

Les actus de la recherche clinique, exploratoire et translationnelle de Gustave Roussy



À la Une



Cancer Core Europe - Pr Christophe Massard

« Cancer Core Europe » est une alliance de sept grands centres européens de lutte contre le cancer qui combinent recherche scientifique et soins aux patients. Cancer Core Europe a été fondé en 2014 pour accélérer le développement de thérapies innovantes contre le cancer grâce à une étroite collaboration dans le domaine de la recherche translationnelle et clinique. Les sept centres de cancérologie* traitent ensemble environ 350 000 patients par an.

La vision de Cancer Core Europe est d'aller au-delà des frontières pour unir des centres d'excellence innovants : traduire efficacement les progrès de la recherche clinique pour le bénéfice des patients. Une association européenne de lutte contre le cancer qui mène des recherches innovantes propulsant la médecine du cancer dans une nouvelle ère.

Ces centres collaborent au sein de sept groupes de travail : recherche clinique (immuno-)

oncologique, partage des données, éducation et formation, questions éthiques, juridiques et financières, génomique, imagerie et pathologie. La collaboration vise cinq objectifs : identifier les défis, partager les meilleures pratiques, harmoniser les procédures, formuler des recommandations et lancer de nouveaux projets de recherche communs afin de remodeler le modèle de recherche sur le cancer et d'améliorer la santé des personnes atteintes de cancer en Europe.

Enfin, ces collaborations devraient contribuer à informer les projets de recherche translationnelle et clinique en cours et futurs dans le cadre du Cancer Core Europe.

*Centre de recherche sur le cancer du Royaume-Uni à Cambridge, Centre allemand de recherche sur le cancer (DKFZ) et Centre national des maladies tumorales (NCT) à Heidelberg, Gustave Roussy, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Karolinska Institutet, Institut d'oncologie de Vall d'Hebron (VHIO), Institut néerlandais du cancer.



Édito

Prs Fabrice Barlesi & Fabrice André

Debutée début 2020, la réorganisation de la recherche de Gustave Roussy se matérialise maintenant. Placée sous la direction d'un board stratégique présidé par le Directeur Général et conseillée par un Conseil Scientifique indépendant, elle reposera sur deux piliers, la Recherche Fondamentale et Translationnelle d'un côté et la Recherche Clinique de l'autre. L'une comme l'autre mettront à disposition des chercheurs et des comités les moyens de mener leurs travaux, de développer des axes émergents et de contribuer aux programmes scientifiques. **Science Infuse** a pour objectif de partager la vie de notre recherche et de nos équipes, vos succès, avec tous les personnels de Gustave Roussy



Le chiffre du mois

- 2819* inclusions
- 131* nouveaux essais activés
- 591 études actives au 31/1/21

*En 2020



Une équipe à la Une

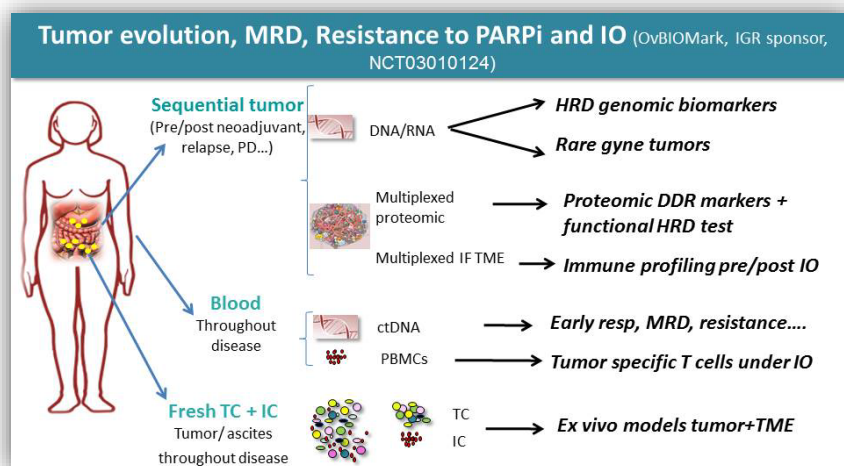
EQUIPE DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE EN GYNECOLOGIE

L'équipe de Recherche Translationnelle des tumeurs gynécologiques dirigée par Alexandra Leary (au sein de l'UMR 981)

Le comité 060 est une équipe multidisciplinaire qui prend en charge des patientes atteintes de tumeurs gynécologiques du diagnostic à la fin du traitement. La recherche clinique, translationnelle et fondamentale est au cœur des objectifs du comité. Plusieurs axes de recherche sont développés en son sein et plusieurs membres font partie d'une UMR. Une de ces équipes totalement dédiée à la recherche translationnelle des tumeurs gynécologiques est dirigée par le Dr Alexandra Leary au sein de l'UMR 981.

Les projets reposent sur l'évaluation d'échantillons tumoraux, d'ascites, ctDNA, PBMC séquentiels tout au long de la maladie (avant, après traitement, à progression et lors de la rechute) afin de décrire l'évolution de leurs profils immuno-génomiques. Les principaux axes de recherche concernent la réparation d'ADN, le micro-environnement immunitaire, la médecine personnalisée et la caractérisation des tumeurs rares gynécologiques.

Cette recherche se fait entre autre en association avec la pathologie (Dr Catherine Genestie), l'équipe chirurgicale du comité 060 (Drs Gouy, Maulard et Prof Morice) et la plateforme de génétique moléculaire (Dr Rouleau). Elle est rendue possible grâce à plusieurs grants internationaux (TransCAN, ERAPerMed) et nationaux (PAIR Gynéco, Emergence, PALBIO).



HRD : Homologous recombination deficiency ; DDR : DNA Damage Response ; IO : immuno-oncology agent ; MRD : minimal residual disease; TC : tumor cell; IC : immune cell; TME: Tumor microenvironnement

La réparation d'ADN

Le cancer de l'ovaire mène l'innovation thérapeutique dans le domaine de la réparation d'ADN et le comité a participé à tous les essais ayant amené à une AMM des inhibiteurs de PARP (iPARP) dans le cancer de l'ovaire en récurrence (SOLO2, ARIEL2, ARIEL3) et en première ligne (SOLO1, PAOLA1). L'équipe du Dr Leary porte plusieurs projets sur l'identification de biomarqueurs de déficit de recombinaison homologue (HRD) et de réponse aux iPARP, dont un test fonctionnel d'HRD par immunofluorescence multiplexé en cours d'évaluation dans l'essai de phase III d'enregistrement pour l'olaparib en 1ère ligne. L'équipe évalue également des signatures génomiques ou l'utilité du « machine learning » par intelligence artificielle pour prédire le statut HRD (collaboration Owkin). Des analyses génomiques tumorales ainsi que des modèles ex vivo issus de tumeurs de patientes permettent de caractériser les mécanismes de résistance primaire ou acquise et d'évaluer de nouvelles associations qui pourraient informer de futurs essais cliniques chez des patientes progressant post-PARPi.

Le microenvironnement immunitaire des cancers gynécologiques

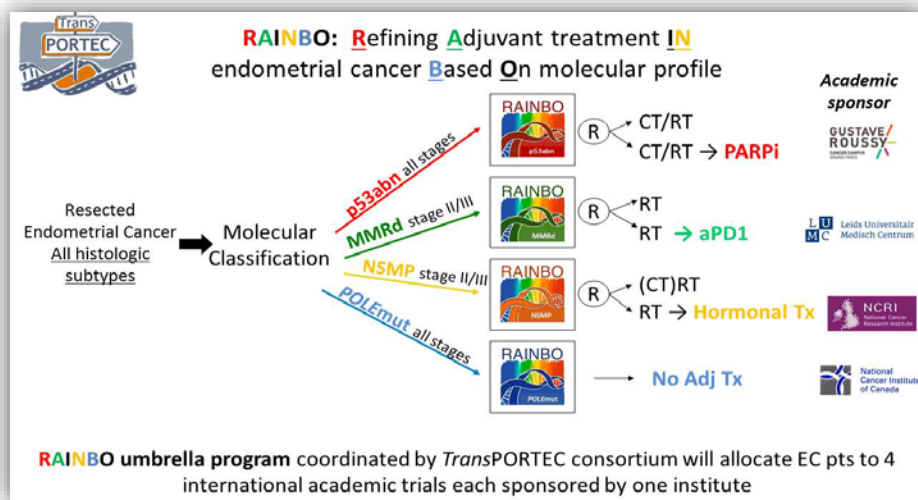
L'équipe s'intéresse à l'impact des traitements anti-cancéreux sur l'immunité anti-tumorale. Des panels d'IF multiplexée et des algorithmes d'analyse d'images automatisée ont été développés pour permettre la caractérisation, et la localisation spatiale des sous-populations immunitaires. La démonstration de l'effet immuno-modulateur de la chimiothérapie néoadjuvante par carboplaïtaxel a mené au 1er essai randomisé d'un anti-PDL1+/-antiCTLA4 associé à une chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer de l'ovaire. Cet essai, INEOV, du Dr Leary est clos, les résultats en attente et les analyses d'échantillons tumoraux et PBMC pre/post-IO sont en cours.

La médecine personnalisée dans les cancers gynécologiques

Des analyses moléculaires réalisées par l'équipe sur de larges cohortes de tumeurs a permis l'identification de plusieurs nouvelles anomalies potentiellement ciblables. Grâce à une collaboration étroite avec le DITEP, ces résultats ont mené à des essais de phase I dédiés aux cancers gynécologiques ou les patientes étaient sélectionnées sur la base de biomarqueurs développés par l'équipe.

Dr Leary est CI national dans un consortium académique européen (TransPORTEC) qui vise à améliorer la caractérisation immuno-génomique des cancers de l'endomètre. Cette collaboration fructueuse a mené, entre autre, à la validation d'une classification moléculaire des cancers de l'endomètre faisable en routine et à la démonstration que 50% des cancers de l'endomètre TP53 muté seraient HRD à l'instar des cancers de l'ovaire. L'un des aboutissements des travaux menés à ce jour au sein de TransPORTEC est l'essai RAINBO, un essai plateforme proposant un traitement adjuvant personnalisé et adapté au profil moléculaire pour les patientes avec un cancer de l'endomètre opéré. L'essai adapté pour les cancers TP53 muté sera dirigé par le Dr Leary (sponsor IGR) et évaluera l'intérêt d'un traitement d'entretien par iPARP. Un important programme de recherche translationnelle sera adossé à cet essai plateforme académique international.

Dr Patricia Pautier





ZOOM sur un essai en cours

ICARUS - Dr Barbara Pistilli, Guillaume Montagnac & Ghada Nachabeh

Etabli dans le cadre du partenariat Gustave Roussy-Daiichi Sankyo, le **programme ICARUS**, dirigé par Guillaume Montagnac et Barbara Pistilli, lance **deux premières études cliniques (ICARUS BREAST01 & ICARUS LUNG01)** nationales, de phase II, ouvertes, multicentriques dans le cancer du sein métastatique RH+/HER2- qui surexprime HER3 et dans le cancer de poumon avancé inopérable. Ces études visent à évaluer l'efficacité de **l'U3-1402 et le DS-1062a, deux nouveaux anticorps conjugués à un inhibiteur de la topoisomérase I** (dérivé de l'exatecan) qui **délivrent très efficacement la drogue aux cellules cancéreuses**. Le traitement sera d'abord étudié en monothérapie avec une collection de données biologiques extensive et ensuite en combinaison avec d'autres traitements potentiellement synergiques. Au cours d'une recherche translationnelle élaborée, ICARUS permettra de mieux caractériser le mécanisme d'action de ces traitements, leurs propriétés immunologiques et le dommage à l'ADN induit par la drogue et également de maximiser leur efficacité en identifiant les biomarqueurs associés à la réponse ou à la résistance aux deux anticorps.



Publications

ScanCovIA - Pr Nathalie Lassau

Dans l'urgence sanitaire quand l'intelligence collective s'allie à l'intelligence artificielle, tout devient possible. L'idée est née début Mars 2020 lorsque la direction de Gustave Roussy demande à ses médecins-chercheurs de s'axer sur la thématique COVID. Notre rôle était d'agir collectivement et vite. Nous nous sommes alliés avec 3 de nos partenaires avec lesquels nous avons travaillé séparément : le service de radiologie du Kremlin Bicêtre (Pr MF Bellin) , le groupe OPIS de l'INRIA/ Paris-Saclay(E Chouzenoux) et la start-up OWKIN (M Blum). Les 4 partenaires ont signés en 10 jours tous les contrats et faits les démarches réglementaires selon les règles RGPD avec la CNIL pour que toutes les données soient intégrées et analysées sur un serveur à Gustave Roussy et à l'INRIA. Au total, 1000 patients ont été inclus un 1 mois, 58 variables cliniques et biologiques ont été recueillies ainsi que les scanners 3D thoraciques (506 341 images) faits à l'admission. Les radiologues ont annotés les images. Les ingénieurs et data scientists ont étudiés selon différentes méthodologies les données en machine et en deep learning. Les résultats ont montrés que **5 facteurs : âge, sexe, saturation en oxygène, urée et taux de plaquettes combinées à l'analyse en deep learning du scanner 3D** permettait de créer un **score AI-Severity** corrélé au pronostic des patients. Ce score , supérieur à 11 autres études publiées incluant 200 à 50 000 patients, permet de prédire la sévérité des patients COVID19 lors de leur arrivée aux urgences. Actuellement ce score AI-Severity est utilisé pour les patients de Gustave Roussy et disponible en open source.



En bref

CERTIFICATION

Maintien de la Certification ISO9001 de la DRC et du DITEP suite à l'audit annuel de renouvellement réalisé par l'AFNOR en fin d'année 2020
Guylène Chartier & Delphine Vuillier-Le Goff

DEVELOPPEMENT DURABLE :

Gustave Roussy se met au vert avec l'ambition nouvelle d'améliorer son impact environnemental et de s'inscrire dans une démarche durable. Afin d'inaugurer ce grand changement dans la politique de l'établissement, il a été décidé de supprimer les bouteilles d'eau en plastique ! Source importante de pollution, cette pratique se verra réduite au strict minimum et des fontaines à eau filtrée prendront le relai pour assurer un accès à l'eau sûr et de qualité pour tous. Avant son déploiement, ce changement sera expérimenté au printemps au sein de services pilotes dont fait partie la DRC. Merci pour votre implication !

Marie Bascou & Lauriane Bordenave

SPARK :

SPARK est le nouveau programme annuel de Gustave Roussy visant à faire émerger des projets de recherche prospectifs menés par de jeunes investigateurs.

Les participants sélectionnés bénéficient d'une formation dédiée et d'un accompagnement multidisciplinaire auprès de cliniciens, chercheurs et méthodologistes experts, jusqu'aux campagnes des PHRC et appels d'offres académiques.

Sophie Espenel & Ronan Flippot



Flagship

INTERCEPTION - Dr Suzette Delaloge



L'identification de personnes à risque augmenté de cancer permet de sélectionner les individus qui bénéficieraient potentiellement le plus de la détection de lésions précurseurs, de cancers invasifs à un stade précoce et de rares tumeurs agressives. Dans le cadre du programme Interception, l'étude de cohorte prospective exploratoire LEAH vise à identifier la/les meilleures techniques d'ADN circulant pour détecter les cancers invasifs à un stade précoce chez les personnes présentant un risque accru de cancer

Dans LEAH, 5400 personnes à risque augmenté de nombreux cancers qui acceptent de participer à l'étude (et 750 volontaires sains) remplissent des questionnaires simples et ont un prélèvement de plasma et de salive à l'inclusion, ainsi qu'un immunophénotypage sanguin. Leurs images sont également collectées ainsi que des urines, chez les fumeurs. Le suivi dure 3 ans, essentiellement virtuel hormis une visite physique et un tube de sang prélevé à 1 an de l'inclusion. En cas de cancer, il est demandé aux participants de bien vouloir nous donner accès à du matériel tumoral, ainsi qu'un nouveau tube de plasma et un nouveau profilage immunitaire. LEAH devrait contribuer à changer notre approche de la détection précoce des cancers !

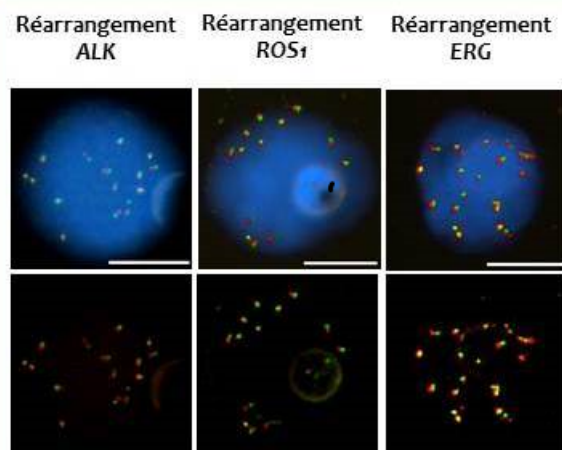


Plateformes

CELLULES CIRCULANTES RARES - Françoise Farace, PhD

La plateforme cellules circulantes rares est spécialisée dans l'analyse moléculaire d'éléments cellulaires sanguins rares comme les cellules tumorales circulantes (CTC) et les cellules/progéniteurs endothéliaux circulants (CEC/CEP), utilisés comme biomarqueurs dans le cadre d'essais thérapeutiques. Elle a développé des technologies innovantes d'analyse moléculaire par FISH et séquençage de cellule unique (séquençage ciblé, séquençage de l'exome). Les projets en cours portent principalement sur l'identification de mutations de résistance dans les CTC de cancer du poumon traité par des inhibiteurs de tyrosine kinase et sur les marqueurs prédictifs de la réponse aux inhibiteurs de PARP dans les cancers de la prostate, du poumon et de l'ovaire. Une étude vise à étudier l'intérêt des CEC pour prédire la gravité

de la COVID-19. La plateforme a récemment établi le modèle de la membrane chorioallantoïque (CAM) d'embryon de poulet pour étudier l'activité métastatique de cellules cancéreuses et réaliser des tests pharmacologiques. La plateforme développe un projet propre qui a pour but de mieux comprendre la biologie des CTC et les bases de leur potentiel métastatique par le développement de modèles de xénogreffes et de lignées de CTC. La plateforme est partenaire de consortiums européens qui visent à valider et standardiser les technologies d'analyse de la biopsie liquide (CTC, ctDNA)



Détection de biomarqueurs dans des CTC de cancer du poumon (réarrangements ALK et ROS1), et de cancer de la prostate (réarrangement ERG)



Du côté des comités

COMITE ORL – Dr Ingrid Breuskin

Ouverture de l'essai de phase III TRILYNX, associant le Debio 1143 à la radio-chimiothérapie concomitante. Cette étude fait suite à l'essai de phase II qui avait montré une efficacité supérieure du nouveau schéma thérapeutique par rapport au standard de la radio-chimiothérapie cisplatine à haute dose (cf. <https://www.gustaveroussy.fr/fr/good-know-02>)



À voir, à lire...

- Durvalumab compared to maintenance chemotherapy in metastatic breast cancer: the randomized phase II SAFIRO2-BREAST IMMUNO trial.
Nat Med. 2021 Jan 18.
- Priority COVID-19 Vaccination for Patients with Cancer while Vaccine Supply Is Limited.
Cancer Discov. 2021 Feb;11(2):233-236.
- Tumour-infiltrating lymphocyte density is associated with favourable outcome in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immunotherapy.
Eur J Cancer. 2021 Jan 27;145:221-229.
- Immunodynamics of explanted human tumors for immunoncology.
EMBO Mol Med. 2020 Dec 29;13(1):e12850.



CTMS

Les équipes de recherche clinique et de la DTNSI travaillent depuis plus d'un an au développement d'un **Clinical Trial Management System (CTMS)** en lien avec un prestataire externe. Ce nouveau logiciel « **Innogec** » va être déployé en phase pilote sur les six prochains mois et permettra à terme la gestion de tous les essais cliniques conduits à Gustave Roussy. Ses principales fonctionnalités permettront d'avoir des informations détaillées sur les études, les traitements et leur design, d'assurer un suivi des inclusions des patients, des visites et des actes selon les calendriers protocolaires, de faciliter les pré-facturations et de générer des statistiques et indicateurs sur l'ensemble de notre activité de recherche clinique et celle de chacun des comités pluridisciplinaires. Nous comptons vivement sur la collaboration de tous les métiers pour ce projet institutionnel important, pour l'avancée duquel le groupe de travail vous informera régulièrement.

Dr. Eric Angevin (pilote du projet CTMS) & Pr. Fabrice Barlesi



Agenda

MAI 2021

Mois de la Recherche

CTMS

A compter du 15 février, début des formations sur le CTMS

Contact :

Karine Blanchet

Tél.: 01 42 11 62 18

N'hésitez pas à communiquer à l'équipe de la Science Infuse les informations que vous souhaiteriez voir figurer ici