherche-unicancer/les-groupes-transversaux/groupe-pharmacologie-clinique-oncologique-gpco>





Nantes et Angers, unis et plus forts

La fusion en janvier 2011 des centres René Gauducheau de Nantes et Paul Papin d'Angers a renforcé la dynamique de recherche dans le grand Ouest et a ouvert la porte à des projets novateurs.

Cette fusion est survenue alors que deux projets immobiliers d'envergure se déroulaient : la surface du site nantais venait d'être doublée et le site d'Angers allait être totalement reconstruit. Les deux sites, distants de 80 km seulement, étaient en nette progression. « La fusion augmente fortement la masse critique et place l'ICO à la 3^e place des Centres de lutte contre le cancer en terme de file active après les deux Centres parisiens » précise le Pr François-Régis Bataille, directeur général de l'ICO.

Une recherche de transfert amplifiée

L'ouverture récente d'une nouvelle structure de recherche translationnelle mutualisée entre l'ICO et l'Inserm est au cœur de l'actualité du Centre : 650m² de laboratoire à Nantes pour trouver des modèles alternatifs à l'animal en attendant l'ouverture d'une structure sur le site angevin (1 000 m²). L'objectif est de reconstruire *in vitro* les tumeurs. Ce projet ambitieux est fortement soutenu par la région des Pays de la Loire.

« Nous aurons notamment une hotte à hypoxie qui nous permettra de maintenir la tumeur dans son environnement biochimique », explique Dr François Vallette, directeur de recherche Inserm, équipe 9 de l'UMR-S 892. Le raccourcissement du circuit et la proximité avec les patients facilitera ce maintien et le lien avec les services de soins. « In fine, l'objectif est, avec la tumeur reconstituée, de pouvoir évaluer la réponse à un traitement et de pouvoir réagir pratiquement en temps réel. » Le renforcement des plateformes de génétique moléculaire et de séquençage voulu par les deux derniers Plans cancer sera un soutien de poids à ce projet.

Toujours avec le même objectif d'innovation, l'ICO souhaite se doter de la protonthérapie.

Une recherche clinique renforcée

La fusion a donné naissance à un département unique de recherche clinique améliorant la structuration de la recherche à l'ICO. Il est composé de quatre pôles : promotion –avec la DRCI¹ –, investigation, biométrie et qualité.

En 2013, deux publications majeures ont rendu compte des travaux des médecins du Centre. En janvier, l'étude du Pr Jaafar Bennouna publiée dans le *Lancet Oncology* montre le bénéfice clinique de la poursuite du bevacizumab en association au traitement standard de deuxième ligne chez des patients présentant un cancer colorectal métastatique et progressant après une première ligne contenant du bevacizumab.

En septembre, l'étude coordonnée par le Pr Jean-Yves Douillard, publiée dans le *New England Journal of Medicine* évalue l'impact de biomarqueurs sur efficacité des anti-EGFR dans le cancer colorectal et montre l'augmentation de la survie des patients sans mutation RAS et traités par la combinaison panitumumab-FOLFOX4. ▀

⁽¹⁾ Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation



...> La recherche à l'ICO

160

praticiens, chercheurs, enseignants-chercheurs, et autres personnels dédiés à la recherche

Effectifs des personnels hospitalo-universitaires : **8** PU-PH, **3** PU, **2** MCU-PH

229

essais interventionnels ouverts en 2013

13,5%

de patients inclus dans des essais cliniques en 2012

Publication de R&D UNICANCER sous l'égide du Pr Josy Reiffers, président d'UNICANCER, du Pr François-Régis Bataille, président du Comité Stratégique Recherche

Directeur de la publication : Christian Cailliot, directeur de R&D UNICANCER c-cailliot@unicancer.fr

Coordination : Christophe Jamain, responsable recherche pré-clinique et fondamentale c-jamain@unicancer.fr Agathe Lasne, chargée de communication a-lasne@unicancer.fr

Ont participé à ce numéro : Dr François Denjean, directeur scientifique et des partenariats internationaux f-denjean@unicancer.fr Anne-Laure Martin, directrice de la recherche clinique al-martin@unicancer.fr

Rédaction : Damien Dubois



www.unicancer.fr