

# IUCT ONCOPOLE info



## LEUCÉMIE AIGÜE MYÉLOÏDE : ILS EXPLIQUENT DES RÉSISTANCES AU TRAITEMENT

Découvrez  
8 projets de recherche

Journée détente  
et bien-être

# LEUCÉMIE AIGÜE MYÉLOÏDE ILS PEUVENT ENFIN EXPLIQUER LES RECHUTES

Pour la première fois des chercheurs du Centre de recherches en cancérologie de Toulouse (CRCT, Inserm) et de l'Institut universitaire du cancer Toulouse-Oncopole (IUCTO) peuvent expliquer pourquoi et comment les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde peuvent rechuter. Pour cela, ils ont utilisé un modèle animal mimant l'évolution de la maladie à partir de cellules de patients. Un mécanisme observable pour d'autres pathologies. Le journal international « Cancer Discovery » vient de publier ces résultats.

Lorsque le professeur Christian Récher, responsable du service d'hématologie à l'IUCT-O, rencontre Jean-Emmanuel Sarry, ils partagent une même envie : comprendre pourquoi des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rémission complète à la suite d'une chimiothérapie intensive rechutent quelques mois après. L'explication jusqu'alors avancée reposait sur la responsabilité des cellules souches cancéreuses, considérées comme résistantes à la chimiothérapie. Une hypothèse jamais véritablement vérifiée dans un contexte similaire.

Au moment de leur rencontre en 2009, Jean-Emmanuel Sarry travaillait aux États-Unis sur une approche innovante : le modèle animal de xéno greffes. Il s'agit de greffes de cellules humaines malades sur des souris très immunodéficientes et donc permissives à toute cellule humaine. C'est le concept qu'il propose à Christian Récher pour valider ou invalider le rôle des cellules souches dans la résistance à la chimiothérapie et le processus de rechute. Les bases de leur collaboration sont jetées.

## La responsabilité des cellules souches battue en brèche

En 2010, Jean-Emmanuel Sarry rejoint le CRCT pour lancer ce projet de recherche translationnelle en partenariat étroit avec le Centre régional d'exploration fonctionnelle et de ressources expérimentales dirigé par le Docteur Yara

Barreira et le service d'hématologie du CHU de Toulouse. Ils fondent l'équipe Inserm RESISTAML en 2014. Sept années après, la responsabilité des cellules souches est battue en brèche. Les résultats de leur étude publiée dans le journal « Cancer Discovery » en avril 2017 le démontrent et révèlent de nouvelles perspectives : « Nous avons greffé les cellules de 25 patients atteints de LAM sur ces modèles murins pour pouvoir reproduire les caractéristiques exactes de la maladie de chaque patient. C'est le concept de souris compagnon. Le modèle animal a reçu le même traitement que son patient avec une réponse et un résultat clinique identique », explique Jean-Emmanuel Sarry.

L'analyse biologique des cellules survivantes résiduelles après le traitement dans ces modèles murins (avant et après traitement) a prouvé que les cellules souches sont, comme les autres, détruites par la chimiothérapie. En revanche, les chercheurs découvrent que des cellules leucémiques résistent. Leur point commun : une hyperactivité énergétique de

## UNE APPROCHE INNOVANTE : LES XÉNOGREFFES

leurs mitochondries. Sur-stimulées, elles sont capables d'affronter les assauts des traitements.

« Ce sont elles, et pas nécessairement les cellules souches leucémiques, qui favoriseraient les rechutes » avance le professeur Christian Récher. L'activité métabolique excessive de ces cellules devient dès lors une cible thérapeutique. Pour la première fois, un modèle animal de LAM bâti à partir de cellules de patients explique les récurrences du patient après les traitements et permet de les étudier de façon exhaustive. Des essais de phase I et II sur l'homme sont et vont être lancés pour valider cette hypothèse. Ces approches sont très onéreuses et nécessitent une congruence d'expertises, de technologies et de moyens financiers. Nous faisons partie d'une poignée de laboratoires au monde qui peuvent mettre en œuvre ce type d'approche en routine.

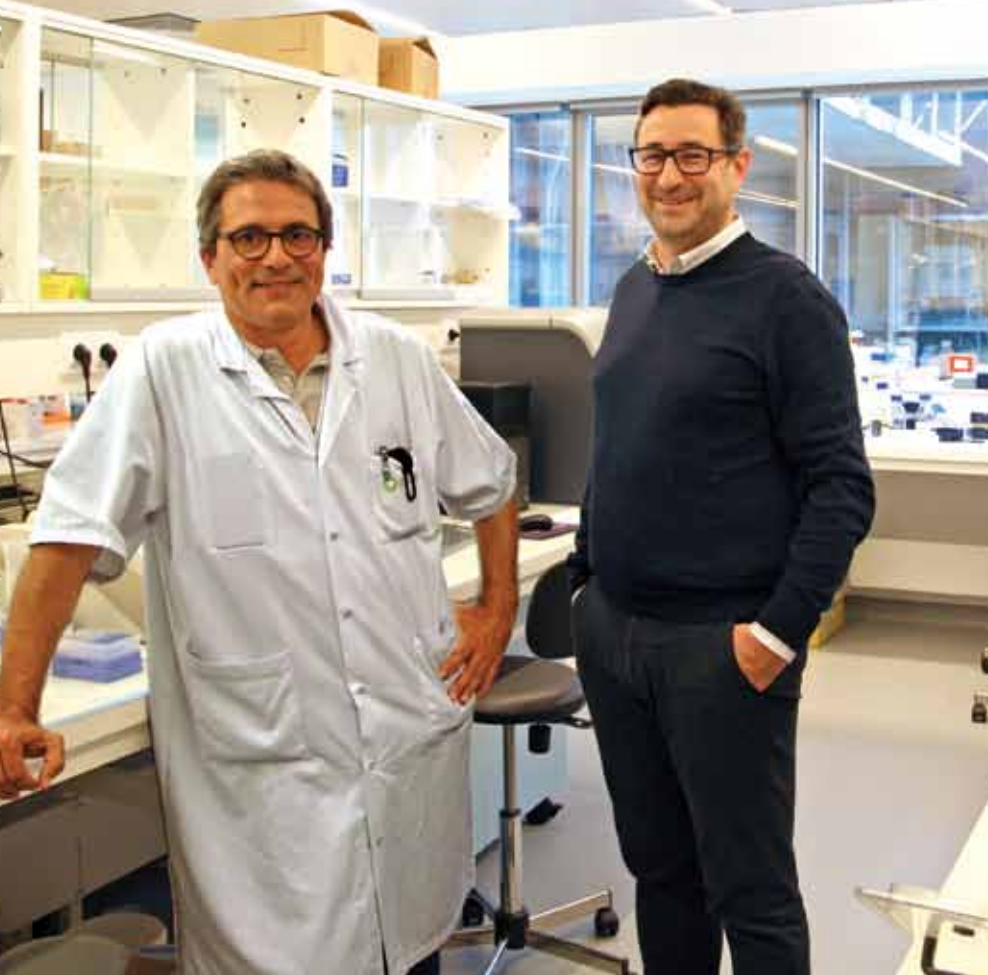
Christian Récher  
et Jean-Emmanuel Sarry



## LES VOIES OUVERTES PAR CETTE DÉCOUVERTE

Cette confirmation scientifique, non attendue, qui réduit la responsabilité des cellules souches cancéreuses a servi immédiatement de point de référence à plusieurs équipes dans le monde. Des projets de développement clinique de nouveaux inhibiteurs de la mitochondrie prennent appui sur cette étude. Ils pourront être appliqués à d'autres pathologies.





## ELARGIR L'OFFRE DE RECHERCHE CLINIQUE AUX PATIENTS ÂGÉS



Bastien Cabarro

Un tiers des cancers survient chez des personnes de plus de 70 ans. Il s'agit d'une prise en charge complexe, car les personnes ont un capital santé hétérogène : certains l'ont très bon, d'autres plus fragiles peuvent souffrir de plusieurs pathologies chroniques, avoir perdu leur autonomie, être face à des changements familiaux, émotionnels et socio-économiques majeurs. Les protocoles thérapeutiques doivent pouvoir tenir compte de ces différences. « Nous souhaitons que ces patients puissent être davantage inclus dans des essais cliniques : aujourd'hui leur taux de participation est bien inférieur à celui de populations plus jeunes », explique le docteur Loïc Mourey, oncogériatre. Les essais cliniques sont nécessaires pour créer

de nouvelles molécules et pour aider au développement de référentiels spécifiques aux personnes âgées. Les équipes de l'Institut s'investissent pour faire avancer les connaissances dans ce domaine. Récemment, Bastien Cabarro, biostatisticien, a remporté le « Prix Michel Héry pour une étude présentée dans un congrès international »\* pour ses travaux exposés au congrès mondial d'Oncogériatrie SIOG (International Society of Geriatric Oncology). Il a mis au point une méthodologie inédite pour la conduite des essais cliniques de phase II en oncogériatrie. Ce modèle prend en compte l'hétérogénéité des patients âgés et permet de concevoir des essais cliniques adaptés aux sujets âgés.

\*6<sup>e</sup> Monaco Age Oncologie.

### Cancer du poumon : vers une nouvelle cible thérapeutique

L'équipe de pneumologie de l'IUCT Rangueil-Larrey (Pr Julien Mazières) et la plateforme de biostatistique IUCT-O (Thomas Filleron) ont ces dernières années coordonné plusieurs études internationales sur des biomarqueurs émergents (HER2, BRAF et ROS1), susceptibles de devenir des cibles thérapeutiques. Leur dernière étude, associant les principaux centres européens, américains et asiatiques porte sur la translocation de l'oncogène RET. Elle a fait l'objet d'une publication dans le Journal of Clinical Oncology, l'une des revues scientifiques les plus reconnues au monde.

### Le plus haut niveau de certification pour la recherche clinique et la biostatistique

En 2016, l'institut décrochait la norme ISO 9001:2015 pour le management des essais cliniques en cancérologie. C'était alors le premier établissement français à l'obtenir. Un an plus tard, il renouvelle sa certification avec un périmètre étendu à sa plateforme de biostatistique/méthodologie. Un leadership réaffirmé et une attractivité en hausse : + 12% d'essais cliniques menés en 2016, + 30% de patients bénéficiant d'un traitement innovant.

Muriel Poublanc, responsable du bureau des essais cliniques, et Thomas Filleron, chef de la biostatistique.



# DÉCOUVREZ

## 8 PROJETS DE RECHERCHE



Bruno Ségui

### 2 CANCER DE L'OVAIRE : PROPOSER DE NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

La connaissance de la signalisation intracellulaire et de sa dérégulation dans les cancers a débouché sur la découverte de nouvelles thérapies ciblées. Des outils thérapeutiques innovants que le docteur Julie Guillermet-Guibert, chercheur à l'Inserm et responsable d'une équipe de recherche au CRCT, propose d'explorer dans le cas très précis du cancer de l'ovaire, troisième cause de décès par cancer chez la femme. En coordination avec le docteur Céline Basset, pathologiste à l'IUCT-O, le projet pBIOP vise à déterminer par quels mécanismes les cellules cancéreuses vont adapter leur fonctionnement pour résister aux thérapies qui ciblent les voies de prolifération et de survie. Comprendre ce mécanisme permettrait à terme d'identifier, pour chaque patiente, la stratégie thérapeutique anti-tumorale la plus efficace possible.



Julie Guillermet-Guibert



Elizabeth Cohen-Jonathan Moyal

### 4 TUMEUR CÉRÉBRALE : CIBLER LE MÉCANISME DE RECHUTE

Responsable du département de radiothérapie de l'IUCT Oncopole, le professeur Elizabeth Cohen-Jonathan Moyal porte le projet Endoglimaging. Objectif : comprendre pourquoi les glioblastomes, tumeurs primitives cérébrales hétérogènes et très agressives, présentent des risques de récurrence élevés malgré les traitements de chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. Tout l'enjeu de cette étude est de corrélérer, à partir d'une soixantaine de cellules-souches tumorales de glioblastome, la capacité

de certaines cellules à se transformer en cellules endothéliales sous l'effet de l'irradiation. Ces cellules endothéliales pourraient faire le lit de la récurrence en favorisant la formation de vaisseaux tumoraux selon l'hypothèse émise dans cette étude. À terme, ces résultats permettraient de prédire le type et la zone de récurrence et d'associer à la radiothérapie, pour chaque patient, un traitement personnalisé et adapté pour la contrôler, en fonction de son type de cellule tumorale et de sa plasticité sous rayons.

### 1 MÉLANOME : DÉVELOPPER UNE NOUVELLE STRATÉGIE D'IMMUNOTHÉRAPIE

Le projet MELANICa sur le mélanome évaluera le bénéfice potentiel de l'association des immunothérapies et des anti-TNF sur la réponse immunitaire anti-mélanome. En effet, des études précliniques réalisées au CRCT ont montré que les anti-TNF, des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale, améliorent les résultats des immunothérapies contre le mélanome. Les anti-TNF sont des médicaments utilisés actuellement chez l'Homme dans le traitement de certaines maladies auto-immunes. L'équipe 4 du CRCT, dirigée par le professeur Thierry Levade et le docteur Nathalie Andrieu-Abadie, porte le projet MELANICa, coordonné par le professeur Bruno Ségui, en collaboration avec le professeur Nicolas Meyer, onco-dermatologue à l'IUCT-O et membre de l'équipe 3 du CRCT, et le professeur Maha Ayyoub, immunologiste à l'IUCT-O et responsable de l'équipe 1 du CRCT.

### 3 SARCOMES : ÉVITER LES EFFETS INDÉSIRABLES GRÂCE À LA PHARMACOGÉNÉTIQUE

Le projet de recherche PG-TRAB, dirigé par le docteur Fabienne Thomas, pharmacologue, en collaboration avec le docteur Christine Chevreau (IUCT-O), porte sur l'étude des marqueurs pharmacogénétiques associés à la toxicité hépatique du médicament, la Trabectedine, utilisée dans le traitement des sarcomes. L'un de ses effets indésirables est de perturber les fonctions hépatiques. Nous devons déterminer le rôle que joue le génome dans la réponse à ce médicament. Ce qui permettrait à terme d'adapter la posologie à chaque patient. L'objectif de PG-TRAB est de mener une étude à plus grande échelle grâce à l'ADN déjà collecté d'une centaine de patients. Une deuxième partie, plus expérimentale, permettra de vérifier l'implication des gènes qui auront été identifiés chez les patients.



Fabienne Thomas

HE



Le professeur Gilles Favre, directeur scientifique de l'IUCT O, directeur du CRCT\* : « Les chercheurs fondamentalistes et les cliniciens proposent 8 projets pour accélérer les découvertes au bénéfice du patient. Leur finalité : apporter des solutions aux échecs à long terme des thérapies ciblées et imaginer de nouvelles thérapeutiques basées sur l'immunothérapie. »

\*CRCT : Centre de recherches en cancérologie de Toulouse.

## 5 CANCER DU POUMON : AMÉLIORER L'EFFICACITÉ DES THÉRAPIES CIBLÉES

Le projet Lung-Resist, dirigé par le professeur Julien Mazières, oncologue-pneumologue (service de pneumologie, Hôpital Larrey CHU / IUCT), en coordination avec le professeur Gilles Favre, centre ses recherches sur la compréhension des mécanismes de résistance de certaines cellules aux thérapies ciblées. Ces nouveaux traitements, efficaces dans un premier temps, se heurtent



Julien Mazières

en effet à l'apparition de cellules résistantes provoquant une rechute. Le projet Lung-Resist propose de décrypter l'acquisition de ces mécanismes de résistance en travaillant sur des cellules, des tissus de patient et sur un modèle innovant de greffes de tumeurs humaines sur des souris. Le rôle de la protéine RHOB sera analysé car il a été démontré récemment au laboratoire son implication dans la résistance aux thérapies. L'objectif est de parvenir à limiter, au sein de la tumeur, ce réservoir de cellules qui semblent tolérer le traitement inhibiteur pour rendre plus efficaces les thérapies ciblées.

## 7 PANCRÉAS : AMÉLIORER LA SENSIBILITÉ À LA CHIMIOTHÉRAPIE

Dans le cas de l'adénocarcinome canalaire pancréatique, pour le groupe de patients non-métastatiques au diagnostic et dont la tumeur est ré-séquée chirurgicalement, une rechute tumorale est malheureusement souvent observée après traitement par chimiothérapies. Le projet PANC-ORGANOÏD porté par le docteur Corinne Bousquet (CRCT, INSERM UMR1037), vise à comprendre les mécanismes expliquant la rechute post-chimiothérapie, et à caractériser les clones résistants, afin d'identifier un rationnel scientifique sur lequel des combinaisons thérapeutiques efficaces pourront être développées.



Corinne Bousquet

## 8 LYMPHOMES : RECHERCHER DE NOUVELLES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Le projet Ciel, mené par le docteur Camille Laurent (laboratoire d'anatomo-pathologie du professeur Brousset de l'IUCT-0), en collaboration avec le professeur Jean-Jacques Fournié (CRCT) s'appuie sur d'importants travaux de recherche\*. Objectifs: démontrer que la dérégulation des points de contrôle immunitaire concerne non seulement les cellules de l'immunité adaptative mais également

celles de l'immunité innée. Etudier (notamment par le biais de modèles tridimensionnels expérimentaux) l'impact fonctionnel de cette dérégulation sur la réponse cytotoxique anti-tumorale et identifier un ou plusieurs biomarqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie dans les lymphomes.

\*Travaux de C. Laurent et JJ. Fournié sur une sonde moléculaire mesurant les mécanismes d'échappement.



Camille Laurent





Le professeur Sébastien Vergez est oto-rhino-laryngologiste et chirurgien cervico-facial. Ses recherches portent actuellement sur les chirurgies dites « mini-invasives », une révolution en matière de confort chirurgical.

## CANCERS ORL

# L'AVANCÉE DES CHIRURGIES MINI-INVASIVES

### En quoi consiste votre activité de chirurgien ORL en cancérologie ?

Les principaux cancers ORL concernent la bouche, la gorge, les sinus, les glandes salivaires, la thyroïde, la peau ; bref, tout ce qui touche au visage excepté le cerveau. Mon rôle est d'examiner, de traiter, d'opérer. Le chirurgien est celui qui lance les premiers bilans par imagerie ou par prélèvements profonds au bloc. Ensuite, le dossier du patient est examiné lors des réunions de concertation pluridisciplinaires (avec les radiologues, oncologues, radiothérapeutes...) pour définir le traitement le plus adapté en fonction du stade de la tumeur, des caractéristiques de la personne... Chaque cas est particulier.

Le chirurgien est aussi celui qui annonce le diagnostic et le traitement. La plupart des patients sont opérés. La chirurgie peut être très rapide (30 minutes)... ou durer 12 heures ! Notre objectif premier est de vaincre le cancer, mais toujours dans le souci de préserver au maximum l'apparence, l'enveloppe externe, très importante pour le patient.

### Quelle est votre spécialité ?

Dans l'équipe, chaque chirurgien a sa spécialité, en plus de l'activité ORL de

base. Mes recherches portent sur les techniques de chirurgie mini-invasives, qui ont pour objectif de limiter au maximum les séquelles du traitement. Nous disposons à l'IUCT Oncopole d'un robot chirurgical qui permet de retirer certaines tumeurs en passant par la bouche. Pour ma part, je travaille plus particulièrement sur l'endoscopie endonasale, qui consiste à passer par les narines pour atteindre la base du crâne et les sinus.

Cette technique donne la possibilité d'enlever certaines tumeurs bien sélectionnées sans passer par la boîte crânienne. Cette technique offre un bon confort chirurgical et des suites beaucoup moins lourdes.

### Selon vous, quelles sont les clés du bon fonctionnement de votre équipe ?

Je suis fier de pouvoir dire que l'équipe ORL de l'IUCT Oncopole est souvent prise en exemple à ce sujet.

Les équipes des deux institutions CHU / Institut Claudius Regaud réunies sur le site ont été dès le départ motivées pour que la fusion marche, même si chacune a dû modifier son fonctionnement. La clé est sans doute d'avoir

su placer le patient au cœur du système, et faire en sorte que sa prise en charge soit la plus fluide possible. Nous sommes très attentifs à l'interaction entre les différents corps de métiers, au moment des consultations par exemple.

Les discussions collégiales sont quotidiennes, et les patients le ressentent.

### Vous êtes depuis peu chef du département de chirurgie...

En effet. Ma mission est de faire en sorte que ce département à l'expertise élevée soit reconnu à sa juste valeur. Il y a beaucoup de bonnes volontés et un vrai niveau d'excellence. Aujourd'hui, le département travaille sur de nombreux projets d'innovation.

### Que faites-vous pour vous détendre en dehors de votre travail ?

Je passe beaucoup de temps au travail, un peu trop. Ma famille et mes trois enfants sont les piliers de mon équilibre.

J'adore voyager en famille. J'aime le sport, le ski, le squash que je pratique modestement... et le baby foot. J'apprécie particulièrement d'y jouer avec mes collègues de l'équipe ORL !



Le jardin bien-être et activité physique a un an.



## 31 MAI, JOURNÉE DÉTENTE ET BIEN-ÊTRE

Le 31 mai, le jardin bien-être et activité physique de l'Institut a soufflé sa première bougie. Ce fut l'occasion d'inviter les patients à une journée « détente et bien-être ». Au programme : des ateliers créatifs dans le jardin, méditation pleine conscience, aromathérapie, gymnastique aux agrès du jardin, un atelier de chant... Le témoignage de Nicolas Granger, ancien nageur de l'équipe de France et ancien patient, a permis de comprendre en quoi les pratiques de coaching sportif peuvent être apprenantes pour lutter contre la maladie. Cette journée s'est terminée en musique avec le concert de l'ensemble vocal Unité sous la houlette de Christian Nadalet.

### Rendez-vous est pris pour une nouvelle journée en mai 2018.

Merci au Rotary Club Toulouse Sud, au Inner Wheel Toulouse Garonne nos parrains. Sans oublier Nicolas Granger, l'entourage de David Ausset et l'association Dassos, la CAMI, Olivier Lelouch, Syntec à croquer, l'association les Fous du bois, l'Ecole internationale du bien-être et l'ensemble vocal Unité.

## 3 événements pour soutenir la recherche

### AGENDA

#### 1. « Je cours à Albias contre le cancer », le dimanche 16 juillet

Une course tout public autour d'Albias (82). Deux parcours de 5 et 10 km. Inscription s à 7h45 sur la place de l'Hôtel de ville.

**Renseignements, pré-inscription :**  
[albias.coursecancer@gmail.com](mailto:albias.coursecancer@gmail.com)

#### 2. Journée « Bonheur contre le cancer » le samedi 26 août

Le village de Castelnaud-Montratier (46) se mobilise toute une journée pour aider la recherche. Au programme : animations

sportives, culturelles et une conférence-débat avec plusieurs médecins-chercheurs de l'IUCT-O.

**Renseignements :** [www.bonheur-contre-le-cancer.fr](http://www.bonheur-contre-le-cancer.fr)

#### 3. « Unissons-nous contre le cancer », le vendredi 29 septembre

Les associations Partage Handicap et Autrefois le Couserans organisent à Saint-Girons (09) une conférence-débat avec le Dr Florence Dalenc, oncologue, et Frédéric Despiau, cadre du département d'oncologie médicale. Elle sera suivie d'un tour de chant de Nicole Rieu. L'intégralité des recettes sera reversée pour le développement de « COACH », le dispositif de télésuivi à domicile. **Renseignements :** 06 88 26 19 89



# Entreprises Faire un don

Contribuez à l'innovation au bénéfice des patients en soutenant les équipes de l'Institut Claudius Regaud - IUCT Oncopole. Une action qui donne droit à une **réduction d'impôt à hauteur de 60% du montant de votre don**, dans la limite de 0,5 % de votre chiffre d'affaires hors taxe. Cet avantage fiscal concerne les entreprises assujetties à l'impôt sur le revenu ou à l'impôt sur les sociétés (article 283bis du Code général des impôts).

## Un don de

- 3000 € vous revient réellement à 1200 €
- 5000 € vous revient réellement à 2000 €

Vous recevrez un reçu fiscal pour bénéficier de cet avantage fiscal.

BON DE SOUSCRIPTION

Prénom.....Nom.....  
Entreprise/établissement.....  
Adresse.....  
Ville.....Code Postal.....  
Email.....

Je fais un don de  500 €  1500 €  3000 € Autre..... €

Pour le compte «recherche»  Pour le compte «bien-être patient»  Pour le compte «jardin»

L'intégralité du don sera reversée sur le compte indiqué.

J'établis un chèque à l'ordre de  
Institut Claudius Regaud Oncopole  
A l'adresse : Institut Claudius regaud  
Service comptabilité



CRI062107

1 avenue Irène Joliot-Curie - 31059 Toulouse cedex 9 **Contact comptabilité : 05 31 15 50 11**

Entreprise

# Particuliers Faire un don

Contribuez à l'innovation au bénéfice des patients en soutenant les équipes de l'Institut Claudius Regaud - IUCT Oncopole. Vous pourrez **déduire 66 % du montant de votre don de votre impôt sur le revenu** dans la limite de 20 % de vos revenus nets imposables. Vous recevrez un reçu fiscal à joindre à votre déclaration de revenus.

## Un don de

- 50 euros vous revient réellement à 17 €
- 100 euros vous revient réellement à 34 €

Vous avez la possibilité d'opter pour le don régulier via prélèvement automatique.

Si vous êtes assujetti(e) à l'ISF, vous pouvez bénéficier jusqu'à 75 % de déductions fiscales .

BON DE SOUSCRIPTION

Prénom.....Nom.....  
Adresse.....  
Ville.....Code Postal.....  
Email.....

Je fais un don de  20 €  50 €  100 € Autre..... €

Pour le compte «recherche»  Pour le compte «bien-être patient»  Pour le compte «jardin»

L'intégralité du don sera reversée sur le compte indiqué.

J'établis un chèque à l'ordre de  
Institut Claudius Regaud Oncopole  
A l'adresse : Institut Claudius regaud  
Service comptabilité



CRI062107

1 avenue Irène Joliot-Curie - 31059 Toulouse cedex 9 **Contact comptabilité : 05 31 15 50 11**

Particulier