

# Re.Med.

HORS SÉRIE  
JANVIER  
2018

# La Recherche Hospitalo Universitaire en Oncologie



# sommaire

**P4** Glossaire

**P5** Éditorial

**P7**  
La recherche  
en partage

**P10**  
Tumeurs **ORL** :  
l'axe franco-italien  
passe par Nancy

**P14**  
**Lutter**  
contre le « mauvais sang »

**P16** Anatomopathologistes,  
qui cherche les trouve !

**P17**  
À la recherche  
de l'ADN tumoral  
circulant...

**P20** Cellule tumorale :  
la diagonale du fou

**P6 ICL/CHRU**  
#Apprendre à s'approprier

**P8-9**  
Cancers du poumon :  
le boost de l'autodéfense

**P11** Urologues, oncologues :  
jamais toi sans moi

**P12-13**  
La force des thérapies associées  
contre les cancers digestifs

**P15** Tumeurs rares :  
leur histoire s'écrit  
aussi à Nancy

**P18-19**  
Nancy : nouvelle terre  
de cultures cellulaires

**P21** Le profiler  
de tumeurs

**P24** Le lecteur  
de contrastes

**P26-27**  
Rayonnement  
et radioactivité

**P30**  
Séquelles radio-induites :  
un traumatisme des cellules saines ?

**P32** Infirmière  
en recherche clinique,  
l'essentielle proximité

**P34** Parcours Sein,  
le PPS label ICL

**P22-23**  
Oncologie chirurgicale,  
c'est déjà demain !

**P25** L'IRM mammaire abrégée  
Médecine nucléaire : performer le performant

**P28** Oncogériatrie :  
oui, cela vaut vraiment la peine !

**P29** L'enfant  
n'est pas un adulte  
en plus petit !

**P31**  
Paramédical,  
une nouvelle catégorie  
de recherche !

**P33**  
Qualité de vie et cancer :  
une plateforme nationale  
« all inclusive » pour la recherche

**P35**  
Les partenaires  
institutionnels  
de la recherche clinique  
lorraine en cancérologie

# Glossaire

## R2CL, RÉSEAU DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE DE LORRAINE

Créé par l'UL, l'ICL, le CHRU de Nancy et constitué de médecins et de scientifiques lorrains, son objectif est de dynamiser la recherche lorraine sur le cancer et de coordonner l'ensemble des équipes de recherche clinique et expérimentale travaillant dans ce domaine.

## CANCER (OU TUMEUR MALIGNE)

C'est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire, non seulement anormalement importante, mais aussi anarchique, s'accompagnant d'infiltration, de destruction et de réorganisation des tissus environnant pour alimenter sa croissance. Tous les organes et tissus peuvent être concernés. L'évolution spontanée se fait par étapes, débutant par une lésion précancéreuse (la DYSPLASIE), parfois possible à dépister, donnant naissance à une cellule devenue cancéreuse du fait de multiples altérations génétiques (le CLONETUMORAL). Ce dernier se multiplie et fait grossir le cancer qui envahit les tissus voisins. Par ailleurs, des cellules tumorales peuvent s'échapper de la tumeur d'origine, via les ganglions et/ou la circulation sanguine, pour coloniser d'autres tissus ou organes et former des métastases (tumeurs secondaires).

## TUMEUR

Du latin tumere (enfler), une tumeur désigne, en médecine, une augmentation de volume d'un tissu, sans précision de cause. Lorsque cette croissance se fait sans être utile à une fonction ni à une structure de l'organisme, on peut parler de NEOPLASIE (ou néoplasme) qui se produit suite à un dérèglement aboutissant à une absence d'inhibition de la croissance cellulaire. Les tumeurs et les néoplasies peuvent être de nature maligne et correspondre alors à un cancer. Elles peuvent aussi être de nature bénigne sans envahir et infiltrer les tissus environnant et sans provoquer de métastase à distance. Cependant, même bénignes, les tumeurs sont très souvent nocives car leur croissance excessive peut comprimer les tissus environnant et conduire à des dysfonctionnements d'organes, voire entraîner leur destruction.

## PHRC, PROGRAMME HOSPITALIER DE RECHERCHE CLINIQUE

Ce programme fait l'objet d'un appel d'offre annuel du Ministère de la santé pour financer des études spécifiques de recherche clinique en France. Elles ont pour objectif d'évaluer la sécurité, la tolérance, la faisabilité et/ou l'efficacité des technologies de santé. La partie cancer du PHRC est gérée par l'INCa.

## RCP, RÉUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE

Ces réunions sont régulièrement organisées, dans le cadre de catégories de maladies spécifiques, pour recueillir les avis de professionnels de santé exerçant dans des spécialités différentes. S'y discutent la situation de chaque patient, des traitements possibles en fonction des études scientifiques en cours, l'analyse des bénéfices et des risques encourus, ainsi que l'intérêt et l'opportunité de proposer aux patients de participer à des études cliniques.

## PLATEFORME DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DES CANCERS

Créées en 2005 par l'INCa, aujourd'hui 28 plateformes en France permettent d'offrir à tous les patients l'ensemble des techniques indispensables à la caractérisation précise du métabolisme et des mutations génétiques des cellules cancéreuses (techniques de biologie et/ou de génétique moléculaires). C'est en grande partie à partir de cette caractérisation que des traitements personnalisés avec des thérapies ciblées peuvent être proposés.

## THÉRAPIES CIBLÉES

Ces nouveaux traitements médicamenteux sont ciblés sur des points de fragilité spécifiques de certains cancers ou sur un dysfonctionnement du système immunitaire des patients. Le développement de cette médecine ciblée et personnalisée est lié à la mise en évidence d'altérations moléculaires et/ou génétiques qui peuvent être particulières à chaque tumeur cancéreuse et qui sont très souvent différentes entre individus pourtant atteints d'un même type de cancer. Ces caractérisations très précises reposent en partie sur les examens réalisés dans les plateformes de génétique moléculaire des cancers.



**Thierry Conroy**  
Directeur général de l'Institut de Cancérologie de Lorraine

**Bernard Dupont**  
Directeur général du CHRU de Nancy

Nous le savons tous, les progrès face aux cancers ne seront possibles que par une meilleure compréhension des mécanismes contrôlant le développement et la progression des cancers et l'élaboration de traitements personnalisés plus efficaces. Ces progrès passent aussi par un décloisonnement et par des efforts de coordination des équipes et organismes impliqués dans la recherche, notamment des professionnels hospitaliers. C'est le choix décisif que le CHRU de Nancy et l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) ont effectué ensemble en 2011 avec la création du Pôle Régional de Cancérologie, puis en 2014 avec la convention constitutive du Centre hospitalo-universitaire rassemblant CHRU, ICL et Université de Lorraine.

Le projet de nos deux établissements dépasse à présent le partage des décisions en RCP, l'échange d'expertise et la mise à disposition réciproque de plateaux techniques. Avec le regroupement prochain des soins oncologiques ambulatoires et des activités de biopathologie, c'est l'esprit même de la prise en charge oncologique en Lorraine qui a été repensée afin d'en optimiser le caractère pluridisciplinaire et pluriprofessionnel.

Dans cette dynamique, faire bénéficier les patients lorrains des innovations thérapeutiques les plus performantes, offrir l'opportunité pour nos praticiens et nos équipes de développer une recherche clinique et translationnelle d'excellence et augmenter notre visibilité dans un environnement national et international hautement compétitif, sont autant de priorités. Les mettre en œuvre nécessitera de mobiliser davantage et de fédérer nos efforts pour accélérer l'émergence de projets de recherche d'excellence et d'un continuum recherche-soins dans tous les parcours patient. C'est l'objectif du Réseau de Recherche en Cancérologie de Lorraine (R2CL) constitué en 2014 et fédérant tous les acteurs impliqués, hospitaliers, universitaires et des unités de recherche INSERM et CNRS.

Un objectif prioritaire est d'augmenter les inclusions en recherche clinique dans nos deux établissements. Une concertation doit être engagée par filière pour permettre d'évaluer les difficultés et les besoins, et mettre en place l'organisation nécessaire. L'optimisation du screening en réunion de concertation pluridisciplinaire est une des options.

Conformément aux plans cancers 2 et 3, l'objectif à atteindre pourrait être d'augmenter de 50 % dans les deux ans le taux d'inclusion dans les essais thérapeutiques pour les patients atteints de tumeurs solides. Participer à un essai renforce la qualité de la prise en charge, fait avancer les connaissances et permet de nouer des liens avec d'autres équipes nationales ou internationales. C'est aussi une source de financements via les inclusions elles-mêmes et/ou la promotion d'une étude (points SIGREPS), ou sa publication (points SIGAPS). Au-delà, les enjeux sont majeurs pour la visibilité de nos établissements, pour remporter les appels d'offre à venir et pour les carrières individuelles de nos praticiens.

Ensemble, nous devons nous donner les moyens de faire émerger l'excellence, présenter plus de projets aux programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) nationaux et inter-régionaux. Ce numéro hors-série de ReMed dédié à la recherche en cancérologie témoigne des efforts entrepris. Nous souhaitons ensemble travailler en cohérence et en complémentarité entre tous les acteurs, favoriser les initiatives, valoriser les succès pour permettre une réussite collective.

**Re.Med.**  
La Recherche Hospitalo Universitaire en Oncologie  
<http://recherche.chru-nancy.fr> | [www.icl-lorraine.fr](http://www.icl-lorraine.fr)

**Directeurs de la publication :** Bernard Dupont, Directeur général, CHRU de Nancy | Thierry Conroy, Directeur général, ICL  
**Responsables éditoriaux :** Véronique Gillon, pharmacien, business manager, partenariats et réseaux, ICL  
Pierre-Yves Marie, vice-président recherche, CHRU de Nancy | Jean-Louis Merlin, Directeur de la Recherche, ICL  
Didier Peiffert, Directeur des Affaires Médicales et des Relations Extérieures, ICL | El Mehdi Siaghy, Directeur de la Recherche et de l'Innovation, CHRU de Nancy  
**Rédaction :** Laurence Verger, Communication recherche, CHRU de Nancy  
**Mise en page :** Communication du CHRU de Nancy - Janvier 2018  
**Crédit photos :** Inserm / Laurence Verger / Fabrice Gillet (ICL)  
**Contact :** l.verger@chru-nancy.fr  
**Impression :** Hélios Service - ICL

# ICL/CHRU

## #Apprendre à s'approprier

**L**eur proximité géographique sur le plateau de Brabois de Nancy, est telle que, pour le public, l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) et le CHRU de Nancy souvent ne font qu'un. Une évidence professionnelle puisque leur mission partagée est le soin. L'un et l'autre engagés dans la prise en charge pluridisciplinaire. D'un point de vue juridique pourtant, ils sont distincts : l'ICL est un établissement de santé privé d'intérêt collectif et le CHRU un établissement public de santé. Côté soins, le travail en commun est effectif depuis longtemps : Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) et utilisation répartie des équipements. Côté recherche, un partenariat s'installe également et depuis 3 ans, une Journée de la recherche en Cancérologie rassemble tous les professionnels des deux établissements et des grands instituts de recherche, sous l'égide du Réseau de Recherche en Cancérologie de Lorraine (R2CL). Petit à petit, les « barrières dans les têtes » disparaissent et une véritable coopération s'installe. Le point avec Jean-Louis Merlin, Directeur de la Recherche de l'ICL et El Mehdi Siaghy, Directeur de la Recherche et de l'Innovation (DRI) du CHRU.



Jean-Louis Merlin  
jl.merlin@nancy.unicancer.fr

El Mehdi Siaghy  
m.siaghy@chru-nancy.fr

**EM. Siaghy :** « Nous sommes dans un cheminement de partenariat et nul doute que la recherche ne doit pas être considérée comme une activité à part.

**J-L. Merlin :** La recherche est au cœur des métiers des deux établissements. Travailler en partenariat équitable, c'est développer du « gagnant/gagnant » et améliorer la visibilité de nos excellences respectives.

### Quelle est votre complémentarité ?

**J-L. Merlin :** Il y a une histoire commune portée par chaque professionnel de l'ICL et du CHRU et les liens existent. Les établissements ont été construits avec une logique de complémentarité clinique pour minimiser les doublons et nous avons des expertises qui se conjuguent. Par exemple, des projets de recherche sur l'ADN tumoral circulant portés par la biopathologie de l'ICL sont travaillés à la fois avec l'oncologie médicale de l'ICL et la pneumologie et l'anatomopathologie du CHRU. C'est naturel et les barrières tombent d'elles-mêmes.

### La collaboration, certes, mais la structuration ?

**EM. Siaghy :** La base de la collaboration, la stratégie, les questions opérationnelles en matière de politique de recherche se

structurent. C'est le stade à franchir pour donner l'impulsion d'un vrai partenariat. Nos structures respectives doivent trouver les mécanismes administratifs adaptés pour le faciliter tout en permettant à chaque établissement de garder son identité.

**J-L. Merlin :** Il ne faut pas nier nos cultures d'établissements et nos façons de travailler parfois différentes. Comme il est écrit dans le Petit Prince « Il faut apprendre à s'approprier ».

**EM. Siaghy :** Par exemple : la recherche clinique de l'ICL est certifiée ISO 9001 depuis 2015, alors que la certification de la recherche du CHRU est en cours. Pourquoi ne pas envisager de travailler ensemble sur ces certifications ? Du côté des personnels de recherche, est-ce qu'un partage d'activité des Attachés de Recherche Clinique ne serait pas envisageable en cas de surcharge ? Ce sont des sujets sur lesquels nous pourrions travailler en symbiose.

**J-L. Merlin :** Il y a aussi la logique médico-économique. Les investissements sont de plus en plus élevés pour rester au niveau et il faut aujourd'hui penser rentabilisation et non plus dotation. Nous avons cependant des réglementations différentes, privées pour l'ICL, publiques pour le CHRU qui doivent être prises en considération. Les solutions existent et il faut savoir saisir les opportunités quand elles se présentent comme l'ouverture prochaine d'un secteur commun de médecine oncologique ambulatoire entre les deux établissements.

### Ce partenariat en recherche clinique est déjà encouragé par les directions des deux établissements ?

**J-L. Merlin :** Clairement. Nous avons toujours intérêt à parler de concert autour d'un projet de recherche structuré. L'ICL de statut privé est un acteur incontournable de recherche publique dans le domaine de la cancérologie.

**EM. Siaghy :** Je te rejoins. Là où nous valorisons l'excellence de nos projets de recherche en cancérologie c'est quand nous nous coordonnons.

**J-L. Merlin :** Il faut clairement afficher notre partenariat et que ce message soit porté par les acteurs de terrain avec le soutien des directions des deux établissements. »

# La recherche en partage

**A**vec opiniâtreté et rigueur, le CHRU et l'ICL portent un projet à long terme, celui de « La coopération en recherche en cancérologie entre les deux établissements ». Faisant fi des obstacles rencontrés, ils construisent ensemble, étape après étape, au bénéfice du patient. Tout récemment, ils ont répondu en partenariat avec l'Université de Lorraine, l'Inserm et le CNRS, à l'appel à projets SIRIC (Site de Recherche Intégrée sur le Cancer) dont l'objectif est de faire reconnaître par l'Institut National du Cancer (INCA) leur volonté de partager questions et objectifs de recherche dans une logique dynamique d'amélioration de la prise en charge des cancers. Retour sur 10 ans de rapprochement avec Véronique Gillon, pharmacien responsable du projet SIRIC et des partenariats et réseaux à l'ICL, et Phi Linh Nguyen-Thi, médecin délégué à la Fédération de Cancérologie (FC) au CHRU.



Véronique Gillon  
v.gillon@nancy.unicancer.fr

Phi Linh Nguyen-Thi  
pl.nguyen-thi@chru-nancy.fr

**V. Gillon :** « À l'ICL la recherche est une mission essentielle et intégrée qui s'appuie sur un comité scientifique interne, les unités de promotion et de data-biostatistique et le Centre de Recherche Clinique,

**PL. Nguyen-Thi :** Au CHRU, la recherche en cancérologie est présente dans tous les services par spécialité d'organe. Multidisciplinaire, elle repose également sur des structures dédiées : Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI), Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI) et Pôle des Structures de Soutien à la Recherche (S2R). La fédération de Cancérologie relie tous les acteurs.

### Quelles sont les étapes de la recherche en cancérologie CHRU/ICL ?

**PL. Nguyen-Thi :** Premiers pas, avant 2010. Nous avons déjà travaillé ensemble pour développer des études en phase précoce.

**V. Gillon :** Puis, en 2011 c'est la création du Pôle Régional de Cancérologie. Nous nous sommes mis d'accord sur des objectifs communs en particulier en Recherche clinique. Pourquoi ? Parce que les deux sites sont complémentaires en termes de compétences. Par exemple, la radiothérapie est à l'ICL et la médecine nucléaire au CHRU : se rapprocher c'était la garantie d'ouvrir sur Nancy

des études permettant aux patients de bénéficier des innovations.

**PL. Nguyen-Thi :** Chaque année plus de vingt protocoles sont portés ensemble grâce aux rencontres des médecins des deux structures lors d'une vingtaine de RCP.

### Nouvelle étape en 2014...

**PL. Nguyen-Thi :** Le modèle d'organisation du Pôle donnant satisfaction, il devient cette année-là un Groupement de Coopération Sanitaire de Moyens qui permet l'élargissement de la coopération. Une plateforme commune d'imagerie est ouverte permettant de mutualiser les moyens, dont une IRM en partie dédiée à la recherche.

**V. Gillon :** 2014 est vraiment l'année où se structurent toutes les assises conceptuelles et juridiques de notre coopération. Pour renforcer les liens avec les laboratoires universitaires, le Réseau de Recherche en Cancérologie de Lorraine (R2CL) est créé. Il permet de transférer les découvertes de la recherche fondamentale au « lit du patient ». Ce réseau comprend 12 services médicaux, 8 équipes de recherche et 20 plateformes technologiques, un bureau et un comité scientifique. Il rassemble tous les acteurs, en particulier les jeunes chercheurs lors d'une Journée d'échange annuelle depuis 4 ans. Un prix est attribué au meilleur projet.

**PL. Nguyen-Thi :** Nous pouvons dès lors parler d'objectifs communs à atteindre et de conception et développement de projets selon le principe du continuum recherche-soin.

### Puis NanCYRIC s'est construit...

**V. Gillon :** C'est un projet ambitieux qui a été présenté en novembre 2017 devant un jury international, une première pour Nancy portée par l'ICL, le CHRU, l'Université de Lorraine, l'Inserm et le CNRS, auxquels s'ajoutent le CHR de Metz-Thionville, l'INRIA et des équipes de recherche strasbourgeoises. C'est un vrai projet « d'ingénierie biomédicale intégrée pour l'optimisation des parcours de soin des patients en oncologie ». Il implique tous les acteurs au sein de 3 programmes de recherche : interaction, rayonnements et tissus, diagnostic moléculaire approfondi et nouveaux biomarqueurs, prévention et traitement des cancers digestifs.

**PL. Nguyen-Thi :** Bien que le projet ne figure pas parmi les huit meilleurs pour l'obtention du label, Nancy fait partie désormais des 16 sites nationaux qui affichent une recherche multidisciplinaire intégrée et entièrement dédiée au patient. C'est une étape irréversible vers une structuration solide de l'ensemble de la recherche en cancérologie portée par le Pôle Régional de Cancérologie. »

# Cancers du poumon : le boost de l'autodéfense

**L**a population de la Lorraine, région qui conserve un des taux de tabagisme les plus élevés en France (source INSERM), est particulièrement concernée par la lutte contre les cancers du poumon. Ils sont la principale cause de mortalité par cancer chez les patients tabagiques, chiffres souvent rappelés par les régulières campagnes antitabac. Les thérapies standards restent la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Cependant, dans cette spécialité oncologique, comme dans d'autres, les nouvelles thérapies basées sur le profil génétique des cellules tumorales ou le statut des cellules du système immunitaire améliorent la survie en termes de qualité et de durée. Les analyses qui conditionnent la prescription de ces nouveaux traitements sont réalisées, dans le cadre d'une organisation régionale lorraine, par la Plateforme de Génétique moléculaire des Cancers, labellisée INCA. Elle réunit depuis une dizaine d'années l'ICL et le CHRU dans la traque ininterrompue aux anomalies génétiques pour les rendre « targetables » c'est-à-dire accessibles à un traitement. **Christelle Clément-Duchêne**, pneumo-cancérologue à l'ICL et **Jean-Michel Vignaud** du laboratoire d'Anatomie et de Cytologie pathologique du CHRU détaillent les espoirs portés par les approches innovantes sur ces cancers répartis en deux grands types : ceux à petites cellules et ceux à non petites cellules.

**C. Clément Duchêne :** la nécessité d'une organisation régionale pour le circuit de l'analyse des tumeurs via la Plateforme de Génétique moléculaire des Cancers. Les équipements aujourd'hui, considérablement améliorés avec les systèmes de séquençage à haut débit, sont capables d'analyser beaucoup de gènes d'une tumeur dans un délai de 6 à 10 jours. Si le patient a une mutation tumorale répertoriée susceptible de répondre à une thérapie dite ciblée, elle lui sera proposée. Dans le cas contraire, il est orienté vers les thérapies classiques.

## Le patient a une mutation de... ?

**J-M. Vignaud :** Ces nouvelles stratégies thérapeutiques, qui s'ajoutent désormais à la chimiothérapie et à la radiothérapie, s'appuient sur les anomalies particulières du gène des cellules tumorales. Tous les patients accueillis en Lorraine bénéficient d'une étude de leur tumeur pour savoir s'ils ont des anomalies répertoriées permettant la prescription de ces nouvelles classes de traitement. D'où

**J-M. Vignaud :** Oui, car ces anomalies génétiques ne concernent que 10 à 12% des tumeurs pour certaines, donc une minorité de patients.

**C. Clément Duchêne :** En gros, l'adénocarcinome représente 45 à 50% des cancers pulmonaires et, dans cette catégorie, seulement 10% seront concernés par une mutation génétique. D'autres anomalies ne concernent que

5% voire 2 à 3% des tumeurs.

**J-M. Vignaud :** De plus, au bout d'un certain temps de traitement ciblé, les cellules tumorales lui « échappent » souvent, à cause de nouvelles anomalies moléculaires, différentes de celles observées initialement. Mais nous disposons de molécules de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> génération qui permettent d'envisager que certaines formes de cancers puissent devenir à terme des maladies chroniques. En même temps, il faut bien comprendre que nous ne connaissons pas toutes les molécules nécessaires pour faire face à toutes les mutations rencontrées. Par exemple, le gène **KRAS** est muté dans environ 1/3 des cas de cancer pulmonaire, mais nous n'avons pas de molécule efficace contre cette mutation malgré des recherches très actives.

## Donc, qu'en est-il pour les autres patients ?

**J-M. Vignaud :** Chimiothérapie, radiothérapie sont les traitements standards et, désormais, depuis peu, l'im-

munothérapie.

**C. Clément Duchêne :** Nous l'utilisons depuis deux ans en pratique quotidienne. L'immunothérapie s'intéresse à tout l'environnement immunitaire du patient pour le stimuler et lutter contre la tumeur.

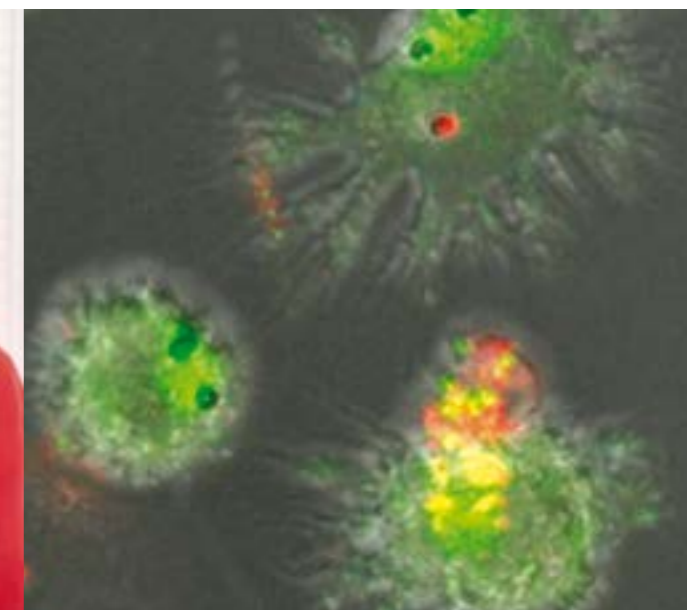
**J-M. Vignaud :** Cette stimulation passe par les Lymphocytes T. En fait, ces cellules qui nous protègent habituellement sont inhibées par les cellules tumorales. Ce que les études ont mis en évidence, c'est le rôle des protéines PDI à la surface des lymphocytes T, essentielles dans les mécanismes de défense. Et du côté des cellules tumorales, des protéines PDL1 appelées « ligand » qui vont les neutraliser. Il faut donc supprimer cette interaction pour que le lymphocyte T garde toutes ses propriétés de tueur de cellules tumorales. Aujourd'hui, nous savons fabriquer ces anticorps qui sont injectés au patient pour stimuler les lymphocytes T et leur redonner de la vigueur.

**C. Clément Duchêne :** Au bout de 4 ou 5 injections



Christelle Clément-Duchêne  
c.clementduchene@nancy.unicancer.fr

Jean-Michel Vignaud  
jm.vignaud@chru-nancy.fr



la tumeur diminue. 1/3 des patients répondent favorablement à ce type de traitement, 1/3 voient leur tumeur stabilisée et il existe cependant 1/3 des patients pour qui le traitement ne fonctionne pas.

**J-M. Vignaud :** L'immunothérapie met en évidence également le fait que tous les patients n'ont pas un système d'autodéfense de même efficacité. D'où l'idée de regarder, grâce à l'anatomopathologie, en amont du traitement, le niveau de production de ligands de la cellule tumorale. S'ils sont abondants l'immunothérapie fonctionne le plus souvent.

**C. Clément Duchêne :** Certains de mes patients sont traités depuis 18 mois, ce qui est remarquable pour un cancer du poumon ! Qui plus est, ce sont des traitements plutôt bien tolérés par rapport aux chimiothérapies classiques. Mais, nous ne savons pas pour l'instant

jusque quand l'immunothérapie est efficace et ce qu'il adviendra si nous l'arrêtons. Dans le cancer du poumon, nous n'avons pas de facteur qui puisse prédire quand arrêter ou pas le traitement sur tel ou tel patient. Des essais cliniques vont commencer pour savoir justement si un traitement intensif sur une durée limitée, un « boost » immunologique, suivi par une

révolution thérapeutique.

## Comment collaborent ICL et CHRU sur ces recherches ?

**J-M. Vignaud :** La mutation attendue sur ce point précisément, concerne l'ouverture du bâtiment de biologie-biopathologie sur le site de Brabois, dans lequel les unités d'anatomopathologie des deux établissements seront

« Il me semble que la capacité d'autodéfense de chaque personne entre en ligne de compte, même si l'immunothérapie est une révolution thérapeutique. »

réunies au sein d'un même laboratoire. La partie génétique moléculaire, actuellement partagée entre ICL (Service de Biopathologie) et CHRU (Service d'anatomopathologie et Laboratoire

injection mensuelle, donne les mêmes résultats que le traitement en continue. Là encore, me semble-t-il, la capacité d'autodéfense de chaque personne entre en ligne de compte, même si l'immunothérapie est une

de génétique), va se fédérer en une structure unique qui gèrera les tumeurs de tous les patients.

**C. Clément Duchêne :** Et l'interaction anatomopathologistes, cliniciens et biologistes sera meilleure, c'est une nécessité.

**J-M. Vignaud :** Elle se traduit déjà d'ailleurs dans la seule RCP de biologie moléculaire actuellement mise en place pour la pathologie thoracique et qui réunit tous les mois l'ensemble des cliniciens du public et du privé de la Lorraine pour discuter des cas complexes.

**C. Clément Duchêne :** Le noyau dur de cette RCP de biologie moléculaire c'est le CHRU, la clinique de Gentilly et le CHR Metz-Thionville. L'ICL rejoint progressivement cette RCP. Reste qu'il faut l'organiser, la financer et mettre également les personnels nécessaires pour qu'elle soit efficace. »

# Tumeurs ORL : l'axe franco-italien passe par Nancy

**L**a première, chirurgien cervico facial, a quitté l'Italie pour échapper au machisme professionnel ambiant. Elle exerce depuis une dizaine d'années à l'ICL où elle dirige le service ORL. La seconde, chirurgien-dentiste spécialisée en chirurgie orale, est responsable du service dentaire au CHRU sur le site de Brabois. Elles travaillent ensemble à la prise en charge des patients atteints de tumeurs ORL, ce qui impose souvent une extraction dentaire avant traitement. Elles s'investissent toutes deux dans la recherche sur les cancers des Voies Aéro Digestives Supérieures (VADS) qui englobent la bouche, le pharynx et le larynx. L'une, Romina Mastronicola, travaille sur les cellules Tumoraes Circulantes (CTC) et l'autre, Julie Guillet, sur les cancers induits par le papillomavirus humain. Explications.



Julie Guillet  
j.guillet@chru-nancy.fr

Romina Mastronicola  
r.mastronicola@nancy.unicancer.fr

**J. Guillet** : « Je travaille sur les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale et de l'oropharynx induits par le papillomavirus humain (HPV), virus connu pour être responsable des cancers du col utérin. Il y a une dizaine d'années, il a été montré que certaines tumeurs des amygdales chez des hommes jeunes, ne fumant ni ne buvant, relevait de cette infection virale. Cela s'expliquerait, entres autres, parce qu'il s'agit de la même muqueuse dans les deux zones : VADS et col de l'utérus. Je mène actuellement une étude baptisée PAPILLOR sur 165 femmes porteuses d'une lésion cancéreuse ou pré-cancéreuse du col de l'utérus. Elles sont recrutées à l'ICL et à la Maternité du CHRU. Nous cherchons à savoir si ces patientes infectées par HPV au niveau génital, le sont également au niveau oral. Si oui, est-ce par le même type de virus (le virus connaît plus de 120 déclinaisons possibles) et, est-ce que leur système immunitaire va les protéger ou pas ? Nous connaissons actuellement assez mal l'histoire naturelle de l'infection par HPV au niveau des VADS... »

## Mener une étude sur des femmes alors que ce sont les hommes qui transmettent le virus ?

**J. Guillet** : Parce que je pose comme hypothèse que les femmes contaminées retransmettent les HPV aux hommes, notamment par les pratiques sexuelles. C'est pourquoi les participantes à PAPILLOR répondent à un questionnaire anonymisé sur le sujet, en espérant qu'elles le remplissent de façon honnête et décomplexée. Des résultats probants devraient se dégager de cette étude inédite en France d'ici 36 mois. En tout cas, cela pose aussi la question du taux de vaccination contre le HPV en France, bien plus faible que dans d'autres pays européens où les garçons aussi sont vaccinés, contrairement à chez nous !

**Romina Mastronicola, ce qui vous intéresse, vous, ce sont les CTC des cancers VADS ?**

**R. Mastronicola** : Les Cellules Tumoraes Circulantes se détachent de la tumeur et circulent dans le sang souvent au moment de la chirurgie. Elles peuvent donner naissance à une métastase ou être détruites par le système immunitaire. La métastase est la naissance du même cancer dans une autre partie du corps, à la différence d'une récurrence qui est le redémarrage du cancer au même endroit.

Ma recherche s'est focalisée sur l'avant, pendant et l'après geste chirurgical sur le carcinome épidermoïde des VADS. Elle entre dans le cadre des études phénotypiques du patient pour trouver des marqueurs prédictifs de métastase. Nous avons mis en évidence des CTC avant même l'acte chirurgical, démontrant ainsi qu'elles dépendent de la biologie moléculaire de la tumeur. Notre but est de pouvoir mettre au point, dans l'avenir, des traitements ciblés par chimiothérapie, administrés en même temps que la chirurgie, afin de détruire les CTC avant même qu'elles ne circulent. Nous n'en sommes qu'au début et les protocoles ne sont pas standardisés. Nous avons également trouvé, pour la première fois, des marqueurs du carcinome épidermoïde des VADS. Cela devrait nous permettre, à terme, d'en améliorer la prise en charge, à condition de monter un essai clinique autour d'une chimiothérapie spécifique créée par les oncologues de l'ICL.

## Comment sont pris en charge ces cancers VADS habituellement ?

**R. Mastronicola** : Cela varie en fonction de la localisation de la tumeur : chirurgie seule, radiothérapie seule, radio-chimio thérapie seule ou les 3 combinés. Ce sont des traitements très lourds qui touchent le visage. C'est pourquoi nous avons mis en place un parcours patient spécifique et accompagnant à l'ICL. »

# Urologues, oncologues : jamais toi sans moi



Pascal Eschwège  
p.eschwege@chru-nancy.fr

Lionel Geoffrois  
l.geoffrois@nancy.unicancer.fr

**P. Eschwège** : « Ce qui est important c'est que le cas du malade est discuté de façon globale dans la RCP ainsi que la possibilité pour lui d'intégrer des protocoles de recherche. Les patients bénéficient aujourd'hui des innovations passées expérimentées par des patients volontaires pour des essais cliniques à leur époque. Pour moi, c'est une ligne directrice humaniste. S'impliquer dans la continuité des soins, au-delà de soi, est aussi une contribution à la multidisciplinarité.

**L. Geoffrois** : La recherche fondamentale a permis de mieux comprendre les mécanismes de développement et de régulation tumorale. Parallèlement, depuis 20 à 30 ans, la recherche clinique s'est structurée et développée. Aujourd'hui, nous considérons que l'oncologie médicale est en pleine mutation. Nous prenons en charge les tumeurs rénales, les tumeurs urothéliales (vessie et haut appareil), les tumeurs de prostate, ces 3 types étant concernés par les innovations, et les tumeurs testiculaires.

## Sur quoi portent les innovations en urologie ?

**P. Eschwège** : Pour le cancer de vessie, les innovations chirurgicales sont surtout portées par les thérapies mini invasives ou par les protocoles de récupération rapide. La mortalité liée à ce cancer, en maladie locale invasive, traité par chirurgie, est la même qu'il y a 30 ans ! Les progrès viendront donc du dépistage, de la prise en charge précoce ou de la révolution médicale en cours.

**L. Geoffrois** : Au cœur de l'innovation, les thérapies ciblées qui inhibent certaines voies de signalisation et de prolifération des cellules tumorales ou de l'environnement tumoral. Cela concerne particulièrement les tumeurs rénales (antiangiogéniques) et les tumeurs de prostate (hormonothérapies de nouvelle génération). Puis, l'immunothérapie afin de restaurer une veille immunitaire, déficiente dans certaines situations tumorales (tumeurs rénales et tumeurs urothéliales)

**P. Eschwège** : La chirurgie a beaucoup progressé du côté de l'épargne du rein (néphrectomie partielle coelio-robot assistée). Faire en sorte de n'enlever que la partie malade donne de bons résultats. La chirurgie n'est pas le seul recours, il y a aussi dans ce contexte, les traitements ablatifs (adiofréquence, cryothérapie) effectués avec des aiguilles qui détruisent la tumeur par

**S**i la gravité des cancers est un fait, l'évolution des thérapies ces dernières décennies et le développement de la pluridisciplinarité ont permis une amélioration très significative de la prise en charge des patients. Que ce soit en chirurgie, en radiothérapie ou en oncologie médicale, les traitements standards ou innovants progressent. En témoignent, urologues et oncologues qui, en relation étroite, s'interrogent en permanence sur la façon d'optimiser les chances de rémission complète des patients, comme l'expliquent Pascal Eschwège, chirurgien urologue au CHRU et Lionel Geoffrois, oncologue médical à l'ICL.

la chaleur ou par le froid. De même, la radiothérapie avec le Cyberknife® est aussi un mode alternatif de prise en charge de ce type de tumeurs.

**L. Geoffrois** : En onco-urologie l'utilisation des thérapies ciblées est particulièrement développée dans le traitement des tumeurs rénales. Certaines comme les anti-angiogéniques et les inhibiteurs de m-TOR sont utilisées en routine. Pas moins de 7 molécules ont actuellement une indication thérapeutique pour ces tumeurs en situation de maladie métastatique. La question de l'utilisation des anti-angiogéniques en traitement adjuvant post-opératoire des tumeurs rénales fait l'objet actuellement de débats scientifiques « passionnés ».

**P. Eschwège** : En cancérologie prostatique, la chirurgie reste d'actualité surtout en combinaison avec la radiothérapie qui a très fortement progressé quantitativement et qualitativement. Les traitements mini-invasifs (cryothérapie, thérapie focale, ...) sont toujours en évaluation. Beaucoup d'avancées ont été réalisées sur les traitements métastatiques de la prostate. Une foison de molécules surgissent dont nous ne savons pas encore très bien dans quel ordre les donner.

**L. Geoffrois** : L'hormonothérapie est utilisée depuis très longtemps dans le cancer de prostate qui est hormonodépendant (sensible à la testostérone). Le problème est lié à l'apparition possible de contingents tumoraux dits « hormonorésistants ». Des molécules, dites de seconde génération, actives dans ces situations, sont utilisées de plus en plus précocement dans la prise en charge de la pathologie prostatique et en combinaison avec d'autres thérapies.

## Et l'immunothérapie ?

**P. Eschwège** : Le cancer évolue dans notre organisme capable de se défendre contre les cellules cancéreuses. Nous en avons tous et notre système immunitaire nous en protège astucieusement.

**L. Geoffrois** : En onco-urologie l'immunothérapie est utilisée en routine dans le traitement des tumeurs rénales métastatiques et pourra l'être, sous peu, dans le traitement des tumeurs urothéliales métastatiques. De nombreux protocoles de recherche s'intéressent à sa place en onco-urologie. »

# La force des thérapies associées contre les cancers digestifs

**D**es techniques chirurgicales qui évoluent, une mortalité opératoire qui régresse, des traitements combinés plus fréquents qui entraînent de nouvelles stratégies thérapeutiques et des parcours de soin plus performants : ces dernières années, la prise en charge des cancers digestifs a avancé dans le monde. Des progrès liés aux nombreuses études cliniques d'envergure portées par des programmes de recherche internationaux auxquels Nancy contribue à un haut niveau en incluant de nombreux patients ou en portant la

coordination de protocoles nationaux ou internationaux. Dans la RCP digestif, ICL et CHRU se sont investis dans l'optimisation des stratégies thérapeutiques. Les cancers digestifs, maladies très complexes et multifactorielles, concernent tout le tube digestif, le pancréas, le foie et les voies biliaires. Le point avec Thierry Conroy, oncologue spécialisé dans les tumeurs digestives à l'ICL dont il assure aussi la direction et Ahmet Ayav, chirurgien dans le service de chirurgie digestive, hépatobiliaire et cancérologique du CHRU, et président de la Fédération de cancérologie du CHRU.

**T. Conroy** : « Les RCP ont débuté localement au Centre, puis avec le CHU en hématologie dès les années 80 et en cancérologie digestive en 1993, bien avant qu'elles ne deviennent une obligation du Plan Cancer en 2005. Je pense que nous avons été parmi les premiers, si ce n'est les premiers en France, à mettre en place, entre ICL et CHRU, des RCP que l'on appelait à l'époque les CCP (Comités de Concertation Pluridisciplinaires).

**A. Ayav** : À Nancy, toutes les RCP dans toutes les spécialités oncologiques sont communes, c'est une originalité de la région. Elles respectent un format d'organisation et des étapes cadrées qui s'appliquent à la totalité des patients atteints d'un cancer digestif. Nous y discutons du traitement et des possibilités d'inclusion dans des protocoles thérapeutiques, une obligation depuis le Plan Cancer 3. Cela nous a permis de nous structurer. Par exemple, un des points forts de la RCP digestif, c'est la relecture la veille de la réunion de l'ensemble des dossiers d'imagerie réalisée au CHRU, ce qui a considérablement amélioré la qualité des soins.

## Dans quels programmes de recherche ICL et CHRU sont-ils impliqués ?

**T. Conroy** : Nous participons, entre autres, au partenariat baptisé PRODIGE, porté par UNICANCER et la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) depuis 2006, en coopération avec le GERCOR (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie). Soit en tant que coordinateurs, soit en tant que centres d'inclusion majeurs, nous avons fait changer ensemble trois ou quatre standards mondiaux en cancérologie digestive. Grâce aux RCP communes, nous avons été le 1<sup>er</sup> centre français en inclusion de patients dans un protocole de la FFCD, qui a prouvé que la radiochimiothérapie était le nouveau standard des grosses tumeurs du rectum, puis au 3<sup>e</sup> rang national pour établir le standard international de chimiothérapie périopératoire du cancer de l'estomac. Nous venons également de terminer PRODIGE 23, qui a vu l'inclusion de près de 500 patients, pour essayer de démontrer qu'une chimiothérapie intensive, avant la radio-chimiothérapie préopératoire et la chirurgie, réduit le risque de métastases. Résultats attendus d'ici 2 à 3 ans. ICL et CHRU font partie du groupe GRECCAR (Groupe de REcherche Chirurgicale sur le CAncer du Rectum), avec pour résultats récents dans la revue médicale internationale The Lancet.

« Ensemble, nous avons fait changer trois ou quatre standards mondiaux en cancérologie digestive. »

**A. Ayav** : Il est clair qu'il n'y a pas de révolution spectaculaire de thérapie « miracle », mais plutôt l'association de plusieurs modalités de traitement, comme, par exemple, la chimiothérapie, la radiothérapie, la radiologie interventionnelle et la chirurgie, ou, voire même, dans certains cas très sélectionnés, la suppression totale de toute chirurgie. Autant de pistes pour essayer de faire mieux dans la prise en charge de tous les cancers digestifs. Notre objectif, c'est la survie des patients sans récurrence. Dans certaines pathologies, nos efforts permettent aussi aux patients de gagner en confort de vie ou, plus exactement, de préserver leur qualité de vie, et c'est essentiel.

pas de révolution spectaculaire de thérapie « miracle », mais plutôt l'association de plusieurs modalités de traitement, comme, par exemple, la chimiothérapie, la radiothérapie, la radiologie interventionnelle et la chirurgie, ou, voire même, dans certains cas très sélectionnés, la suppression totale de toute chirurgie.



Thierry Conroy

Ahmet Ayav  
a.ayav@chru-nancy.fr

## La génétique tumorale est-elle une piste de recherche ?

**T. Conroy** : Il y a en gros 2 types de cancers : ceux qui ont une seule mutation fondatrice (dite driver) sur lesquels la thérapie ciblée va avoir des résultats exceptionnels et durables. Le seul exemple dans les cancers digestifs est celui des tumeurs stromales métastatiques. À l'inverse, la plupart des cellules des cancers digestifs possèdent des milliers de mutations. Plus une tumeur grossit, plus le risque métastatique augmente, plus elle acquiert de mutations. Ainsi, aux 10 à 15 mutations « drivers » d'une tumeur du pancréas ou du côlon, il vient s'ajouter quantité de mutations embarquées ou « passagers ». En ce cas, la thérapie ciblée peut être efficace mais peu de temps car des résistances apparaissent comme, par exemple, pour des cancers du foie. Dans certaines formes de cancers du côlon, l'immunothérapie donne des résultats prometteurs. La question se pose de savoir s'il y a intérêt à l'associer à une chimiothérapie ou une thérapie ciblée.

## Qu'en est-il de la chimio-radiothérapie ?

**T. Conroy** : La chimio-radiothérapie s'est imposée pour certaines tumeurs, soit adossée à d'autres traitements, soit de manière exclusive. Ainsi 70% des patients atteints d'une tumeur anale seront mis en rémission complète et définitive. Dans les 20 dernières années, il a été montré que la chimio-radiothérapie exclusive des cancers de l'œsophage pouvait guérir environ 30% des patients. Avec le protocole de recherche, FOLFOX (PRODIGES), nous voulions améliorer le standard international. Comme nous l'avons seulement égalé, en survie comme en qualité de vie, nous avons pu proposer une nouvelle option de prise en charge faisable en hôpital de jour plutôt qu'en hospitalisation complète. Donc, pour le patient et pour la société, c'est un réel progrès.

## La chirurgie des cancers digestifs reste invalidante ?

**A. Ayav** : En fait cela dépend des cancers. Certains imposent des chirurgies lourdes, par exemple, pour le rectum ou l'anus qui impliquent une ablation complète et donc la pose d'un anus artificiel définitif. Mais aujourd'hui, entre professionnels une partie des discussions sur la stratégie thérapeutique la plus adaptée consiste à s'interroger sur les traitements combinés pour prendre en charge les patients sans perte de chance tout en respectant la continuité digestive. Cette chirurgie conservatrice doit toujours être discutée et proposée pas nos équipes chirurgicales expérimentées sans compromettre le pronostic.

## Qu'en est-il pour le cancer du pancréas ?

**T. Conroy** : C'est un sujet de recherche en pointe à Nancy. Le protocole FOLFIRINOX, que nous avons mis en place et validé, s'est imposé comme le traitement de référence mondial, toujours d'actualité, dans le cancer métastatique du pancréas. Aujourd'hui, il est appliqué comme traitement pré opératoire dans une étude baptisée PANACHE, coordonnée par le CHU de Rouen, et dans une étude que nous coordonnons, PANDAS, études dans lesquelles CHRU/ ICL incluent des patients. Il est possible que certaines formes du cancer du pancréas soient liées à une mutation déjà connue en matière de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire (BRCA). Il existe maintenant des médicaments, les inhibiteurs de PARP, qui détruisent spécifiquement les cellules mutées. Ces médicaments, prescrits en traitement d'entretien depuis 2016, ont fait la preuve d'une amélioration de la survie lors d'une chirurgie de l'ovaire suivie d'une chimiothérapie. C'est aussi un espoir pour certaines formes familiales de cancers du pancréas. »

# Lutter contre le « mauvais sang »



Pierre Feugier  
p.feugier@chru-nancy.fr

Aurore Perrot  
a.perrot@chru-nancy.fr

L'oncohématologie concerne des tumeurs liquides, les leucémies, ainsi que des cancers des ganglions, les lymphomes. La recherche fondamentale s'intéresse à une meilleure caractérisation des cancers de certains globules blancs comme la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC), le myélome et la Maladie de Waldenström. Au CHRU, le service d'hématologie compte une quinzaine de médecins impliqués dans la recherche clinique sur les innovations médicamenteuses contre ces « cancers du sang » (expression populaire, non scientifique). Pierre Feugier, chef du service et Aurore Perrot, qui supervise les essais cliniques dans le myélome multiple (maladie de la moelle osseuse), évoquent les nouvelles stratégies thérapeutiques en oncohématologie.

**P. Feugier :** « Nancy est un centre important d'inclusion de patients dans les études cliniques en oncohématologie. D'abord, parce que nous les proposons à un maximum de patients. Ensuite, parce que nous avons une consultation avancée dans 7 villes de la région permettant d'avoir un recrutement conséquent.

**A. Perrot :** La recherche clinique a permis d'augmenter la survie dans de nombreuses maladies du sang. Par exemple, le myélome est devenu, dans certains cas, une maladie chronique. Un de nos patients en est à son 14<sup>e</sup> traitement différent ! Typiquement, il a eu accès à des médicaments en essais cliniques dont certains n'ont pas été commercialisés, mais lui en a bénéficié pendant quelques temps.

## La combinaison des thérapeutiques est-elle à l'ordre du jour de la recherche ?

**A. Perrot :** Les nouvelles thérapies ciblées agissent sur les tumeurs par des biais différents. Un des axes de recherche est de voir comment les médicaments s'associent entre eux, lesquels sont synergiques, lesquels provoquent des effets indésirables, etc. Les myélomes et les lymphomes sont des maladies générales pour lesquelles la chirurgie n'est pas possible et où la radiothérapie est peu utilisée car il faut généralement traiter le corps entier.

**P. Feugier :** Les thérapies ciblées s'attaquent

plus particulièrement aux mécanismes cellulaires oncogéniques. Aujourd'hui, nous guérissons les trois quarts des patients atteints de la maladie de Hodgkin, un lymphome qui touche essentiellement les ganglions du cou, des aisselles et de l'aîne. Mais, effectivement, en fonction des pathologies nous partons de plus ou moins loin. Nous visons aussi la désescalade thérapeutique pour rendre les thérapies les moins toxiques possibles.

## À quelles études contribue Nancy actuellement ?

**A. Perrot :** FIRST, une étude internationale sur le myélome multiple a étudié le traitement de première ligne des patients les plus âgés ne pouvant avoir une autogreffe. La chimiothérapie orale, traitement de référence, a été comparée avec un nouveau traitement associé à une meilleure survie globale. L'Autorisation de Mise sur le Marché en 1<sup>re</sup> ligne de ce nouveau traitement a été accordée et nous pouvons désormais le prescrire car les procédures de négociation pour le remboursement en France sont enfin closes.

**P. Feugier :** RELEVANCE, une étude où Nancy est le plus gros centre français en inclusions vise à savoir si la chimiothérapie peut être remplacée par des traitements immunologiques en 1<sup>re</sup> ligne. Je suis également un des coordonnateurs d'une étude nationale sur la LLC visant à améliorer les résultats grâce aux thérapies ciblées et

en diminuant les doses de chimiothérapie classique. Nous voulons que les thérapies immunologiques puissent permettre de diminuer le nombre de séances de chimiothérapie avec, au moins, le même résultat, voire un meilleur.

## Pour l'avenir sur quoi êtes-vous le plus optimiste ?

**P. Feugier :** Il y a tout ce qui concerne l'amélioration de la qualité de vie des patients en réduisant les séjours à l'hôpital par l'ambulatorio et par le traitement à domicile.

**A. Perrot :** Depuis plus d'un an, autour de Nancy, l'administration d'un traitement majeur contre le myélome par un infirmier à domicile évite aux patients deux déplacements hebdomadaires à l'hôpital. Nous voulons le développer en Lorraine en travaillant avec les différentes structures d'hospitalisation à domicile de la région.

## Pas possible d'envisager du dépistage ?

**A. Perrot :** Cela n'a pas lieu d'être au jour d'aujourd'hui pour des maladies se présentant plutôt avec une évolution chronique. La question qui se poserait c'est : que ferait-on des résultats ? Une chimiothérapie préventive à quelqu'un qui se sent bien, sans être sûr d'éviter une rechute ? Ce n'est pas envisageable à l'heure actuelle. Mais les choses changeront peut-être à l'avenir grâce à la recherche. »

# Tumeurs rares : leur histoire s'écrit aussi à Nancy

Les tumeurs rares constituent un domaine particulièrement multidisciplinaire en oncologie avec la RCP en point stratégique où se croisent les expertises. Nancy a été pionnière dans cette organisation autour des sarcomes des tissus mous et des os participant très activement à la structuration des 3 réseaux nationaux de référence : NetSarc (tissus mous), ResOs (os) et RRePS (anatomopathologie). Ils sont relayés par des centres coordonnateurs (Paris, Bordeaux et Lyon) puis par des centres experts dont Nancy. La RCP lorraine, adossée au réseau Oncolor, est également interrégionale incluant Besançon, Dijon, Strasbourg. Elle est coordonnée par Maria Rios, oncologue à l'ICL et François Sirveaux, orthopédiste traumatologue au Centre chirurgical Emile Gallé du CHRU. Membres du Groupe Sarcome Français, ils encouragent l'accès des patients aux essais cliniques lors des RCP consacrés aux cancers rares.



François Sirveaux  
f.sirveaux@chru-nancy.fr

Maria Rios  
m.rios@nancy.unicancer.fr

**M. Rios :** « La RCP est le maillon essentiel pour être un centre expert. Nous devons remplir toute une série de missions dont celle de contribuer aux programmes de recherche. Nous rendons des comptes sur notre activité pour garder le label INCa.

**F. Sirveaux :** Comme centre de référence des tumeurs des tissus mous et des os, nous collectons les données des patients que nous traitons, les enregistrons dans les bases nationales diagnostique, médicale et chirurgicale qui nous permettent d'être associés aux recherches en cours.

**M. Rios :** Notre volonté commune c'est que les malades soient intégrés dans ces réseaux d'experts le plus précocement possible, pour que la discussion des cas soit la plus anticipée possible, même avant la confirmation diagnostique. Ce qui permet de les orienter au mieux vers les traitements standards ou la recherche clinique.

## Quelles sont les recherches sur le versant médical ?

**M. Rios :** La particularité de ces sarcomes, c'est leur propension à donner, une fois sur deux, des évolutions métastatiques. Depuis plus de 20 ans, les chimiothérapies classiques restent encore le traitement de référence auquel sont comparées de nouvelles thérapies. L'espoir, c'est le développement des thérapies ciblées qui agissent, par exemple, sur une enzyme ou une anomalie génétique spécifique. Il y a déjà des progrès en diagnostique et thérapeutique. Par exemple, pour les tumeurs graisseuses, la biologie moléculaire permet de différencier une lésion bénigne, d'une lésion maligne.

## Et sur le versant chirurgical ?

**F. Sirveaux :** Elles concernent les techniques. Actuellement, dans le cadre d'un PHRC national baptisé MARGIC, nous imprimons en 3D, à partir de l'imagerie, la tumeur et l'os du patient pour

réaliser un guide sur mesure qui, fixé comme un patron en couture, permet une intervention et une reconstruction très précises. C'est une technique innovante qui n'est pas encore pratiquée en routine parce qu'elle doit être évaluée médicalement et économiquement. Il y a aussi les questions autour des traitements post chirurgie. Nous avons participé à une étude pour savoir s'il fallait, ou pas, faire de la radiothérapie pour les cas les plus favorables où la chirurgie était complète. L'inclusion est terminée et nous sommes en phase de suivi pour observer les taux de récidence à 4 ou 5 ans. Enfin, nous avons un protocole, mené par l'équipe de l'imagerie Guilloz du CHRU, sur l'intérêt du scanner dans la surveillance des prothèses avec suppression des artefacts métalliques.

## La recherche est constante ?

**F. Sirveaux :** Le constat clinique d'une tumeur rare est suivi de l'analyse biologique qui affine le diagnostic. À partir de là des groupes de tumeurs rares ont été constitués, en s'appuyant sur des marqueurs, qui permettent de développer des thérapies ciblées et d'anticiper encore plus le diagnostic. C'est ce qui déclenche la recherche de nouveaux marqueurs pour référencer un nouveau groupe pour lequel de nouvelles thérapies ciblées vont être mises au point qui seront étudiées pour voir leur incidence, etc. C'est la recherche perpétuelle.

**M. Rios :** Une étude observationnelle est en place pour compiler tous les cas de cancers des os et des tissus mous afin d'étudier nos pratiques et l'évolution de ces maladies. Nous les connaissons mieux et leur approche thérapeutique a déjà changé. Cela nous permettra de définir et d'actualiser des règles de bonnes pratiques pour l'avenir. Nous sommes en train d'écrire l'histoire de ces pathologies. »



# Anatomopathologistes, qui cherche les trouve !

**D**iagnostiquer des cancers rares après observation, analyse des tissus et détermination de biologie moléculaire : c'est la mission des « anapaths ». Tant que ces experts n'ont pas écrit et signé sur leur compte rendu « Il s'agit d'un cancer de tel type », aucun traitement ne peut démarrer. Dans la mobilisation autour de la prise en charge de ces tumeurs potentiellement agressives leur responsabilité est grande et leur rôle incontournable. Normal alors, que Béatrice Marie du CHRU et Agnès Leroux de l'ICL participent aux RCP auprès des différents spécialistes des tumeurs des tissus mous et des os. Capables de classer une tumeur à partir d'un échantillon, ces professionnelles, trop méconnues, attendent, avec impatience, l'ouverture au sein du futur bâtiment de Biologie-Biopathologie, d'un département de biopathologie commun aux deux établissements, prévu sur le site Brabois en 2019. Rencontre.



Béatrice Marie  
b.marie@chru-nancy.fr

Agnès Leroux  
a.leroux@nancy.unicancer.fr

**B. Marie** : « Pour l'INCa les cancers rares ont une incidence inférieure à 6 pour 100 000 cas en Europe. Les sarcomes des tissus mous et des os en font partie, auxquels s'ajoutent les cancers qui demandent une prise en charge spécifique et pluridisciplinaire de par leur siège, leur nature, les terrains particuliers, etc. Aux côtés des radiologues, chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes, nous sommes au cœur de la chaîne diagnostique.

**A. Leroux** : Pour croiser et actualiser nos connaissances, nous faisons partie de réseaux nationaux et régionaux de pathologistes. Nous nous appuyons sur des classifications internationales puis nous renseignons les bases de données des réseaux nationaux regroupant l'ensemble des données tumorales et cliniques. Je suis référente nationale et régionale pour les sarcomes des tissus mous (RRePS) et Béatrice pour les tumeurs osseuses (ReSOS). Nous participons mensuellement à des réunions rassemblant les pathologistes référents français pour l'interprétation des cas difficiles.

## Les progrès de la technologie ont-ils modifié votre spécialité ?

**A. Leroux** : Toutes les techniques complémentaires, que ce soit de l'immunohistochimie (identification et localisation de marqueurs cellulaires) ou de ce qui peut être fait en biologie moléculaire (recherche de mutations, de transcrits, de cibles thérapeutiques), bref, tout ce qui permet d'affiner le diagnostic et de proposer des traitements sur mesure a bouleversé nos pratiques.

**B. Marie** : Mais, tout commence au microscope à partir des échantillons transmis. Si leur taille a considérablement diminué, paradoxalement, nous n'en n'avons jamais autant tiré de données. Ces échantillons sont précieux et leur gestion délicate. Cela demande du savoir-faire : il faut être clair sur ce que l'on cherche pour ne pas gaspiller le matériel et programmer les techniques adaptées pour aboutir au bon diagnostic.

## Tous ces prélèvements sont conservés ?

**A. Leroux** : Exactement, au sein des tumorothèques et des banques biologiques auxquelles nos structures sont adossées. Nous y classons ces échantillons pour les exploiter nous-mêmes ou les céder à des équipes de recherche en cas d'études particulières. C'est une obligation dans un centre référent comme Nancy.

**B. Marie** : Tous les échantillons fixés et/ou congelés sont archivés pendant de nombreuses années. Rien n'est détruit, tout est à la disposition des patients et de la recherche. Nous pouvons même à partir de ces prélèvements évaluer un biomarqueur émergent et proposer une thérapeutique plus adaptée.

**A. Leroux** : C'est ce qui fait la force des réseaux. Si un « référent sarcome » a une idée de recherche, il lance un appel aux membres du groupe qui lui transmettront l'ensemble de leurs données et le matériel utile pour mener à bien cette recherche.

**B. Marie** : C'est ce que nous faisons actuellement avec ReSOS en menant, dans le cadre d'une thèse, une étude multicentrique faisant appel aux différents centres référents et portant sur les tumeurs osseuses à cellules géantes. Elles bénéficient désormais d'un traitement spécifique, cependant encore mal codifié. L'étude morphologique, immunohistochimique et en biologie moléculaire sur les prélèvements pré et post-traitement permettra de mieux préciser les modalités de prise en charge.

## L'avenir de votre spécialité à Nancy c'est quoi ?

**A. Leroux** : Nous espérons des moyens numériques pour faciliter nos échanges par les nouvelles technologies telles que la visioconférence par exemple. Ce serait un gain de temps et d'argent.

**B. Marie** : Cela implique des adaptations techniques comme la numérisation des lames. À Nancy, nous n'avons pas de scanner permettant de le faire. Nous sommes une des seules villes dans ce cas en France... »

# À la recherche de l'ADN tumoral circulant...

Il y a maintenant une dizaine d'années que la plateforme de génétique moléculaire INCa de Nancy, située à la fois à l'ICL et au CHRU, permet aux patients de Lorraine de bénéficier d'une analyse de l'ADN de leur tumeur pour optimiser un choix thérapeutique et moduler leur traitement. S'y développent également des recherches translationnelles pour améliorer la prise en charge et anticiper les diagnostics. L'ICL y a développé son activité de séquençage à haut débit qui devrait être accréditée par le COFRAC. Une fierté légitime pour Jean-Louis Merlin et Alexandre Harlé, respectivement responsable de, et biologiste à, l'Unité de biologie des tumeurs du Service de biopathologie de l'ICL. Le sujet privilégié de leurs études est la traque de l'ADN tumoral circulant par des biopsies liquides.



Jean-Louis Merlin  
j.l.merlin@nancy.unicancer.fr

Alexandre Harlé  
a.harle@nancy.unicancer.fr

**A. Harlé** : « Quand la tumeur se développe, elle « largue » une partie de son matériel génétique, donc son ADN, dans différents fluides, dont le sang en particulier. À partir d'une prise de sang, nous savons récupérer ces petits fragments d'ADN tumoraux pour les analyser et éviter ainsi la biopsie d'une tumeur. Aujourd'hui, nous sommes promoteur d'essais cliniques baptisés destinés à montrer l'intérêt de l'ADN tumoral circulant dans la théranostique (fusion de thérapeutique et diagnostic) qui est le guidage thérapeutique par diagnostic moléculaire. En clair, la prescription d'un médicament répondant au type moléculaire de la tumeur. Ces essais en « vie réelle » (ColoBEAM dans le cancer colorectal métastatique, CICLADDES dans le cancer du sein métastatique) concernent le Grand Est, la Bourgogne et la Franche Comté et incluront 278 et 146 patients.

## Le suivi des patients est aussi un axe prioritaire de vos recherches ?

**A. Harlé** : En particulier pour le cancer du pancréas. Nous portons l'étude TransPANDAS qui va inclure près de 90 patients, pour observer l'évolution de la maladie en suivant différents marqueurs circulants, récupérés dans le sang. Nous démarrons aussi l'essai OPTIMEL qui concerne le mélanome métastatique traité par thérapie ciblée orale. Les inclusions ont débuté en novembre, elles concerneront 35 patients sur 3 centres. L'idée est de comparer les différentes façons de suivre la maladie et d'optimiser la prise du traitement en évitant les toxicités pour avoir une meilleure réponse.

**J-L. Merlin** : L'intérêt de l'analyse d'ADN tumoral circulant dans le sang, c'est qu'elle va détecter les changements d'anomalies génétiques tumorales plus précocement que par l'imagerie médicale standard, comme actuellement. Donc, de pointer plus vite les risques d'échappement au traitement pour gagner quelques mois et de proposer au médecin d'en changer

sur les bases de cette analyse. C'est l'intérêt de ce concept de « biopsie liquide » : un acte moins intrusif qu'une biopsie qui peut se répéter plus facilement. La pharmacologie du CHRU va aussi se greffer sur OPTIMEL pour suivre la quantité de médicament dans le sang du patient et voir s'il y a une corrélation entre cette dose et les réactions au traitement. L'étude inclut 35 personnes en Lorraine ce qui en fera la plus grosse série de la littérature avec autant de mesures répétées et de suivis pharmacologique et génétique.

## Autres recherches ?

**A. Harlé** : Nous avons décroché, avec l'Institut Elie Cartan de Lorraine et le CHU de Strasbourg, un appel à projet ITMO et nous ambitionnons de créer un algorithme capable de prévoir l'échec d'un traitement et, donc, la récurrence d'une tumeur sur la base d'un prélèvement sanguin. Il y a aussi un projet baptisé CAPT HPV consistant à évaluer l'intérêt de biopsies liquides dans les cancers viraux induits (cancers ORL, du col de l'utérus,...) non seulement pour leur suivi mais aussi, à plus long terme, pour en faire un élément diagnostique.

**J-L. Merlin** : Il s'agit de pousser plus loin nos recherches pour nous orienter vers le dépistage. Pour les cancers du col de l'utérus, la prise de sang remplacerait le frottis. Si nous aboutissons, cela nous permettra de proposer ce test à tous les patients en France, mais aussi aux membres du réseau collaboratif COFAC COL dont nous faisons partie. Lancé fin 2013, il est en cours de développement au Sénégal, au Gabon, en Côte d'Ivoire, à Madagascar et au Cameroun. Des pays où, les prélèvements par frottis n'étant pas forcément faciles pour des raisons culturelles, la prise de sang ferait tomber pas mal d'obstacles et permettrait, dans un but de santé publique, de donner accès au diagnostic du cancer du col à une population plus large. »

# Nancy : nouvelle terre de cultures cellulaires

**E**n janvier 2018, l'unité de recherche universitaire lorraine IMoPA\*\* va s'enrichir de l'équipe, « Ingénierie cellulaire - Immunothérapie cellulaire et approches translationnelles », nouvelle « Equipe 6 ». Elle sera co-dirigée par Danièle Bensoussan, responsable de l'UTCT (Unité de Thérapie Cellulaire banque de Tissu et banque de sang placentaire) de Nancy et Marie-Thérèse Rubio, chef de l'unité greffe du service d'hématologie du CHRU et toute récente présidente du Conseil scientifique de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). L'ingénierie cellulaire concerne les techniques de production de populations cellulaires sélectionnées pour leurs propriétés thérapeutiques, et nécessite, en amont, de comprendre leurs comportements, *in vitro* et dans des modèles animaux, sur des pathologies ciblées. Explications.

**D. Bensoussan** : « Depuis quelques années, on ne parle plus de « greffe de moelle osseuse », mais de « greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques » que l'on prélève, par exemple, dans le sang de cordon ombilical ou le sang périphérique. Pour cette dernière source, il s'agit des cellules de la moelle osseuse, que l'on « force » à sortir dans le sang périphérique grâce à un facteur de croissance utilisé depuis une trentaine d'années. Il permet de cliver les liaisons qui retiennent les Cellules Souches Hématopoïétiques dans la moelle osseuse qui passent ainsi dans le sang appelé « sang périphérique mobilisé ». Aujourd'hui, ce recueil est quasiment systématique chez le patient adulte pour lequel une autogreffe est envisagée ou chez son donneur de cellules souches dans le cas d'une allogreffe. Chez l'enfant, les greffes de moelle osseuse sont souvent pratiquées car le greffon nécessaire est moins volumineux et moins riche en quantité globale de cellules.

**M-T. Rubio** : Précisons que le sang périphérique est beaucoup plus riche en lymphocytes T que la moelle osseuse. Une fois injectés par voie intraveineuse, ceux présents dans le greffon de cellules souches du donneur vont vouloir détruire les cellules du receveur, les considérant comme étrangères, même si le receveur est compatible. C'est ce que l'on appelle « La réaction du greffon contre l'hôte » (GVH) qui est l'un des principaux facteurs limitants de la greffe. C'est pourquoi, « la greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques » ne peut être proposée qu'à des personnes en bon état général. Les immunosuppresseurs prescrits pour limiter cette GVH, vont affaiblir encore le système immunitaire, pouvant alors favoriser la survenue d'infections virales potentiellement graves. Ce type de greffe est pratiqué parce que les cellules immunitaires du greffon, en particulier ses lymphocytes T, vont également s'attaquer aux cellules cancéreuses du receveur. C'est ce que l'on appelle « L'effet greffe contre leucémie » (GVL) qui reste, pour l'instant, l'approche d'immunothérapie cellulaire la plus efficace dans les maladies hématologiques malignes. De plus, les lymphocytes T du greffon sont indispensables pour que le patient puisse se défendre contre les infections virales.

logiques malignes. De plus, les lymphocytes T du greffon sont indispensables pour que le patient puisse se défendre contre les infections virales.

## L'UTCT est déjà productrice de lymphocytes T ?

**D. Bensoussan** : Effectivement, nous avons développé à Nancy la possibilité de produire des lymphocytes T anti-viraux qui s'attaquent à l'adénovirus (ADV), un virus qui peut mettre en danger la vie du patient immunodéprimé, en particulier les enfants, après la greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques. C'est en se multipliant que ces lymphocytes T anti-ADV, injectés au patient, deviennent efficaces. Notre unité est la seule en France à avoir l'autorisation de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) d'en produire pour tous les centres cliniques français.

À côté de cela, nous venons d'être intégrés dans un projet européen, TRACE (H20-20) aux côtés de cinq autres pays européens. Nancy sera le seul centre producteur français de lymphocytes T anti-ADV, anti-Cytomégalovirus (CMV) et anti-Epstein-Barr Virus (EBV). L'inclusion du premier patient est prévue à l'automne 2018. Ce sera un essai de phase 3, c'est-à-dire visant à prouver l'efficacité de ce médicament et l'utilité de cette stratégie.

Nous travaillons aussi sur un autre type de cellules souches : les Cellules Souches Mésenchymateuses (CSM), issues également de la moelle osseuse, qui ont notamment la propriété de moduler le système immunitaire. En collaboration avec Sébastien Gibot, réanimateur du CHRU, nous travaillons sur un protocole, qui va être déposé à l'ANSM, pour les utiliser chez des patients atteints de choc septique. Mais nous envisageons également de les utiliser dans l'avenir pour traiter la GVH.

## L'immunomodulation de la GVH par ces cellules est un autre grand axe de recherche ?

**M-T. Rubio** : Il s'agit de répondre à une question : quel type

« Nous avons développé à Nancy la possibilité de produire des lymphocytes T anti-viraux »



Marie-Thérèse Rubio  
m.rubio@chru-nancy.fr

Danièle Bensoussan  
d.bensoussan@chru-nancy.fr

de cellule pourrait nous aider à faire que la greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques prenne ou garde son effet anti-tumoral, mais sans générer de GVH sévère ? L'Équipe 6 travaille actuellement sur un type de CSM, présentes dans le cordon ombilical, appelées « CSM de Gelée de Wharton » qui nous paraissent encore plus intéressantes que celles de la moelle osseuse et que nous aimerions amener en recherche clinique.

Nous étudions également les lymphocytes NKT invariants, présents dans le greffon de Cellules Souches Hématopoïétiques qui sont des modulateurs du système immunitaire :

ils peuvent inhiber la GVH tout en paralysant les cellules leucémiques. Nous avons déjà publié que leur présence et leur fonctionnalité accrues dans le greffon étaient associées à un moindre risque de GVH. Actuellement, nous sommes dans l'attente de financements pour les produire et les utiliser en clinique.

Autre piste de recherche, les cellules myéloïdes suppressives qui ont été décrites dans les tumeurs et peuvent être retrouvées dans le sang périphérique. Nos travaux ont montré qu'elles bloquaient complètement la GVH dans des modèles expérimentaux. Nous voudrions aussi les produire et les amplifier pour aboutir à de nouvelles thérapies cellulaires.

## D'où l'idée d'une plateforme de production de médicaments de thérapie innovante à Nancy ?

**D. Bensoussan** : Tous ces projets de thérapie cellulaire relèvent maintenant du statut de médicaments de thérapie innovante pour lesquels l'UTCT est autorisée jusqu'en juin 2018 dans le cadre d'utilisations ponctuelles. Cela veut dire que nous pouvons les produire pour un patient donné, suivi par un médecin donné mais pas dans le but de les commercialiser. Depuis plusieurs années, nous travaillons à promouvoir une

Plateforme de production de Médicaments de Thérapie Innovante (Plateforme MTI) pour une utilisation expérimentale dans le cadre d'essais cliniques. C'est un projet très coûteux qui devra répondre à des normes très strictes de production pharmaceutique et donc être installé dans des locaux hyper conformes. Il faut assurément qu'il soit porté à l'échelle de la Région Grand Est : l'Agence Régionale de Santé et tous les

« L'Équipe 6 travaille actuellement sur un type de CSM, présentes dans le cordon ombilical, appelées CSM de Gelée de Wharton »

partenaires scientifiques et institutionnels du territoire nous ont assuré de leur soutien et nous allons répondre à un appel à projet dans ce sens. Mais déjà, nous allons implanter, dans les

locaux de l'UTCT, un isolateur dédié à la thérapie cellulaire pour cultiver des cellules souches mésenchymateuses et peut être, dans l'avenir, d'autres types cellulaires.

## Et en clinique l'avenir de la recherche dans la thérapie cellulaire c'est quoi ?

**M-T. Rubio** : Sans hésitation, la modification du lymphocyte T pour le forcer à aller tuer la cellule tumorale. Ce sont les « CART cells », une immunothérapie anti-tumorale innovante sur laquelle les américains et les chinois ont déjà beaucoup avancé. Comme cette technique implique de la manipulation génétique, toutes les autorisations n'ont pas été données en France pour des questions éthiques. Mais, normalement, si tout se passe bien, j'espère que nous pourrions ouvrir les premiers essais thérapeutiques à Nancy en 2018 afin de contribuer à ouvrir un nouveau chapitre de la thérapie cellulaire anti-tumorale. »

\*\*IMoPA : Ingénierie Moléculaire et Physiopathologie Articulaire UMR 7365 CNRS - Université de Lorraine

# Cellule tumorale : la diagonale du fou



Julien Broséus  
j.brosesus@chru-nancy.fr

Rémi Houlgatte  
remi.houlgatte@inserm.fr

les niveaux avec une expertise et des technologies sophistiquées. À Nancy, Rémi Houlgatte, directeur de recherche à l'Inserm U954 et Julien Broséus, biologiste dans le service d'Hématologie Biologique au CHRU, sont à la croisée de la génomique et de la bioinformatique. Ils mettent leur science au service de l'exploration de la cellule tumorale lymphomateuse pour découvrir son talon d'Achille et aider au développement de thérapies ciblées.

**J. Broséus** : « Notre travail est d'identifier les cibles thérapeutiques potentielles dans les cellules cancéreuses pour concevoir et utiliser des traitements ciblés qui viseraient à les détruire. Autrement dit, nous modélisons le comportement tumoral pour identifier ses points faibles. Nous appliquons nos méthodes à l'étude des lymphomes B, cancers issus de la transformation tumorale des lymphocytes B.

**R. Houlgatte** : La tumeur pour se développer a une première étape à franchir : faire sauter le verrou des réparations de l'ADN. C'est le clone initial. Ensuite elle trouve un signal, en général une hormone, pour se diviser. C'est le point de départ pour que chaque cellule tumorale s'exprime comme elle veut. Certaines plus puissantes pourront former d'autres clones - environ 3 ou 6 différents - qui auront eux-mêmes leur propre identité et ne répondront pas forcément de la même manière en cas de traitement. Nous étudions l'ADN de nombreuses cellules d'une tumeur pour dire que tel type cellulaire a eu telle mutation. Ensuite, des marqueurs vont nous permettre de les suivre pendant un traitement et voir leurs réactions. Grâce aux séquenceurs à haut débit, les mesures de cellules tumo-

rales sont multiples et simultanées et, aujourd'hui, nous contribuons à la guérison de nombreux cancers.

## Pourquoi vous intéressez-vous au Syndrome de Richter ?

**J. Broséus** : Un de nos principaux sujets de recherche porte sur les Lymphomes B-Diffus à Grandes Cellules (LBDGC). Or le syndrome de Richter correspond à la transformation en un LBDGC très agressif, d'une pathologie fréquente, la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC), pour laquelle l'équipe de Pierre Feugier au CHRU propose un haut niveau d'expertise. Même si sur le plan histologique, les cellules du Syndrome de Richter présentent le même aspect que les autres types de LBDGC, le Syndrome de Richter est beaucoup plus chimio-résistant. Ce qui signifie qu'il présente un profil génomique spécifique. À nous donc de reconstituer le puzzle entre l'ADN, l'ARN et les protéines dans la cellule tumorale pour proposer des cibles thérapeutiques à envisager. Plusieurs projets sont menés avec le soutien du groupe FILO (French Innovative Leukemia Organisation), un groupe national spécialisé dans la lutte contre la LLC.

**R. Houlgatte** : Les travaux que nous menons s'appuient sur la reconstitution des réseaux de régulation cellulaire. Nous disposons des données de l'ensemble des transcrits existant dans une cellule ayant muté, ainsi que ceux de la même cellule normale. Nous pouvons ainsi faire une étude intégrative, c'est-à-dire croiser toutes les données de ces deux sources.

## Y a-t-il des collaborations possibles avec l'ICL ?

**J. Broséus** : L'examen de référence pour le diagnostic de lymphome reste la biopsie ganglionnaire, souvent réalisée chez des patients âgés et fragiles. Il existe peu d'éléments prédictifs de la transformation d'une LLC en Syndrome de Richter. Donc, surveiller les malades est un véritable enjeu et pouvoir le faire par le biais de l'ADN tumoral circulant serait un progrès. L'ICL a une expertise dans le domaine de la « biopsie liquide ». Nous souhaiterions mener conjointement une étude pilote qui permettrait de dire si l'évolution tumorale peut être surveillée via une simple prise de sang. »

# Le profileur de tumeurs



Guillaume Gauchotte, g.gauchotte@chru-nancy.fr

**G**uillaume Gauchotte, ce spécialiste des tumeurs cérébrales coordonne RENOCLIP (REseau de Neuro-Oncologie CLInico-Pathologique), pour l'inter-région Grand-Est et Bourgogne Franche-Comté, qui assure la deuxième lecture de toutes les tumeurs rares ou difficiles. En 2016, l'OMS a publié une nouvelle classification des tumeurs cérébrales tenant compte à la fois de leur aspect au microscope et de marqueurs moléculaires. Ce diagnostic dit « intégré » a pour objet de les classer de façon plus précise pour proposer aux patients des traitements adaptés au statut histo-moléculaire de leur tumeur, mais également pour accroître la performance des équipes de recherche dans la découverte d'informations scientifiques. Guillaume Gauchotte s'intéresse aux protéines de la cellule et en particulier à MCM6, un marqueur de prolifération, et HuR, une protéine de liaison à l'ARN. Ces protéines sont encore peu utilisées alors qu'elles ont un intérêt pronostique important. Détails avec cet anatomopathologiste du CHRU trentenaire nancien « pur jus ».

« Les réactualisations des classements des tumeurs par l'OMS résultent du travail de recherche des pathologistes et des biologistes, à partir notamment d'analyses moléculaires de séquençage à haut débit rendues possible grâce aux cohortes de patients et aux échantillons tissulaires. Ainsi, la classification des gliomes (tumeurs infiltrant le tissu cérébral) en 3 groupes pronostiques et thérapeutiques, permet de mieux prédire la gravité de la maladie et la façon de la prendre en charge. Ces classements des cancers doivent être précis, par type microscopique et par type moléculaire, pour travailler sur des groupes homogènes, ce qui n'était pas le cas pour les gliomes jusqu'en 2016.

## Quelle recherche menez-vous sur les gliomes ?

Avec l'équipe du CHRU et l'Unité INSERM U-954 notamment, je travaille sur la protéine MCM6 et nous portons une étude multicentrique, à partir d'une cohorte nationale, POLA, sur un type précis et rare de gliome, l'oligodendrogliome anaplasique avec codélétion 1p/19q. Nous évaluons ce marqueur MCM6 pour voir s'il permet de prédire plus finement l'évolution de la maladie chez les patients. Nos travaux montrent aussi l'importance de la justesse du diagnostic pour toutes les tumeurs rares et, de fait, ce sont des échantillons que nous n'avons pas forcément l'habitude de voir au quotidien, d'où la légitimité des réseaux nationaux pour leur relecture.

## D'autres tumeurs cérébrales font-elles l'objet de recherche en Lorraine ?

Les méningiomes. Ils naissent dans l'enveloppe qui se trouve à la surface du cerveau pour l'isoler de la boîte crânienne. C'est la tumeur la plus fréquente au niveau cérébral et, dans la plupart des cas, bénigne. Si elle peut être enlevée en totalité par la chirurgie, le pronostic est très bon. Pourtant, certains méningiomes récidivent, et, même s'ils ont l'air bénin au microscope,

ils peuvent échapper aux traitements conventionnels. Nous travaillons beaucoup sur des marqueurs pronostics dans ces tumeurs pour améliorer encore leur caractérisation et leur classification, là aussi avec notamment la protéine MCM6.

D'autres recherches plus expérimentales portent sur la protéine pro oncogène HuR pour voir son rôle dans les tumeurs de plus haut risque et si elle pourrait être une cible thérapeutique intéressante. Ce sont des travaux in vitro pour l'instant sur des lignes cellulaires humaines. L'étape suivante, sur les modèles animaux, visera à étudier l'augmentation de la sensibilité à la radiothérapie ou à la chimiothérapie en cas d'élimination de cette protéine. Nous avons aussi trouvé des réponses intéressantes que nous venons de publier sur le pourquoi du rôle oncogène de HuR dans le domaine de la prolifération cellulaire et de la survie.

## Quelle collaboration avez-vous avec l'ICL ?

Je partage mon activité avec l'ICL, une demi-journée par semaine et, outre mon activité diagnostique, nous montons avec les pathologistes de l'ICL des cohortes sur les cancers de l'ovaire pour cadrer des groupes de patientes et des biobanques tissulaires homogènes, afin d'étudier les marqueurs pronostics ou prédictifs, en particulier avec MCM6 et HuR.

## Comment voyez-vous l'avenir dans votre spécialité ?

En cancérologie diagnostique et thérapeutique, nous allons vers une complexité accrue, des classifications de plus en plus fines intégrant à la fois les données microscopiques et moléculaires, pour prédire l'évolution clinique et chercher des marqueurs prédictifs de réponse à des thérapies ciblées. Clairement, les anatomo-pathologistes vont avoir un rôle de plus en plus important dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints du cancer. »

# Oncologie chirurgicale, c'est déjà demain !

**F**luorescence, photodynamique, photobiologie, caméras en deux et trois dimensions, robot, réalité augmentée, nanoparticules fonctionnalisées, ... La terminologie utilisée aujourd'hui pour raconter le quotidien au bloc opératoire relève de la description d'un univers et d'une technicité professionnelles inimaginables pour ceux qui en sont les premiers bénéficiaires, les patients. Si la chirurgie demeure une étape clef de la prise en charge des cancers, qu'elle soit curative, associée ou non à des traitements adjuvants, palliative ou reconstructrice, ses différentes techniques s'exercent avec le recours de nouveaux procédés. Ils transforment la spécialité en un exercice sophistiqué, polyvalent et pointu où l'efficacité résulte du mélange savant des savoirs de la chirurgie, des mathématiques, de la physique, de l'informatique, de l'optique, ... L'objectif ultime étant d'éviter la dispersion des cellules cancéreuses dans l'organisme au moment de l'ablation tumorale. Échanges sur la thématique entre Gilles Dolivet, responsable du département oncologie chirurgicale et Frédéric Marchal, chirurgien, tous deux à l'ICL et Alain Richard, enseignant-chercheur, tous trois membres du département « Biologie, signaux et systèmes en cancérologie et neurosciences » du CRAN, unité mixte de recherche CNRS et de l'Université de Lorraine.

**G. Dolivet** : « Historiquement, la chirurgie du cancer vise logiquement à totalement enlever la tumeur, proprement et pas plus. Au moment du geste opératoire des cellules cancéreuses peuvent s'échapper et se disséminer partout dans le corps et sur ce point, les connaissances ont progressé. Nous nous basons actuellement sur des concepts baptisés « marges claires » qui signifient que toute la tumeur est enlevée après analyse au microscope. Nous avons fait, et faisons, des mesures de cellules circulantes pré, per et post opératoires montrant que les essaimage varient donnant ainsi des indications de bon ou de mauvais pronostic. Cette question demeure un des enjeux prioritaires de la recherche aujourd'hui pour nous permettre d'éliminer les cellules tumorales circulantes en temps réel.

**F. Marchal** : Nous travaillons sur la réalité augmentée, par exemple, sur les cancers de l'ovaire. Il est clair que le facteur pronostic le plus important, c'est la qualité de la chirurgie. Il faut tout retirer pour favoriser l'efficacité de la chimiothérapie post opératoire. Lorsqu'un scanner post opératoire est fait, dans un cas sur deux, il reste des éléments que le chirurgien n'a pas vus et qui se sont dé-

veloppés à ce moment-là. L'objectif, c'est d'utiliser des marqueurs fluorescents pendant l'opération pour mieux repérer tout ce qu'il faut enlever. Ces marqueurs sont à la fois magnétiques (visibles par l'IRM pré opératoire pour avoir une cartographie de la tumeur) et fluorescents (visibles pendant l'intervention pour être retirés). Nous développons cette thématique en recherche fondamentale sous l'égide du CRAN et avec l'ESPCI,

**« Nous adaptons le geste, non plus à ce que nous voyons avec nos yeux, ni même à ce que nous voyons avec nos lunettes grossissantes, mais à ce que la caméra nous montre. »**

qui est l'Ecole Supérieure de Physique Chimie de la ville de Paris, sur des modèles expérimentaux animaux.

**A. Richard** : Une des équipes du CRAN travaille plus spécifiquement sur tout ce qui est interaction entre rayonnements et tissus, imagerie 3D, spectroscopie de fluorescence qui vont nous permettre de qualifier une lésion. Ainsi, nous développons un outil qui pourra dire si une lésion de peau est tumorale ou pas. Il s'agit d'aider, là aussi, les chirurgiens dans l'intervention pour réduire les marges claires autour de l'ablation d'une tumeur. Cet instrument envoie un rayonnement qui est réfléchi par la peau et ensuite analysé en terme de spectre. Des essais

cliniques sont conduits sur ces technologies avec le CHRU, l'ICL et le CHR de Metz/Thionville.

**G. Dolivet** : Nous commençons à avoir du recul sur la fluorescence, la thérapie photodynamique, l'utilisation de la lumière, la photobiologie et nous sommes en train de faire converger les techniques : opérer sous caméra de fluorescence en réalité augmentée. Nous gagnons en lecture de l'infiniment petit en repérant des cellules imbibées de produit à 250 microns avec les caméras prévues pour le bloc opératoire. L'étape

suivante sera la théranostique (contraction de thérapie et diagnostic) qui utilise des nanoparticules permettant de faire de l'imagerie médicale pour le diagnostic et de libérer un principe actif dans l'organisme pendant l'intervention pour tendre vers un acte le plus complet possible. Nous adaptons le geste, non plus à ce que nous voyons avec nos yeux, ni même à ce que nous voyons avec nos lunettes grossissantes, mais à ce que la caméra nous montre. Nous réfléchissons sur des sondes intraveineuses qui nous informeraient sur la libération de cellules cancéreuses : de quel type, à quel moment, sensibles à quelle molécule ? C'est cela la réalité augmentée : avoir



Alain Richard  
alain.richard@univ-lorraine.fr

Frédéric Marchal  
f.marchal@nancy.unicancer.fr

Gilles Dolivet  
g.dolivet@nancy.unicancer.fr

beaucoup d'informations autres que celles de nos sens.

**F. Marchal** : Les produits traceurs peuvent être aussi source d'innovation. Je travaille sur le ganglion sentinelle dans les tumeurs lymphophiles. Quand elles métastasent il y a toujours un premier ganglion touché. Une fois identifié, il faut l'enlever, l'analyser et décider d'un curage ou pas. Le curage dans le cancer du sein, par exemple, consiste à retirer tous les ganglions du creux axillaire. Pour identifier le ganglion sentinelle, il y a soit la lympho-scintigraphie après injection de produit radioactif, soit le marquage au bleu de méthylène. Les deux ont des inconvénients : utiliser des lymphotraceurs radioactifs implique d'abord, d'avoir un service des isotopes à disposition, ensuite cela reste irradiant même si c'est de courte durée. Ensuite, le bleu est un produit très allergisant car nous y sommes très exposés dans notre quotidien. Le protocole de recherche que je porte, GASVERT, est en cours d'ouverture à l'ICL. L'objectif est d'utiliser un marqueur fluorescent pendant l'intervention, le vert d'indocyanine utilisé en ophtalmologie, très peu toxique et non radioactif, pour aller chercher le ganglion sentinelle. Une technique que nous devons valider ensuite sur un grand nombre de patients. Échéance entre 5 et 10 ans.

**G. Dolivet** : Dans nos réflexions sur le bloc opératoire de l'avenir, il apparaît clairement qu'il va falloir intégrer à l'intérieur la puissance informatique suffisante pour travailler avec de multiples sources d'informations en temps réel. De fait, notre métier va évoluer dans le sens d'un recours accru à la

simulation et à l'automatisation. Nous deviendrons des pilotes de bloc opératoire pour contrôler ce qui s'y fait en développant une extrême vigilance alors que la technologie fera progresser les garde-fous de sécurité.

**A. Richard** : La performance des machines s'accroît avec celle des algorithmes qui les pilotent. Le temps recherche pour les créer est conséquent. En automatique, quelles que soient les performances, il faudra toujours en amont le chirurgien pour programmer ou piloter les robots.

Ces algorithmes s'appuient sur des modèles mathématiques qui permettent par exemple de suivre l'évolution d'une tumeur au cours du temps ou qui visent à prévoir la réponse à un traitement. La chirurgie du futur va également bénéficier d'autres algorithmes développés au CRAN pour compresser et transmettre en temps réel, à des fins de partage d'expertise, les vidéos issues du bloc opératoire.

**G. Dolivet** : Ces combinaisons de technologies seront aussi des aides à la décision. Je suis intimement persuadé qu'aujourd'hui un chirurgien cancérologue doit être à la fois docteur en médecine, qu'il doit bien comprendre la biologie et en tenir compte pour savoir ce qu'il fait. Il faut avoir intégré la multidisciplinarité du traitement du cancer. Nous devons tous être interconnectés non seulement technologiquement mais aussi en termes de valeurs et de convictions intellectuelles. »

**« Il faudra toujours en amont le chirurgien pour programmer ou piloter les robots. »**

# Le lecteur de contrastes



Pedro Teixeira, ped\_gt@hotmail.com

L'imagerie sert à confirmer le diagnostic et évaluer l'extension d'une tumeur afin que les spécialistes disposent des informations nécessaires pour une prise en charge personnalisée et efficace. Avec l'échographie, l'IRM ou le scanner, les radiologues ont des informations sur l'agressivité de la lésion et même sa composition biologique de façon non-invasive. Cibler ces évaluations sur les tumeurs ostéo articulaires, est la spécialité de Pedro Teixeira, arrivé du Brésil il y a une dizaine d'années, à l'imagerie Guilloz du CHRU. Selon l'OMS, il y a près de 196 types histologiques différents de tumeurs ostéo-articulaires. Beaucoup ont des caractéristiques morphologiques similaires ce qui rend leur évaluation en imagerie classique difficile et limitée. D'où l'intérêt de lui associer des nouvelles techniques permettant une analyse plus approfondie des caractéristiques tumorales. Éclairage.

« L'ostéo-articulaire comprend l'articulation, et aussi les parties molles péri-articulaires (membres, rachis, muscles, nerfs,...) ce qui concerne plusieurs types de tumeurs nerveuses, vasculaires, musculaires ou des tissus conjonctifs, etc. Nous intervenons au 2<sup>e</sup> niveau de la chaîne du diagnostic pour caractériser la masse tumorale, la localisation et aussi pour radio- ou scano- ou échoguidé les biopsies avant la chirurgie. Nous assumons également la « surveillance » soit durant, soit après le traitement pour identifier précocement une récurrence tumorale ou rechercher l'apparition de métastases à distance.

## ***Vous êtes particulièrement orienté « imagerie fonctionnelle » qu'est-ce que cela veut dire ?***

Les critères utilisés en imagerie classique sont uniquement morphologiques, comme la taille de la tumeur, l'aspect de ses contours, etc. D'autres méthodes nous permettent aujourd'hui d'aller plus loin : est-ce que le rehaussement est précoce ? Est-ce que la tumeur a beaucoup de capillaires ? Quelle est leur perméabilité ? Nous pouvons aussi faire une analyse biochimique de la lésion ou de son architecture histologique. Toutes ces méthodes, non utilisées en pratique courante, ont l'avantage supplémentaire de fournir des paramètres d'évaluation quantitatifs, ce qui n'est pas le cas de l'évaluation morphologique jusqu'à présent essentiellement subjective.

## ***Qu'entendez-vous par certitude quantitative ?***

Ce sont des calculs extrapolés à partir des images particulières, plutôt en IRM, pour suivre l'arrivée et le départ du produit de contraste ou pour analyser le signal et nous renseigner sur la composition biochimique de la tumeur. Nous nous intéressons à l'identification de nouveaux critères de suivi de ces tumeurs et d'évaluation à la réponse des thérapies adjuvantes. Observer leur réponse à ces traitements ne se fait plus uniquement sur le critère de leur taille, ce n'est plus suffisant pour la prise en

charge. Ces méthodes fonctionnelles peuvent aussi être utiles pour anticiper le plus possible une modification nécessaire du traitement.

## ***Vous travaillez avec des ingénieurs ?***

Nous travaillons avec les équipes du Centre d'Investigation Clinique-Innovation Technologique du CHRU très pointue en informatique et en post traitement avancé de l'image. Sans cette association radiologues / ingénieurs (informaticien, statisticien, physicien) nous serions cantonnés à un niveau très basique. Nous venons d'achever l'étude TUMOSTEO lancée par le CHRU en 2008 : plus de 1100 patients inclus, porté avec la contribution de l'ICL, et une quinzaine d'articles publiés sur les avantages et les limites de l'imagerie fonctionnelle. Nous essayons également de mettre en place une étude sur l'analyse de la texture des lésions en imagerie avec une analyse de la variation du signal (concrètement le blanc et le noir sur les images IRM) ou de la densité (le blanc et le noir sur les images scanner) pour avoir des critères de classification des tumeurs et évaluer des réponses aux traitements. C'est un grand champ de recherche qui débute. Enfin, autre axe potentiel de recherche, à mettre en place avec l'ICL : la comparaison des performances de l'imagerie fonctionnelle et de l'imagerie morphologique sur les critères de réponse à la radiothérapie.

## ***Nancy est plutôt en pointe sur l'imagerie fonctionnelle ?***

Nous sommes assez performants. La symbiose CHRU/ICL/CIC IT nous donne une certaine réputation associée également à nos équipements comme une IRM en partie dédiée à la recherche, avec des performances supérieures à un équipement clinique standard, et une autre IRM avec une application réservée à l'oncologie.»

# L'IRM mammaire abrégée

Une IRM de dépistage mammaire en 15 minutes au lieu de 30 préservant la qualité d'information des images ? C'est le projet de Guillaume Oldrini, spécialiste en imagerie médicale à l'ICL. Son but : évaluer s'il n'y a pas alors de perte de chance pour les patientes. Des études préliminaires ont été publiées et le protocole BREAST01 vient d'être accepté au PHRC-K 2017. Pour inclure 1600 patientes, 7 centres de lutte contre le cancer et un CHU seront impliqués en France. Explications.



Guillaume Oldrini, g.oldrini@nancy.unicancer.fr

« En Lorraine, particulièrement dans les Vosges, il y a un grand nombre de femmes porteuses d'une mutation du gène (BRCA-1 ou BRCA-2) qui entraîne un risque accru de cancer du sein. De plus, les patientes dont la recherche de mutation est restée non informative et dont le risque individuel calculé de cancer du sein est supérieur à un seuil défini doivent bénéficier du même dépistage. Elles sont donc près de 8000 en Lorraine à devoir réaliser, en théorie, une IRM mammaire annuelle jusqu'à 65 ans pour un dépistage spécifique. Or, compte tenu de la durée actuelle de cet examen IRM (30 minutes), nous risquons une saturation des équipements disponibles. D'où l'idée de ce protocole abrégé durant 15 minutes.

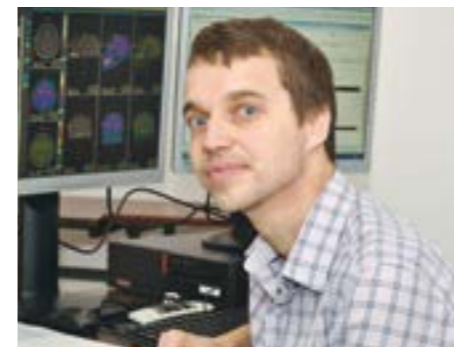
Il faut que non seulement l'examen abrégé

permette de détecter tous les cancers mais qu'il fasse aussi la différence entre lésions malignes et bénignes. Actuellement, cela implique de réaliser beaucoup de séquences pour les distinguer au fur et à mesure. Or, nos premiers travaux montrent que le temps d'examen supplémentaire a peu d'impact sur cette capacité à différencier le bénin du malin, confirmé par les travaux d'autres équipes européennes travaillant sur le sujet. Le protocole abrégé permet aussi de diminuer le temps d'interprétation car il y a moins d'images : moins d'une minute en moyenne, contre six auparavant. De plus, grâce aux progrès technologiques de l'IRM, nous disposons de séquences ultra-rapides pour étudier de manière plus fine les caractéristiques vasculaires des lésions. Tous ces éléments

permettent de diminuer par deux le temps global d'examen IRM mammaire. Nous ne travaillons que sur sa partie dite compressible c'est-à-dire uniquement sur le temps d'acquisition des images et pas sur les temps d'installation, d'explications et de désinstallation des patientes, essentiels à un examen de qualité.

Nous sommes donc sur un cercle vertueux pour réaliser un examen avec une « productivité » accrue qui garde ses qualités diagnostiques afin de permettre à toutes les patientes d'en bénéficier. Cela permettra également de diminuer les coûts. Les avancées technologiques vont transformer nos métiers. Il faut savoir les maîtriser et les utiliser à bon escient pour faire le bon examen, au bon moment, à la bonne patiente. »

# Médecine nucléaire : performer le performant



Antoine Verger, a.verger@chru-nancy.fr

Parmi toutes les technologies déployées pour diagnostiquer, planifier la prise en charge thérapeutique et suivre la réponse au traitement des tumeurs cérébrales, la médecine nucléaire joue un rôle fondamental. Elle passe par l'injection aux patients d'un radio-traceur, c'est-à-dire un élément chimique possédant une radioactivité artificielle et appelé radionucléide. La Tomographie par Emissions de Positons (TEP), technique la plus sophistiquée aujourd'hui, permet de réaliser des images du fonctionnement de ces tumeurs et de compléter ainsi les images morphologiques standards faites par les IRM. Détails avec Antoine Verger, médecin de la spécialité au CHRU.

« L'avenir, c'est le développement de nouveaux outils plus performants en imagerie TEP. Le service de médecine nucléaire du CHRU vient de s'équiper d'une nouvelle machine dite « numérique » avec laquelle nous pourrions désormais étudier plus précisément des paramètres pour mieux comprendre le fonctionnement tumoral comme la cinétique de captation du radio-traceur ou la texture de la tumeur.

Autre piste d'évolution : la nature des radio-traceurs. Aujourd'hui celui que nous utilisons le plus dans les indications de tumeur cérébrale c'est <sup>18</sup>F-FDopa. Il marque les acides

aminés et nous donne ainsi des informations sur le métabolisme tumoral. En collaboration avec l'équipe de neuro-oncologie et le service d'anatomopathologie du CHRU, nous avons plusieurs études rétrospectives en cours (2 publications internationales) pour déterminer la valeur pronostique de la TEP au <sup>18</sup>F-FDopa dans les gliomes de bas grade, qui sont des tumeurs cérébrales réputées de meilleur pronostic.

Par ailleurs, Nancy est partenaire d'une étude multicentrique, POSEIDON, et le premier centre en France en nombre d'inclusions. Le but de cette étude est d'évaluer

l'impact de ce même examen dans la prise en charge des tumeurs cérébrales. Nous sommes toujours en quête de radio-traceurs de plus en plus performants. Grâce à Nancyclotep et à sa plateforme de radiochimie, nous les fabriquons nous-mêmes. Ces nouveaux radio-traceurs TEP, actuellement en expérimentation, sont le <sup>11</sup>C-méthionine, un traceur du métabolisme et la <sup>68</sup>Ga-RGD, un traceur de néo-vascularisation de la tumeur. Ces radio-traceurs de plus en plus ciblés ont pour but d'améliorer les connaissances sur le fonctionnement des tumeurs cérébrales. »

# Rayonnements et radioactivité

**R**adiothérapie et médecine nucléaire utilisent des rayonnements pour diagnostiquer et soigner les cancers. La première bénéficie des innovations de la seconde qui, en précisant le diagnostic tumoral, permet d'accroître toujours plus le ciblage du traitement et sa personnalisation. Ces techniques conjuguent la précision sur l'anatomie et sur le métabolisme des tumeurs pour la médecine nucléaire, et la focalisation de l'irradiation, sa balistique et sa répartition sur la lésion pour la radiothérapie. Le CHRU et l'ICL sont complémentaires sur ces spécialités puisque c'est à l'Institut de Cancérologie de Lorraine qu'est réalisée la radiothérapie sur Nancy et au CHRU la médecine nucléaire. Ils ont l'un et l'autre les plus gros plateaux techniques du Grand Est. Didier Peiffert, radiothérapeute et chef des services de radiothérapie de l'ICL et du CH d'Epinal, et Elodie Chevalier, médecin nucléaire au CHRU posent les enjeux de ces techniques de pointe.

**D. Peiffert** : « En radiothérapie, nous n'utilisons pas la radioactivité mais des rayons X qui attaquent l'ADN des cellules tumorales que nous allons « casser » en quelque sorte. Quand cet ADN est rompu, la cellule tumorale, qui ne sait pas le réparer, ne peut plus se reproduire. C'est son « talon d'Achille ». La réalité est différente pour la cellule normale qui, elle, sait très bien réparer une cassure de l'ADN. Donc, focaliser des rayons sur une tumeur, c'est faire mourir et disparaître les cellules cancéreuses en quelques jours et, en même temps, voir les cellules normales environnantes se réparer en quelques heures. Nous appelons cela « l'effet différentiel des rayons ». D'où notre préoccupation constante de focaliser et de doser au mieux les rayons.

**E. Chevalier** : En médecine nucléaire, nous utilisons le même principe pour traiter les patients. Nous injectons directement au patient le radio élément qui va diffuser, rayonner et créer l'irradiation létale pour les lésions cancéreuses. C'est la « radiothérapie interne vectorisée ». Pour le transport de cette dose nous utilisons des traceurs tumoraux ou des « véhicules » affrétés pour. Par exemple, pour le carcinome hépato cellulaire (un cancer primitif du foie avancé inopérable) nous avons collé nos molécules radioactives sur des micro billes de verre ou de résine. Dans ce cadre, nous travaillons avec les radiologues interventionnels qui montent des cathéters directement dans les vaisseaux du foie pour les positionner près de la zone cancéreuse. Nancy a été un des grands centres d'inclusion dans deux études nationales sur le sujet, aujourd'hui terminées, et deux autres sont en préparation afin de pouvoir proposer ces techniques aux patients.

« Nous utilisons des appareils sophistiqués car, à Nancy, nous avons la chance d'avoir des équipements de toute dernière génération PETscan, Cyberknife® »

## Les spécialités sont complémentaires mais est-ce que les savoirs aussi ?

**D. Peiffert** : La particularité de la médecine nucléaire est de donner, en plus des images de description anatomique pure de la tumeur, des images fonctionnelles pour voir sa morphologie et son métabolisme. Nous avons besoin des techniques innovantes pour nous permettre d'être encore plus précis et de comprendre encore mieux le fonctionnement de la tumeur pour pouvoir cibler et adapter au mieux les rayons.

**E. Chevalier** : Aujourd'hui les patients ont, la plupart du temps, des images de Petscan faites dans la position que les radiothérapeutes utiliseront pour le traitement ce qui facilite l'utilisation des images anatomiques et fonctionnelles pour la définition des zones à irradier

**D. Peiffert** : Il y a actuellement une recherche dans le cancer de la prostate sur le PSMA (Prostate Specific Membrane Antigène) autour d'une technique qui cible et repère mieux des cellules tumorales grâce à des traceurs spécifiques permettant de voir des foyers invisibles par les autres techniques.

**E. Chevalier** : Le PSMA est un traceur spécifique du cancer de la prostate qui s'accroche sur les cellules cancéreuses. Même si les cellules tumorales ne sont pas nombreuses et forment un nodule que de quelques millimètres, le produit est capté. Nous allons inclure les premiers patients en 2018.

**D. Peiffert** : Une étude, portée par l'ICL et le CHRU, cherche également à mettre en évidence une meilleure sensibilité que celle des techniques classiques pour détecter plus précocement les petits foyers de cellules tumorales afin d'améliorer les stratégies thérapeutiques. Autre piste qui concerne le fac-



Didier Peiffert  
d.peiffert@nancy.unicancer.fr

Elodie Chevalier  
e.chevalier@chru-nancy.fr

teur oxygène très important pour l'efficacité des rayons dans la destruction des cellules tumorales. Une étude est en cours sur les tumeurs cérébrales pour caractériser l'oxygénation ou la nécrose des cellules tumorales par différents marqueurs et montrer si elles ont été stérilisées, ou pas, afin d'adapter la dose d'irradiation nécessaire pour les détruire. Nous sommes toujours à la recherche de cet équilibre idéal entre une dose suffisante d'irradiation pour détruire la tumeur et une dose qui ne soit pas délétère pour les tissus normaux situés autour.

## La recherche de traceurs semble être le maître mot des études actuelles ?

**E. Chevalier** : En médecine nucléaire, nous développons toute cette recherche sur des nouveaux traceurs de nécrose des tumeurs ou de certains types de cancers (prostate, sein,...) Nous les voulons de plus en plus spécifiques pour avoir un bilan plus précis et pouvoir aider les cliniciens. Nous visons la médecine personnalisée qui va caractériser au mieux les cancers du sein ou de la prostate par exemple. Développer des études sur ces traceurs, c'est aussi essayer de voir, si en changeant le radio élément (l'atome radioactif émettant un rayonnement) qui apporte un diagnostic, nous pourrions obtenir une réponse thérapeutique. Nous n'en sommes qu'au début. Nous utilisons des appareils sophistiqués car, à Nancy, nous avons la chance d'avoir des équipements de toute dernière génération.

## Qu'est-ce qui fait qu'une technique va être préférée à une autre dans la prise en charge ?

**D. Peiffert** : Dans les RCP qui associent l'ensemble des médecins ICL et CHRU, nous sommes en complémentarité, que ce soit pour le diagnostic ou le traitement. Dans certains cas la médecine nucléaire va s'avérer plus efficace que la radio-

thérapie externe et inversement. Cette complémentarité est formalisée en fonction de chaque tumeur et de chaque patient. Nous sommes des spécialistes en responsabilité dans le choix d'outils intelligents à utiliser en fonction de l'accessibilité, de l'efficacité et de la préservation des tissus sains.

Maintenant, sur la recherche autour des effets collatéraux liés à la radiothérapie, ICL et IMoPA (pôle BMS / Université de Lorraine), développent une recherche fondamentale en radiobiologie pour fixer les limites à l'escalade de dose pour les tissus sains. Nous travaillons également sur le ciblage de l'irradiation, en particulier avec le Cyberknife® nouvelle génération installé depuis octobre 2017 à l'ICL. Nous menons, enfin, des études prédictives sur le devenir d'une tumeur traitée et sur l'analyse des signaux d'imagerie anatomique ou fonctionnelle (appelés radiomix) pour mieux caractériser des signes de guérison ou de poursuite évolutive de la tumeur en associant les techniques.

## Et du côté de la technologie, quel avenir ?

**D. Peiffert** : Sans conteste, c'est la protonthérapie qui utilise des faisceaux de protons. Ce sont des particules plus lourdes, plus pénétrantes qui ont plus d'impact que les rayons X sur les cellules cancéreuses, tout en préservant mieux les tissus sains. Mais c'est une technologie onéreuse, notamment en termes d'équipements, puisqu'elle impose une salle de traitement trois fois plus grande que celle d'un Cyberknife® avec des murs trois fois plus épais. Il y a 2 machines en France, quelques dizaines dans le monde, et l'objectif est d'équiper Nancy d'ici 2022. »

# Oncogériatrie : oui, cela vaut vraiment la peine !

**P**aradoxalement, les freins au déploiement de l'oncogériatrie résultent d'une réflexion insidieuse des patients et des professionnels : est-ce que cela vaut vraiment la peine ? D'un côté, l'alibi de l'âge justifiant de repousser une prise en charge hospitalière au nom du laisser vivre en paix et, de l'autre, la croyance têtue en des idées fausses comme, par exemple, l'évolution plus lente des cancers quand on est vieux. L'oncogériatrie concerne les personnes fragilisées à partir de 75 ans et témoigne d'un problème de santé publique eu égard au vieillissement général de la population et à l'augmentation du risque global de développer un cancer avec l'âge. Un tiers des cas présentés en RCP concerne des personnes âgées.



Jean-Yves Niemier  
jy.niemier@chru-nancy.fr

Hubert Rousselot  
h.rousselot@nancy.unicancer.fr

En témoigne, l'appel d'offre lancé par l'Institut National du CAncer, qui a permis à la Lorraine d'ouvrir, en 2011, une Unité de Coordination en Oncogériatrie (UCOG) portée par Jean-Yves Niemier, oncogériatre et responsable de cette unité au CHRU et Hubert Rousselot, oncogériatre, médecin de la douleur et Responsable du Service Interdisciplinaire de Soins de Supports en Oncologie (SISSPO) à l'ICL. L'UCOG a quatre missions : mieux adapter les traitements des patients âgés atteints de cancer par des décisions conjointes oncologues-gériatres, promouvoir leur prise en charge dans la région et la rendre accessible à tous, contribuer au développement de la recherche notamment en impulsant des collaborations interrégionales et, enfin soutenir la formation et l'information sur la spécialité.

La consultation d'oncogériatrie, à l'ICL et au CHRU, est une évaluation des patients âgés atteints d'un cancer pour lesquels se pose la question d'une thérapie. L'évaluation gériatrique en cancérologie répond à la nécessité d'adapter, si besoin, le traitement anticancéreux et de prendre en compte les spécificités des patients. Elle se fait en consultation et en hôpital de jour. Ne pouvant être réalisée chez tous les patients âgés atteints de cancer, un certain nombre d'outils de dépistage de la

fragilité ont été développés. La plus utilisée, l'échelle G8 (parce que composée de 8 questions) permet de dépister une fragilité chez les personnes âgées de 75 ans et plus présentant un cancer ou une hémopathie maligne. Un score  $\leq 14$  fait considérer le patient comme vulnérable et conduit à demander une évaluation gériatrique complète. Elle permet, d'une part, d'orienter les personnes dépistées « vulnérables » vers une consultation gériatrique approfondie, et d'autre part, de sensibiliser les professionnels de santé (médecine, chirurgie) à « la culture oncogériatrique ». Le développement de l'utilisation du G8 est devenu une priorité nationale.

L'objectif, bien sûr, est de pouvoir évaluer les personnes le plus tôt possible afin de valider une prise en charge précoce qui augmentera les chances de guérison. Pour diverses raisons, le diagnostic de cancer est encore posé trop tardivement chez le sujet âgé : minimisation des symptômes d'alerte attribués à tort à l'âge, présence de troubles cognitifs ou déni par peur de perdre pied au milieu d'une spirale de soins. C'est pour cela que l'information et la formation des professionnels de santé et du grand public sur les symptômes d'alerte se multiplient, notamment dans les EHPAD avec l'aide de l'Agence Régionale de Santé du Grand Est. Beaucoup de progrès

restent encore à faire tant dans la prise en charge que dans les traitements.

S'intéresser à la recherche et participer à son développement sont aussi une des révolutions induites par l'oncogériatrie. Souvent considérées comme fragiles, les personnes âgées étaient exclues des essais thérapeutiques et donc finalement ne pouvaient contribuer à l'amélioration de protocole de soins adaptés à leurs caractéristiques. Ainsi, pendant des années, les traitements spécifiques du cancer pouvaient être inadaptés et pourvoyeurs de complications et d'aggravation des fragilités. Depuis plusieurs années, les choses évoluent et aujourd'hui de plus en plus de protocoles de soins adaptés sont mis en place. Les patients de l'ICL et du CHRU y sont intégrés et des groupes, comme DIALOG par exemple, développent des protocoles de recherche spécifiques. Cette dynamique oncogériatrique est particulièrement développée en France. Ses modèles organisationnels en gériatrie en particulier, du dépistage et de la prise en charge du cancer de la personne âgée, lui valent déjà une excellente réputation à l'international pour les soins et, par extension, pour la recherche dans ce domaine.

L'oncogériatrie ? Alors, oui, ça vaut vraiment la peine !

# L'enfant n'est pas un adulte en plus petit !

**L'**âge moyen du cancer chez l'enfant est de 6 ans mais des nouveaux nés peuvent en être atteints. Un tiers des cancers pédiatriques sont des tumeurs dites embryonnaires, très différentes de celles des adultes. Elles sont le plus souvent d'apparition explosive et peuvent disparaître aussi vite qu'elles sont apparues, en cas de succès du traitement. Les leucémies représentent plus 30% des cancers pédiatriques contre 2% des cancers de l'adulte. Chaque année, en France, 2 500 nouveaux cas de cancers sont enregistrés chez l'enfant et 380 000 chez l'adulte. Deux mondes différents. Des enjeux différents. Pour Valérie Bernier Chastagner, radiothérapeute à l'ICL, et pour Pascal Chastagner, responsable de l'unité Oncohématologie pédiatrique du CHRU, une recherche spécifique s'impose, voire même des études par tranche d'âge, ayant comme objectif prioritaire de guérir en évitant les séquelles. Le taux de survie à 5 ans est de 82% mais le taux de séquelles à très long terme peut atteindre 70%.



Pascal Chastagner  
p.chastagner@chru-nancy.fr

Valérie Bernier Chastagner  
v.bernier@nancy.unicancer.fr

**P. Chastagner** : « À Nancy nous possédons le plus ancien registre des cancers de l'enfant et le registre national des tumeurs de l'enfant. Beaucoup d'études menées sur leurs incidences n'objectivent pas de variation ces dernières années.

**V. Bernier Chastagner** : À la différence des adultes chez qui les variations sont énormes parce que les causes sont exogènes : tabac, alcool, pollution, stress,...

## Qu'est-ce qui caractérise la recherche en oncopédiatrie ?

**P. Chastagner** : D'abord, l'étape qui n'existera jamais chez l'enfant, c'est le dépistage. Ensuite, la différence des protocoles parce que l'enfant est un organisme en croissance. Enfin, en pédiatrie, le soin et la recherche sont totalement confondus. Ici, à l'hôpital d'enfants, nous sommes à plus de 200% d'inclusions dans les essais thérapeutiques ! Nancy est à la 4<sup>e</sup> place au niveau international pour la recherche sur les molécules innovantes en sachant que nous incluons des enfants d'autres CHU. Les essais thérapeutiques sont stratifiés par tranche d'âge parce que le métabolisme des médicaments varie en fonction de ce facteur.

**V. Bernier Chastagner** : En radiothérapie, certains enfants réagissent trop fort (tumeur hypersensible) et d'autres n'y répondent pas du tout (tumeur résistante). L'ICL porte une étude nationale, ARPEGE, sur la radiosensibilité des enfants à partir de micro-prélèvements de peau. Elle concerne le Grand Est, Lyon, pour la partie analyse biologique, et Toulouse. L'étape suivante serait de pouvoir programmer un micro-prélèvement systématique de peau chez l'enfant avant la radiothérapie et de poser une recommandation de dose en fonction de sa sensibilité.

## La priorité, c'est la mise au point de traitements sans séquelles ?

**P. Chastagner** : Tout traitement sur un organisme en crois-

sance va donner un retentissement à l'âge adulte. C'est vrai, par exemple, pour la radiothérapie, que l'on évite en dessous de 5 ans, mais aussi pour les traitements qui peuvent avoir des incidences sur la fertilité.

**V. Bernier Chastagner** : La recherche en radiothérapie porte sur le dosage des rayons pour qu'ils détruisent les tumeurs avec le moins d'effets secondaires possibles. Nous étudions, par exemple, le fractionnement des séances sur la journée, 2 au lieu de 1, en diminuant la dose de chacune. Autre piste : l'amélioration de nos pratiques. Le groupe national de radiothérapeutes, que je préside, a innové en organisant un système de contrôle de qualité en France, via des experts, avant toute radiothérapie sur un patient. Mis en place d'abord dans le médulloblastome (tumeur cérébrale), le protocole, qui s'appelle QUARTET, est devenu européen. Les séquelles étant aussi âge dépendant, j'ai initié une base nationale, PEDIA RT, qui archive toutes les données des enfants traités. D'ici un an nous commencerons à engager des études pour établir des relations entre dose et séquelles.

## Et pour les nouvelles molécules ?

**P. Chastagner** : Il y a un problème. Les laboratoires les testent sur les tumeurs de l'adulte et, en cas d'échec, les abandonnent. Nous voudrions avoir la possibilité de les évaluer chez l'enfant car les cancers pédiatriques sont plus chimio-sensibles. La réponse a été jusqu'à présent qu'il n'y avait pas assez de patients... pour que ce soit un marché. Mais les choses évoluent. Une loi oblige désormais les industriels à nous donner accès aux molécules en échange de 6 mois supplémentaires de brevet. Il faut y voir une victoire des associations de parents extrêmement déterminées. Un groupement européen des parents d'enfants atteints de cancers joue un rôle fondamental de lobbyiste auprès de l'Agence Européenne du Médicament et c'est tant mieux. »

# Séquelles radio-induites : un traumatisme des cellules saines ?

**I**sabelle Behm-Ansmant, chargée de recherche au CNRS et Guillaume Vogin, radiothérapeute / radio biologiste à l'ICL, se sont rencontrés en 2014 au cours de la première Journée de la Recherche en Cancérologie initiée par le CHRU, l'ICL et l'Université de Lorraine. Depuis, au sein de l'équipe de recherche IMoPA, ils portent avec enthousiasme et conviction, une recherche fondamentale, inédite en France, pour expliquer, en vue de les prévenir, les séquelles dites « radio-induites ». Ces effets secondaires d'une radiothérapie peuvent apparaître plusieurs années après les séances et ne sont généralement pas liées à un accident de dosage. Ils concernent entre 5 et 10% des patients traités, adultes et enfants et peuvent être à l'origine de handicaps.



Isabelle Behm-Ansmant  
isabelle.behm@univ-lorraine.fr

Guillaume Vogin  
g.vogin@nancy.unicancer.fr

**30 G. Vogin :** « À l'heure actuelle il n'est pas possible de cibler exclusivement la tumeur par radiothérapie. Un volume plus ou moins important de tissus sains environnants est donc obligatoirement irradié à forte dose ce qui représente le point de départ des réactions que nous étudions.

**I. Behm-Ansmant :** Les radiations ionisantes sont une source de stress pour les cellules qui vont donc développer des mécanismes pour essayer de s'y adapter. Les cellules cancéreuses n'y parvenant pas, elles vont mourir, contrairement aux cellules saines qui vont réparer les dégâts.

## Sur quoi porte votre recherche et en quoi est-elle innovante ?

**I. Behm-Ansmant :** Je travaillais sur le mécanisme de l'adaptation des cellules au stress du choc thermique et du stress oxydant. Mon angle d'étude, c'est l'ARN qui est la source de toutes les protéines qui agissent dans la cellule pour la faire fonctionner. De la rencontre avec Guillaume a émergé une nouvelle problématique scientifique : la compréhension des mécanismes de réponse à long terme de la cellule face au stress représenté par la radiothérapie.

**G. Vogin :** D'autres équipes françaises cherchent à déterminer quels patients seraient les plus à risque de développer des séquelles, mais aucune n'utilise notre méthodologie. Seuls 5% des recherches sur la radiothérapie sont consacrés aux tissus sains et parmi eux, certaines se focalisent sur la réparation de l'ADN, d'autres sur les mécanismes de mort cellulaire. Nous sommes les seuls à nous pencher sur un mécanisme majeur qui mettra en évidence la diversité entre les individus et nous y croyons fort. Nous pensons pouvoir trouver des ARN candidats susceptibles d'expliquer les différences de réponse à la radiothérapie d'une personne à une autre. Ils pourraient être des cibles à activer dans une logique de médecine person-

nalisée, pour « classer » les patients, adapter leur traitement mais également pour protéger les cellules saines lors d'une radiothérapie.

## Quelles sont les étapes de cette étude baptisée « Réponse transcriptionnelle radio induite des tissus sains » ?

**I. Behm-Ansmant :** Première phase, nous avons commencé par étudier des fibroblastes, les cellules de soutien du corps et notamment de la peau qui sont au cœur des séquelles radio-induites. Nous avons cherché à comprendre quels types d'ARN étaient produits, en prenant en compte différentes doses d'irradiation et différentes durées d'exposition aux radiations.

**G. Vogin :** Pour compléter cette phase I, financée par la Ligue contre le Cancer, nous voulons intégrer d'autres variables du traitement, notamment étudier, en partenariat avec Strasbourg et Dijon, les mécanismes de réponse des cellules saines aux protons et ainsi argumenter en faveur de l'implantation d'un centre de protonthérapie à Nancy. À terme, dans une perspective beaucoup plus large, ce qui nous intéresserait serait d'étudier l'effet des radiations cosmiques en vue des programmes des vols habités proposés par les agences spatiales. Depuis mai 2017, nous menons une deuxième phase de notre étude baptisée SPLICIRAD, pour mettre en perspective le facteur individuel dans ce mécanisme d'adaptation des cellules au stress et ouvrir des perspectives de test de radiosensibilité individuelle. Enfin, nous allons débiter une étude clinique de grande ampleur (FIBROTHERME) afin de démontrer l'intérêt des cures thermiques chez les patientes porteuses de ces séquelles après traitement d'un cancer du sein. Financée par l'Association Française pour la REcherche THERmale cette phase 3 de l'étude permettra aussi de valider nos marqueurs. »

Cancer de la peau, Inserm/De Sepulveda, Paulo

# Paramédical : une nouvelle catégorie de recherche !



Lydie Lemoine, l.lemoine@nancy.unicancer.fr

**L'**idée de faire de la recherche paramédicale, c'est-à-dire initiée et portée par les personnels soignants, est encore relativement récente. Si sa légitimité est reconnue par les instances, elle implique pour les professionnels de santé, l'usage de codes et de savoir-faire cadrés de longue date par des usages et du jargon scientifique jusque-là réservés aux médecins ou aux chercheurs. D'où, peut-être, cette lente évolution des mentalités dans les établissements. Sauf à l'ICL : l'équipe d'imagerie s'est vue attribuer un PHR IP (Programme Hospitalier de Recherche Infirmière et Paramédicale) en 2015. Ce projet qui fédère les centres de Strasbourg, Bordeaux et Marseille, est porté, depuis Nancy, par Lydie Lemoine, cadre de santé à l'ICL, qui a bien d'autres projets d'études dans son service.

« La recherche paramédicale, c'est surtout un autre regard sur le patient qui se confie volontiers à nous sur ses difficultés et ses contraintes liées aux traitements. Les paramédicaux sont des acteurs à part entière de la recherche médicale. Exemple ? Dans notre service d'imagerie, a été lancé le projet de recherche multicentrique ITACS qui concerne « l'auto compression en mammographie ».

Il s'agit de permettre aux femmes d'être actrices lors de la mammographie en réalisant elles-mêmes la compression du sein. C'est un projet dans lequel les manipulateurs radio ont été moteurs pour l'étude de faisabilité, et ce projet a été poursuivi par les médecins pour les domaines relevant de leur responsabilité (qualité d'images, amélioration du diagnostic...). Les résultats ont été présentés fin 2017 au congrès RSNA à Chicago par Philippe Henrot, Responsable du département de radiologie de l'ICL.

## Et le PHR IP sur quoi porte-t-il ?

Il s'appelle HYCOREMA comme « Hypnose Conversationnelle dans les Repérages Mammaires ». Ces repérages, avant certaines chirurgies mammaires conservatrices, consistent à mettre en place un repère métallique dans le sein pour localiser précisément la lésion. Cet examen est anxiogène mais peu douloureux. Aussi, nous avons pensé à l'hypnose conversationnelle (elle détourne l'attention), qui améliorera le confort des patientes en les déstressant. Pour cette étude, un manipulateur, formé à la technique de l'hypnose conversationnelle, parle à la patiente pendant que le médecin et le second manipulateur positionnent le repère métallique. Une fois l'examen terminé un entretien semi-directif nous permettra de récupérer leurs impressions. Un panel de 334 personnes sur 4 établissements est concerné par le projet qui a démarré en novembre 2016. La fin des inclusions est prévue en décembre 2018 et,

donc, les premiers résultats attendus pour 2020.

## Avez-vous d'autres projets de recherche ?

Toujours autour de l'hypnose, il concerne la curiethérapie et les désappareillages. Il a été soumis à la fondation APICIL (aide à la formation des personnels paramédicaux pour lutter contre la douleur) et nous avons obtenu un financement destiné à la formation des manipulateurs. En curiethérapie, le matériel vecteur qui va recevoir la source radioactive est implanté sur le patient sous anesthésie générale. Pour le retrait du matériel, il est estimé que la douleur est supportable compte tenu de la rapidité du geste et éviter une deuxième anesthésie. Or, cela ne se vérifie pas tout le temps et les crispations du patient compliquent le désappareillage. Nous posons donc le principe d'expérimenter ce retrait de matériel sous hypnose formelle du patient pour favoriser sa décontraction. Nous avons soumis le projet à l'appel à

projets en recherche paramédicale (APPARA) du GIRCI-Est (groupe de recherche interrégional-Est).

À l'ICL, cette volonté de voir les paramédicaux s'imprégner de la culture recherche est très affirmée. C'est une façon de valoriser nos métiers et, à mon sens, un moyen de sortir des habitudes professionnelles, de prendre du recul et de voir nos pratiques sous un autre angle.

## Y-a-t-il des études paramédicales ICL/CHRU ?

Pas encore. Des possibilités existent. La porte est ouverte d'autant que nous faisons partie du GIRCI, où nous nous retrouvons régulièrement.

## Êtes-vous un chercheur ?

Je ne suis pas chercheur, à plein temps mais ça ne m'empêche pas de faire de la recherche. Je suis à la recherche de quelque chose qui permettra l'amélioration du confort des patients et des conditions de travail des professionnels de santé. »



# Infirmière en recherche clinique, l'essentielle proximité



Valérie Deville, v.deville@nancy.unicancer.fr

**S**i elle s'épanouit à l'ICL dans sa mission au service de la recherche, c'est qu'elle a vécu à travers sa carrière sur le terrain tout ce qui fait une des valeurs fondatrices du métier d'infirmière : la proximité avec le patient. Une qualification relationnelle qui lui permet aujourd'hui de se tenir aux côtés des volontaires engagés dans les essais cliniques pour les accompagner tout au long de leurs parcours de recherche. L'Institut de Cancérologie de Lorraine inclut chaque année entre 500 et 600 malades sans qui les recherches sur les nouveaux médicaments, les stratégies thérapeutiques ou les innovations technologiques resteraient au stade de concepts. Repérés au cours des RCP, sollicités par les médecins, suivis par les infirmières, les malades du cancer qui acceptent par écrit de contribuer aux progrès médicaux accèdent en priorité aux prises en charge les plus innovantes. Une opportunité, pour eux, d'améliorer aussi leur qualité de vie, comme en témoigne Valérie Deville.

« À l'ICL, c'est la Commission de la Recherche Clinique qui, une fois par mois, valide l'intérêt scientifique, médical des études à engager. Puis, le relais est pris par le promoteur qui porte les projets avec les médecins et le Centre de Recherche Clinique, auquel je suis rattachée, qui les met en place auprès des patients. Le cadre responsable gère toute la faisabilité de l'essai clinique sur le terrain avec notre participation et celle des assistants d'essais cliniques qui s'occupent de la partie administrative conséquente, puisque toutes les données sont saisies à des fins d'analyse. Nous gérons plus d'une centaine d'études cliniques que ce soit sur le médicament ou sur la qualité de vie. Les études peuvent être interventionnelles interférant sur le traitement, la prise en charge et les examens du patient, ou, non interventionnelles, comme par exemple, des mesures supplémentaires à effectuer en laboratoire pour une étude.

## Quel est votre rôle auprès des patients ?

Nous sommes à leur contact avec une mission de proximité faite d'écoute et de transmission d'informations. C'est le médecin qui fait la proposition au

patient de participer à un essai clinique et c'est lui également qui recueille son consentement éclairé après un délai de réflexion. Participer à un essai clinique est source de stress supplémentaire pour les patients même s'ils sont volontaires. Ils s'interrogent beaucoup et nous sommes là pour leur répondre, les rassurer et les guider. Nous faisons également le lien avec les infirmières en exercice dans les services.

## L'ICL est très engagé dans le projet d'envergure sur les questionnaires de qualité de vie ?

Il est le seul centre français à avoir été choisi par l'EORTC, organisme européen de labellisation des questionnaires de qualité de vie, pour participer à la construction et à la validation d'une version informatique (CAT : Computer Adaptive Test) d'un de ses questionnaires standards baptisé « QLQ-C30 ». Treize centres sont impliqués en Europe et Nancy travaille sur plusieurs items testés en ligne avec une centaine de patients à domicile, de plus de 18 ans, pendant et après le traitement. L'intérêt du logiciel, c'est son interactivité et son adaptabilité aux réponses des patients. Il a été conçu pour déterminer automati-

quement quelles questions leur poser en fonction de leurs réponses précédentes afin d'obtenir le maximum d'informations. En revanche, la difficulté reste la nécessité d'actualiser ce questionnaire en fonction de l'apparition et de l'usage des nouvelles thérapies. C'est un projet de grande envergure. Lorsqu'une version informatisée sera devenue standard, les patients de toute l'Europe pourront la remplir à distance de chez eux. Cela participe de l'amélioration de leur qualité de vie dans une vision mondialisée et innovante. Ce questionnaire dans le futur pourrait permettre d'anticiper les problématiques des patients et de mettre en place plus précocement des soins de supports encore plus adaptés.

## C'est ce qui vous plaît dans votre métier ?

J'aime le côté relationnel de proximité de ce métier et, en même temps, l'idée de faire partie du progrès au service du patient. Ce qui m'intéresse, c'est l'innovation qui nous porte en avant afin de toujours chercher le mieux pour les malades. Je me sens partie prenante de certains traitements ou de certaines prises en charge qui, peut-être, un jour, les guériront. »

# Qualité de vie et cancer : une plateforme nationale « all inclusive » pour la recherche

**E**lle a été créée fin 2008 par et dans le Grand Est avec l'ensemble des équipes spécialisées en qualité de vie et cancer. Dix ans plus tard, la Plateforme nationale rassemble dans son réseau les 7 cancéropôles français et, en tout, 25 équipes qui contribuent à cette structure collaborative, labellisée par l'INCA, au service d'une recherche clinique multidisciplinaire sur qualité de vie et cancer. Le Plan Cancer 3 a fait une priorité de cette thématique subjective qui se mesure pourtant scientifiquement. Parmi les outils utilisés, les questionnaires de qualité de vie (QdV), diffusés aux patients, et certifiés par l'EORTC : l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer. Détails avec Francis Guillemin, co directeur de la plateforme et coordonnateur du Centre d'Investigation Clinique - Epidémiologie Clinique du CHRU de Nancy et Abdou Omorou, Médecin épidémiologiste de la plateforme.



Abdou Omorou  
y.omorou@chru-nancy.fr

Francis Guillemin  
francis.guillemin@chru-nancy.fr

**F. Guillemin** : « La plateforme est validée par les cancéropôles français et labellisée par l'INCA qui confirme ainsi son intérêt pour l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales, périmètres que nous couvrons. Notre stratégie nationale, c'est l'ouverture à toute demande de chercheur voulant mettre en place un projet sur QdV et cancer. Nous y répondons grâce aux épidémiologistes, statisticiens, psychologues et économistes de la santé qui collaborent au réseau. Pascal Auquier de l'AP-HM (Marseille) et moi-même sommes co-directeurs de la plateforme pour garantir les orientations prises par son Conseil scientifique, la stratégie de développement et la bonne conduite des affaires. Elle est financée principalement par la Ligue Nationale contre le Cancer et gérée par le CHRU. Une participation, basée sur une évaluation en coûts académiques du travail requis, est demandée pour les chercheurs du public et les facturations sont adaptées pour les industriels.

**A. Omorou** : Le cancer est de mieux en mieux pris en charge, ce qui explique ces nouvelles formes d'intérêt de la recherche sur la QdV des patients, pendant et après la pathologie, ainsi que la QdV de leurs proches. Nous apportons une expertise méthodologique, une aide au choix des bons instruments de mesure pour recueillir les données et un accompagnement pour l'analyse des questionnaires et leur interprétation. La QdV est un concept assez complexe, multidimensionnel (physique, psychologique, social), subjectif et évolutif. La définition qu'en donne l'OMS date de 1993 : « Perception d'un individu sur sa place dans la société dans le contexte de sa culture, des valeurs dans lesquelles il vit et en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes ».

## Est-ce que la qualité de vie est dépendante de la culture du pays où elle est mesurée ?

**A. Omorou** : Une évaluation de la QdV résulte de l'environ-

nement de la personne interrogée. Un instrument de mesure développé en France n'est pas forcément valide en l'état ailleurs dans le monde. Des compétences techniques sont nécessaires, non seulement pour la traduction, mais aussi pour l'interprétation. C'est « l'adaptation culturelle d'instrument de mesure complexe ». Cela fait aussi partie de nos compétences d'apporter notre appui méthodologique pour la validation transculturelle d'un questionnaire dans le contexte français.

**F. Guillemin** : Nous avons par exemple le projet SATINAL, mené par l'Institut Curie qui, pour la traduction de contenu de questionnaires, travaille avec des patients afin de prendre en considération leur vécu, leur mode de vie, leur langage. Ensuite, la plateforme les aide via le laboratoire APEMAC (Université de Lorraine) et de son expertise sur ces process d'adaptation culturelle par des patients experts.

## L'ICL est-il impliqué ?

**F. Guillemin** : Oui, parce que la plateforme est intégrée au réseau R2CL (Réseau de Recherche en Cancérologie de Lorraine) et, que, concrètement, nous contribuons, par exemple, à l'étude FATSEIN, menée sur une cohorte de femmes atteintes d'un cancer du sein invasif constituée par l'ICL et les centres de Dijon et de Strasbourg. Elle vise à identifier les facteurs associés à une fatigue anormale, dont les patientes témoignent avant, pendant et après les traitements adjuvants. Les premiers résultats sur les profils de fatigue, les facteurs qui les déterminent et ceux qui peuvent éventuellement atténuer cette fatigue apparaissent. Cela donne des pistes aux oncologues pour détecter très tôt les patientes exposées et leur proposer une prise en charge spécifique. C'est là notre ambition : devenir la plateforme de référence pour le développement de projets collaboratifs sur la qualité de vie autour du cancer. »

# Parcours Sein, le PPS label ICL

**E**xpérimenter un parcours personnalisé pendant et après le cancer pour les patients adultes : cet appel d'offre, lancé en 2010 dans le cadre du Plan cancer, par l'INCa et la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins) a vu 35 sites pilotes retenus, dont l'ICL. Cette approche innovante repose sur une coordination plus affirmée entre les acteurs de soins pour avoir une vision du patient à 360°. Non seulement sa pathologie, ses traitements, ses proches, son environnement socio-culturel, mais aussi, et surtout, un lien fort avec ses référents médicaux habituels (médecin traitant, gynécologue). Coordonné, depuis 2014, par Anne Lesur, onco-sénologue, le Parcours Sein s'appuie, de façon transversale, sur les référents dans la pathologie mammaire, spécialité par spécialité. La pierre angulaire en est l'organisation méticuleuse des RCP avec, désormais, une RCP dédiée à la maladie métastatique sous la responsabilité de Lionel Uwer, oncologue médical.



Anne Lesur, a.lesur@nancy.unicancer.fr

**A. Lesur** : « Chaque patiente a son Parcours Sein à l'ICL. Il repose sur une maîtrise des délais et une compréhension des situations, dès le premier appel aux secrétaires, en fonction de critères connus. Ensuite, il faut veiller à ce que tout le cheminement, de la suspicion d'un diagnostic au premier traitement, se déroule au mieux, en cohérence et en accompagnement. Ce travail constant est guidé par des indicateurs mensuels communiqués aux équipes. Ce véritable parcours de vie est bien connu des partenaires de l'ICL, en particulier du médecin de ville et/ou du gynécologue de la patiente, qui en sont les supports extérieurs. Tout le réseau autour de la patiente se coordonne par une connexion suivie (parcourssein@nancy.unicancer.fr) et par la disponibilité et la proximité des équipes médicale et para médicale.

**L. Uwer** : La notion de PARCOURS est plurielle et prend en charge aussi des phases plus avancées de la maladie pour lesquelles les possibilités médicales se diversifient de plus en plus faisant intervenir divers spécialistes et pas uniquement les oncologues médicaux. Les patientes entrent alors dans une forme de maladie chronique avec laquelle elles doivent apprendre à vivre. Les traitements actuels peuvent leur permettre de poursuivre, le plus normalement possible, leur quotidien personnel, voire professionnel. Ce n'est pas pour nous qu'une réorganisation interne, c'est une nouvelle culture de la prise en charge centrée sur le temps linéaire, au service des patientes.

## Est-ce que cela remet en question vos pratiques ?

**A. Lesur** : Jusqu'à présent, la patiente passait de service en service, souvent « étanches » entre eux. Parfois, les jonctions entre ces différentes étapes étaient compliquées car insuffisamment anticipées auprès d'elle. La logique des Plans Personnalisés de Soins (PPS), c'est que le patient devienne « traceur ». Avec le

Parcours Sein à l'ICL, le rythme de la patiente devient celui de l'organisation, fluidifiant son chemin, à travers les étapes de traitements.

**L. Uwer** : Nous faisons un tout avec elle, une équipe pluridisciplinaire élargie, médicale, paramédicale, administrative, psychosociale, humaine. La mise en œuvre de la RCP métastatique est un progrès supplémentaire dans cette démarche qui garantit à toutes un suivi et un accès aux molécules innovantes, quel que soit leur interlocuteur initial. C'est notre règle : toute patiente qui rechute passe obligatoirement par la RCP métastatique pour que les portes de la recherche lui soient ouvertes.

## Comment pensez-vous faire évoluer le Parcours Sein ?

**L. Uwer** : Nous espérons développer la recherche sur la maladie métastatique, mais aussi sur les traitements adjuvants et néo-adjuvants, également d'autres thématiques comme la qualité de vie, le lien ville/hôpital... Le décalage des patientes constaté après des mois de traitements doit être pris en compte pour une meilleure projection dans l'avenir.

**A. Lesur** : Le Parcours Sein doit intégrer l'avant à l'après maladie, en tenant compte de la personne malade qui, après sa prise en charge, a besoin de réassurance et de guide. C'est tout le sens du Plan Personnalisé de l'Après Cancer (PPAC), souhaité de longue date par les institutionnels, mais extrêmement chronophage pour une réalisation adaptée et réussie. Il requiert de la disponibilité, une bonne connaissance de l'environnement de la patiente et de ses interlocuteurs médicaux et para médicaux. Même à distance, il faut que le mieux-être devienne pour elle une réalité quotidienne. L'interface « très proche » et « très loin » demande des moyens réels en temps et en hommes. Mon rôle est de faire en sorte que cette réalité soit tangible pour toutes.»

# Les partenaires institutionnels de la recherche clinique lorraine en cancérologie



**CHRU de Nancy** : Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Nancy (<http://www.chru-nancy.fr>)  
Il fait partie du réseau des 32 Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) français, des établissements publics qui assurent une triple mission de soins, recherche et formation dans tous les domaines médicaux dont la cancérologie.

**ICL** : Institut de Cancérologie de Lorraine (<http://www.icl-lorraine.fr>)

Cet institut est l'un des 20 Centres de Lutte contre le Cancer (CLCC) du groupe UNICANCER (<http://www.unicancer.fr>), établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC) dont les statuts sont définis par une ordonnance du 1er octobre 1945, qui assurent une triple mission de soins, recherche et formation dans le domaine de la cancérologie.



**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**UL** : Université de Lorraine (<http://www.univ-lorraine.fr/>)

Elle est multidisciplinaire et très investie dans les domaines de l'enseignement et de la recherche en santé, avec ses Facultés de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie. Plusieurs équipes de recherche sont impliquées en cancérologie. C'est l'Université partenaire et de rattachement pour l'ICL et le CHRU de Nancy.

**INCa** : Institut National du Cancer (<http://www.e-cancer.fr>).

C'est l'agence nationale d'expertise pour les soins et la recherche en cancérologie qui est chargée de coordonner en France les actions de lutte contre le cancer.



**Inserm**

Institut national de la santé et de la recherche médicale

**INSERM** : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (<https://www.inserm.fr>).

Organisme français de la recherche publique en santé très impliqué dans la recherche en oncologie. À Nancy, il s'agit du Centre d'Investigation Clinique CHU/UL/INSERM (module Epidémiologie Clinique et module Innovations Technologiques) et de deux unités mixtes de recherche INSERM / UL (NGERE et IADI)

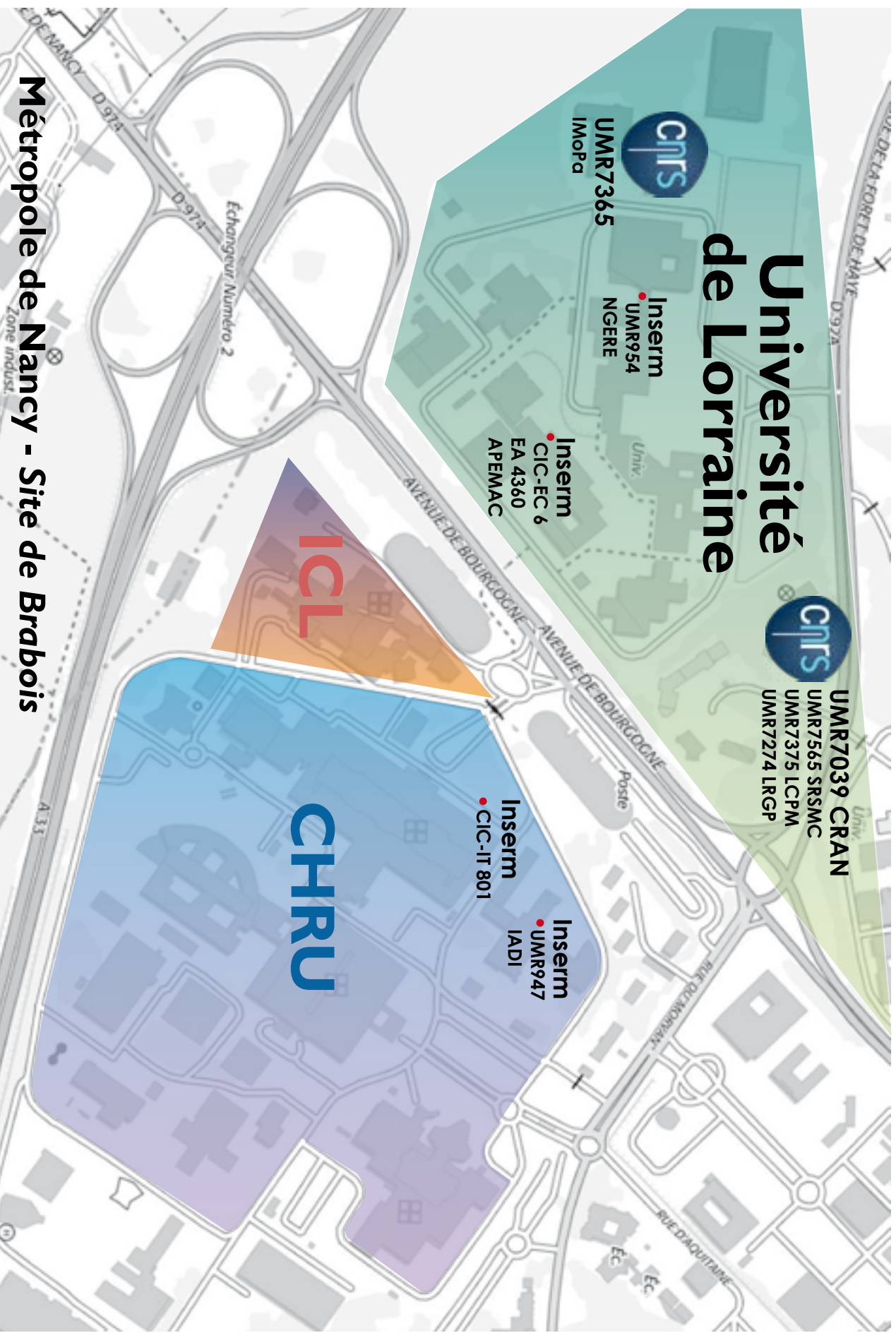
**CNRS** : Centre National de la Recherche Scientifique (<http://www.cnrs.fr>).

Le plus grand organisme public français de recherche scientifique qui intègre tous les secteurs. À Nancy, il y a deux unités dont les équipes travaillent en oncologie : CRAN (<http://www.cran.univ-lorraine.fr/>) et IMoPA (<http://www.imopa.cnrs.fr>).



**Cancéropôle Est** : il rassemble les acteurs de la recherche contre le cancer en Alsace, Champagne-Ardenne, Lorraine, Bourgogne et Franche-Comté. C'est un des 7 cancéropôles labellisés par l'INCa pour contribuer à structurer et animer la recherche sur le cancer à un niveau régional et inter-régional. (<https://www.canceropole-est.org>).

# Réseau de Recherche en Cancérologie de Lorraine



Métropole de Nancy - Site de Brabois