AXES DE TRAVAIL

Améliorer les connaissances fondamentales avec approche intégrative

Andreas Bikfalvi

Améliorer le diagnostic, l'évaluation de la réponse au traitement ,et la surveillance

François Ducray , Jean-Marc Constans

Développer des traitements innovants

Elizabeth Moyal, Olivier Chinot

Prendre en compte la qualité de vie et le handicap

Cécile Flahaut , Damien Ricard

LA LIGUE CONTRE LE CANCER

FONDATION ARC POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER Reconnue d'utilité publique

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE Liberté Égalité Fraternité

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

SÉMINAIRE DE LANCEMENT DU PROGRAMME D'ACTIONS INTÉGRÉES DE RECHERCHE SUR LES TUMEURS CÉRÉBRALES (PAIR TUMEURS CÉRÉBRALES)

AXE 1 - AMÉLIORER LES CONNAISSANCES FONDAMENTALES À VISÉE INTÉGRATIVE

23 OCTOBRE 2020

DEFIS CONCERNANT LES CONNAISSANCES FONDAMENTALES DES TUMEURS CEREBRALES PRIMITIVES

D'un point de vue fondamental et intégratif

Défi 1: Mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie, biologiquement et épidémiologiquement

Défi 2: Mieux comprendre le rôle de l'environnement de la tumeur et du patient

Défi 3: Mieux caractériser l'hétérogénéité de la tumeur et des patients (vulnérabilité)

Défi 4: Développer des nouveaux modèles pour l'étude des tumeurs cérébrales

Défi 5: Eclaircir l'impact de la tumeur sur la physiologie du système nerveux central et la physiologie en générale systémique (et vice-versa) ou avec autres pathologies

Défi 6: Comprendre les mécanismes de la récidive et de l'état dormant des TCP

RECOMMANDATIONS POUR LE PAIR TUMEURS CEREBRALES (HISTOIRE NATURELLE)

1. Appréhender l'histoire naturelle des tumeurs cérébrales

-a. l'histoire naturelle des tumeurs cérébrales : origine(s) mutationnelle(s), évolution, oncogénicité

-b. Améliorer les connaissances sur l'incidence et l'histoire naturelle des tumeurs primitives du système nerveux central en France

-

RECOMMANDATIONS POUR LE PAIR TUMEURS CEREBRALES (HISTOIRE NATURELLE)

a. Appréhender l'histoire naturelle des tumeurs cérébrales et spécificités neurales: origine(s) mutationnelle(s), évolution, oncogénicité

- Sur le plan national, de mener chez les patients avec tout type de tumeurs cérébrales, **la caractérisation approfondie des altérations génétiques et transcriptomiques grâce aux récents développements technologiques de la génomique**, pour une compréhension des gènes développementaux potentiellement oncogéniques.

- Un premier élément serait la mise en place d'une **prise en charge multidisciplinaire avec analyses génétiques systématiques** (constitutionnelles et somatiques).

- De potentielles prédispositions pourraient faire l'objet de **validations cellulaires (oncogenicité) et préclinique** à l'aide de modèles animaux, et des stratégies ex vivo pourraient être montées pour tester de potentielles thérapies ciblées déjà disponibles contres des voies de signalisation génétiquement altérées.

RECOMMANDATIONS POUR LE PAIR TUMEURS CEREBRALES (HISTOIRE NATURELLE)

1b. Améliorer les connaissances sur l'incidence et l'histoire naturelle des tumeurs primitives du système nerveux central en France

- Quelle est la répartition géographique en France ?

-Comment évolue l'incidence des tumeurs, standardisée sur l'âge et le sexe au cours du temps ?

- Quel est l'impact des stratégies diagnostiques ou thérapeutiques sur l'incidence de ces tumeurs?

- Quel est l'accès aux soins des patients et leur parcours de soins en fonction de caractéristiques individuelles et géographiques ?

-Quelle est la prévalence en France de ces tumeurs, globalement et par types ?

Quelle est l'histoire naturelle des tumeurs du système nerveux central, en fonction des types ?

RECOMMANDATIONS POUR LE PAIR TUMEURS CEREBRALES (ENVIRONNEMENT TUMORAL)

2a. Caractériser plus en détail l'environnement tumoral (TME, systémique etc..)

- Ceci Inclue vaisseaux, neurones, astrocytes, microglie, cellules immunitaires et matrice extracellulaire
- Caractériser le rôle du SNC dans le développement des TCP
- Caractériser l'environnement immunosuppresseur des tumeurs cérébrales
- Etablir/caractériser les signalisations moléculaires cross-talk entre différents types de cellules (« normales » vs tumorales) :

->Dans différentes parties d'une même tumeur (prendre en compte la notion normoxie vs hypoxie)

->Dans les tumeurs primaires vs tumeurs à récurrence (importance de modèles précliniques adéquats pour les récurrences)

->Dans la masse tumorale vs les fronts d'invasion

->Au cours du traitement – (importance des modèles précliniques à développer)

RECOMMANDATIONS POUR LE PAIR TUMEURS CEREBRALES (ENVIRONNEMENT TUMORAL)

2b. Etude de l'impact de l'environnement externe sur les TCP

Mener des recherches sur le rôle de l'environnement sur les tumeurs primitives du système nerveux central et rechercher des interactions entre facteurs environnementaux, génétiques, épigénétiques et fonctionnels

RECOMMANDATIONS POUR LE PAIR TUMEURS CEREBRALES (HETEROGENEITE TUMORALE)

3. Caractérisation de l'hétérogénéité inter et intra-tumorale

- Pour l'aide au diagnostic /classification des patients

- Profils omiques/big data : résoudre les profils pour différencier cellules tumorales des cellules du microenvironnement (aide des bioinformaticiens) – proposer de nouvelles bases de classification (réseaux vs évaluation linéaire- biologie des systèmes –« machine learning » intégrative…)

- Utiliser des méthodes d'imagerie originales (développer l'imagerie moléculaire et métabolique sur patients – imagerie fonctionnelle)

- Etablir la relation avec les caractéristiques des modèles précliniques – collection de modèles caractérisés par des méthodes standardisées entre laboratoires – obtention de modèles pour les différentes sous classes de tumeurs (aide pour l'investigation de thérapies innovantes)

RECOMMANDATIONS POUR LE PAIR TUMEURS CEREBRALES (MODELES DES TCP)

4. Développer des nouveaux modèles pour l'étude des tumeurs cérébrales

- Établir des modèles *in vitro/ex vivo* complexe qui récapitule mieux le cerveau humain

- Reconstituer complétement un microenvironnement tumoral in vitro utilisant l'organe-sur chip ou autres approches (organoides)

- Développer des modèles computationnels (algorithmes etc..), impact de l'intelligence artificielle

- Utiliser ces modèles pour répondre à des questions concernant l'interaction entre des cellules de GBM/Méningiomes/ etc.. et l'environnement cérébral.

- Développer des modèles plus pertinent pour la clinique (murins, protocole de Stupp..)

RECOMMANDATIONS POUR LE PAIR TUMEURS CEREBRALES (LIEN AVEC LA PHYSIOLOGIE)

5. Établir des relations avec la physiologie du système nerveux central et la physiologie en générale systémique ou avec autres pathologies (neurodégénératives...)

-Utiliser des méthodes innovantes d'imagerie des neurosciences pour mieux comprendre l'interaction entre tumeurs cérébrales et cerveau normal

- Utiliser les connaissances sur le développement cérébral – relation entre tumeurs pédiatriques et adultes

- Tirer des leçons du repositionnement de drogues utilisées pour d'autres pathologies (diabète …)

RECOMMANDATIONS POUR LE PAIR TUMEURS CEREBRALES (RESISTANCES)

6. Comprendre les mécanismes de la récidive et résistance au traitement

- Mécanismes intégrés et facteurs qui contribuent à la résistance, la migration/l'invasion : quelles sont les contributions des cellules souches, des mutations somatiques et rôle des éléments du microenvironnement tels que l'hypoxie, le compartiment vasculaire, les infiltras astrocytaires, la microglie, les macrophages… Modèles intégrés animaux, développement de modèles cellulaires intégrés….

- Contribution de la réponse au stress et la signalisation qu'y est associée à la résistance

SÉMINAIRE DE LANCEMENT DU PROGRAMME D'ACTIONS INTÉGRÉES DE RECHERCHE SUR LES TUMEURS CÉRÉBRALES (PAIR TUMEURS CÉRÉBRALES)

AXE N°2: AMÉLIORER LE DIAGNOSTIC, L'EVALUATION DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT ET LA SURVEILLANCE

LA LIGUE CONTRE LE CANCER

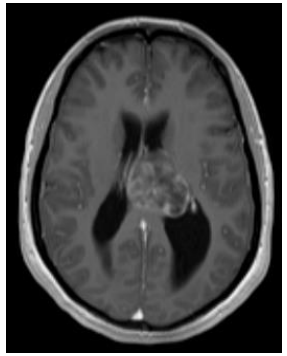
FONDATION ARC POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER
Reconnue d'utilité publique

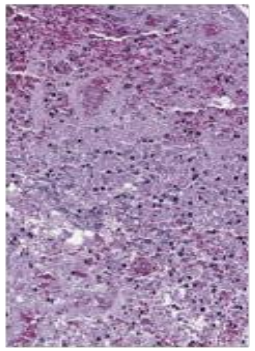
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

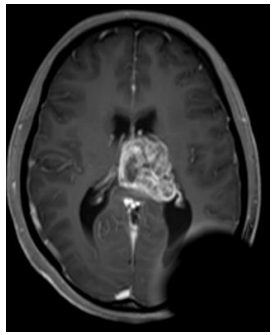
PROBLÈMES RENCONTRÉS AU COURS DE 3 PHASES

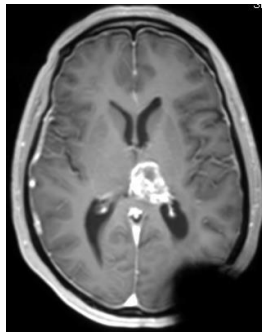
Diagnostic



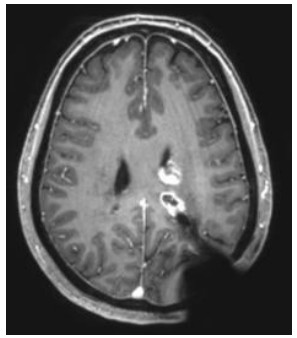


Traitement et surveillance





Récidive



PHASE DIAGNOSTIQUE: SYNTHÈSE

- **Problèmes en période pré-opératoire:**

- Diagnostic en imagerie imparfait (bas grade vs haut grade ?)
- Tumeurs difficilement accessibles à une biopsie (tronc cérébral)
- Absence de biomarqueur diagnostique

- **Problème en per-opératoire**

- Absence d'analyse moléculaire rapide qui pourrait guider la chirurgie

- **Problèmes au cours du diagnostic anatomopathologique**

- Tumeurs difficilement classables malgré les progrès de la classification des TC
- Tumeurs dont l'agressivité est difficile à évaluer (grading imparfait, manque de marqueur pronostiques, hétérogénéité spatiale)

PHASE DIAGNOSTIQUE: SYNTHÈSE

- **Besoins:**

- Développer de nouvelles modalités d'imagerie, nouvelles méthodes d'analyse (radiomique, IA)
- Identifier des biomarqueurs diagnostiques, pronostiques (protéomique, métabolomique)
- Identifier des biomarqueurs tissulaires et circulants (sang, LCR)
- Caractériser l'hétérogénéité spatiale des TC
- Intégrer l'imagerie et les biomarqueurs

- **Forces:**

- Collections biologiques uniques (POLA, RENOCLIP, French Glioblastoma Bank)
- Recensement National des Tumeurs Primitives du Système Nerveux Central
- Expertises (neuropathologie, imagerie, translationnel,…)

SÉMINAIRE DE LANCEMENT DU PROGRAMME D'ACTIONS INTÉGRÉES DE RECHERCHE SUR LES TUMEURS CÉRÉBRALES (PAIR TUMEURS CÉRÉBRALES)

Développement des Traitements Innovants

Elizabeth Moyal

(propositions issues d'échanges avec H Chneiweiss, E Tabouret; D Stephan; ; C Seva; V Gouaze-Andersson; M Dontenwill; M Kalamarides ; JM Constans; J Mosser)

23 octobre 2020

GRANDS AXES DE DÉVELOPPEMENT THÉRAPEUTIQUES EN VUE D'OPTIMISER LE TRAITEMENT DES TUMEURS CEREBRALES PRIMITIVES

I. Immunothérapie et TC : Pourquoi échec actuel? Mécanismes? Quelles populations? Optimisation thérapeutique

II. Plasticité cellulaire et résistance thérapeutique : mécanismes d'action, cibles thérapeutiques. De la biologie à la clinique

III. Combinaison thérapeutique (Radiothérapie et chimiothérapie) avec inhibiteurs de la réparation des dommages à l'ADN

IV. Apport de la Chimie, de la physique et des nanomateriaux dans l'optimisation thérapeutique

SÉMINAIRE DE LANCEMENT DU PROGRAMME D'ACTIONS INTÉGRÉES DE RECHERCHE SUR LES TUMEURS CÉRÉBRALES (PAIR TUMEURS CÉRÉBRALES)

RESTITUTION GROUPE DE TRAVAIL AXE 4: PRENDRE EN COMPTE LA QUALITÉ DE VIE ET LE HANDICAP

CÉCILE FLAHAULT, MC-HDR UNIVERSITÉ DE PARIS; HÔPITAL GUSTAVE ROUSSY
PR DAMIEN RICARD, HÔPITAL PERCY

LA LIGUE CONTRE LE CANCER
FONDATION ARC POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER Reconnue d'utilité publique
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE Liberté Égalité Fraternité
INSTITUT NATIONAL DU CANCER

QUANTIFIER LE HANDICAP PHYSIQUE POUR LE RÉHABILITER

1. Les sciences de l'ingénieur au service de la réhabilitation

Objectif: documenter l'intérêt et les effets de l'utilisation de certaines technologies dans la quantification du handicap et dans la prise en charge en réhabilitation

- Mise au point d'échelles neuropsychologiques adaptées aux patients cérébro-lésés et permettant la mesure d'un déclin cognitif
- Place et intérêt de l'utilisation des sciences de l'ingénieur (quantification du mouvement, réalité virtuelle) dans le processus de réhabilitation et dans la quantification des modifications durables
- Méthodologie mixte avec suivi en vie quotidienne

LA LIGUE CONTRE LE CANCER
FONDATION ARC POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER Reconnue d'utilité publique
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE Liberté Égalité Fraternité
INSTITUT NATIONAL DU CANCER

CONNAITRE ET TRAITER LA TOXICITÉ DES TRAITEMENTS ANTI-CANCÉREUX

2. Effets sur le tissu sain des traitements anti-cancéreux

Objectifs: repérer les effets (sur le tissu sain) des traitements pour pouvoir être mieux à même de choisir les traitements les plus adaptés en terme de qualité de vie et d'impact psychologique; évaluer l'impact des effets secondaires sur la qualité de vie des patients

- Favoriser des réseaux de soin de prise en charge des effets indésirables neurologiques des traitements anti-cancéreux
- Méthodes d'évaluation par imagerie cérébrale, autres biomarqueurs et des issues psychologiques par questionnaires
- Documenter la balance bénéfice des traitements/toxicité y compris en terme de la qualité de vie et d'impact psychologique (effet psychopathologiques, tolérance psychologique)

LA LIGUE CONTRE LE CANCER
FONDATION ARC POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER Reconnue d'utilité publique
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE Liberté Égalité Fraternité
INSTITUT NATIONAL DU CANCER

CONNAITRE ET TRAITER LA TOXICITÉ NEUROPSYCHOLOGIQUE DES TRAITEMENTS ANTI-CANCÉREUX

3. Prise en charge des effets secondaires neuropsychologiques et psychologiques suite aux traitements anti-cancéreux

Objectif1 : décrire les interactions entre ces différents niveaux d'interventions (i.e. réhabilitation cognitive et biomarqueurs)

Objectif 2: décrire les effets attendus et obtenus sur les séquelles chez le patient en rémission : prévention et réhabilitation cognitive, amélioration des compétences/habilités sociales

- Description/évaluation de la PEC médicale, sociale et psychologique/neuropsychologique et des réseaux de soins post traitement

LE HANDICAP COMME FACTEUR PRONOSTIC DU CANCER

4. Facteurs pronostic des modifications durables/handicap

Objectif: décrire le rôle modérateur de variables psychosociales (i.e. fonctionnement familial, des proches, environnement social/professionnel, soutien social perçu…) sur les effets secondaires

- Identification des facteurs modérateurs des effets secondaires/toxicité
- Méthodologies mixtes quantitatives et qualitatives

LES DONNÉES PSYCHOSOCIALES COMME FACTEUR PRONOSTIC DU CANCER

5. Données psycho-sociales comme marqueur pronostic du cancer.

Objectif: opérationnaliser (trouver les indicateurs psycho-sociaux) et mettre en évidence les interactions entre pronostic du cancer et données psychosociales qui sont pour le moment décrites cliniquement

- Méthodologies quantitatives descriptives puis utilisant des modèles multifactoriels afin de tester les interactions entre variables (facteurs psycho-sociaux/pronostic/expression des séquelles)

THÉMATIQUES DE RECHERCHE À ENCOURAGER

6. Impact psychologique des traitements

Objectifs: décrire quantitativement les retombées en terme de qualité de vie et d'impact psychologique (détresse et fonctionnement neurocognitif) en lien avec la toxicité cognitive des traitements

- Thématique transversale
- Susciter des recherches menées sur un nombre important de patients au niveau national par suivi de cohortes
- Approche comparative quantitative des différentes modalités de traitement et des différents sites tumoraux

L' APRES CANCER

7. Reconstruction post cancer

Objectif: identifier les liens entre les effets secondaires psychologiques et neuropsychologiques, et le transformations durables du sujet, et pouvoir recommander des personnes/services ressources

- Post traitement et réhabilitation : retour au travail chez l'adulte, questions du passage de l'enfance à l'âge adulte et insertion professionnelle, reconstruction de la vie familiale, place des proches et de leurs difficultés
- Méthodologie quantitative: tests médicaux, tests neurocognitifs, échelles de détresse psychologique
- Variables d'intérêt: fatigue, identité, image de soi au travail, représentations sociales, stigmatisation réelle/perçue

LE PATIENT, SON AIDANT PRINCIPAL ET LES PROCHES

8. Implication des patients et recherche participative

Objectif : recueil des attendus des patients, de leur aidant principal et de leurs familles en terme de qualité de vie face aux effets secondaires inévitables, de l'évaluation de la balance bénéfice-risque des traitements et des intérêts de recherche

- Documenter l'intérêt de l'implications des survivants/patients experts/aidants principaux experts/parents de patients à la définition des axes cliniques prioritaires ; et des axes de recherche
- Méthodologie: enquête et qualitative

Messages importants

- LI serait à déposer le 18/03
- Tumeurs cérébrales primitives
- Adulte
- 5-7 équipes
- Budget: 500 KE – 1 ME
- Ce qui pourrait être valorisé:

- Collaborations avec sciences fondamentales
- Caractère intégré