



Le Centre Oscar Lambret et l'Université de Lille n'entendent pas donner leur approbation aux opinions émises par les contributeurs de GaLIEN; celles-ci sont propres à leurs auteurs. GaLIEN n'est pas un blog, les contributeurs étant sollicités par le Directeur de la publication et le Comité de rédaction.

# GaLIEN

Centre  
Oscar Lambret  
un cancer HAUTS-DE-FRANCE



La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 51 - JANVIER 2023

## Le chiffre du mois

# 7

**C'est le nombre d'unités mixtes de recherche regroupées au sein d'ONCOLille.**

Début octobre a été inauguré ce nouvel Institut de recherches interdisciplinaires en cancérologie, consacré à l'étude de la résistance aux thérapies et de la dormance tumorale.

D'un montant de 27 millions d'euros, sur une surface de plus de 7 000 m<sup>2</sup>,  
il permet les collaborations et favorise les synergies quotidiennes  
de plus de 250 chercheuses et chercheurs auparavant répartis sur huit sites différents.

Le groupement d'intérêt scientifique ONCOLille comprend cinq membres :  
l'Université de Lille, le CHU de Lille, l'INSERM, le CNRS et le Centre Oscar Lambret.

**Les unités mixtes de recherche** sont les suivantes :

ONCOTHAI (thérapies assistées par lasers et immunothérapies pour l'oncologie),  
SCALab (sciences cognitives et sciences affectives), LEM (économie de la santé), LPP (mathématiques),  
PHYCELL (physiologie cellulaire), LIMMS/SMMiL-E (physique et micro-technologies)  
et CANTHER (hétérogénéité, plasticité et résistance aux thérapies des cancers).

Le Centre Oscar Lambret est directement impliqué dans ces deux dernières thématiques.

*Rédacteur : Pr Jean-Louis Cazin*

# Dans l'actualité



## RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

En lien avec la rubrique précédente, un coup de projecteur sur les recherches menées au Centre Oscar Lambret dans le domaine.

### 1. PROJET PORTAIT (Dr N Hajjaji)

Le projet PORTRAIT est un projet européen ERA PerMed obtenu en 2022 de médecine personnalisée pour les cancers du sein, porté par un consortium multinational (Italie, France, Allemagne, Espagne et Israël) composé d'experts scientifiques, cliniciens, experts en intelligence artificielle et en éthique. Le Dr Nawale HAJJAJI (Centre Oscar Lambret et Laboratoire PRISM) participe à ce projet ambitieux en collaboration avec le Laboratoire PRISM (Inserm U1192, Villeneuve d'Ascq).

Les objectifs sont : 1) de créer une carte d'identité multidimensionnelle distinguant les répondeurs et les non répondeurs à la chimiothérapie néoadjuvante, et 2) de créer un outil prédictif de réponse basé sur le volatinome. L'originalité du projet est l'intégration du microbiote du patient comme un des éléments déterminant la réponse au traitement.

La chimiothérapie néoadjuvante est un standard de traitement des cancers du sein triple négatif et HER2 positif. Cependant, la réponse pathologique complète après le traitement, paramètre associé à une meilleure survie sans récurrence, n'est pas atteinte pour une proportion significative de patientes, ce qui conduit à une escalade thérapeutique majorant les toxicités avec un impact négatif sur la qualité de vie. L'identification des non répondeurs permettrait de personnaliser le traitement pour atteindre la réponse pathologique complète.

Les données récentes ont montré que la réponse au traitement est le résultat de l'interaction de multiples facteurs : facteurs cliniques et pathologiques, mais également de facteurs individuels et liés à l'environnement. Des études récentes ont mis en évidence le lien étroit entre microbiote, tumeur, inflammation et réponse au traitement. Alors que le rôle du microbiote est progressivement reconnu dans la pathogénèse du cancer, ce déterminant n'a pas encore été inclus dans les arbres décisionnels thérapeutiques.

Il existe différents types de microbiote à l'état physiologique ou pathologique. Le microbiote cutané de patientes présentant un cancer du sein diffère de celui de sujets sains (<https://doi.org/10.1038/srep30751>). De plus, les tumeurs mammaires sont infiltrées par des microorganismes dont les familles sont associées à ceux de la peau. Ces microorganismes induisent des modifications métaboliques mesurables comme la production de composés organiques volatiles (<https://doi.org/10.1007/s11306-007-0054-6>).

Dans ce nouveau champ, il y a un besoin d'outils pour intégrer ce paramètre avec une approche de caractérisation multidimensionnelle basée sur les omics et utilisant des approches innovantes telles que l'analyse du volatinome.

Le projet PORTRAIT permettra de répondre au besoin d'outils prédictifs de réponse pour les cancers du sein en stade précoce afin d'envisager une personnalisation des thérapies basée sur le microbiote.

## 2. PROJET GLIOMES DIFFUS DE LA LIGNE MEDIANE (Dr S Meignan)

Les gliomes diffus de la ligne médiane (ou DMG en anglais) comptent parmi les tumeurs pédiatriques les plus agressives. Leur pronostic particulièrement sombre impose une intensification des recherches à travers notamment la mise en place de nouveaux modèles d'étude plus pertinents pour comprendre et combattre cette terrible pathologie.

L'Unité Tumorigène et Résistance aux Traitements (UTRT) du Centre Oscar Lambret, membre de l'Institut OncoLille, concentre ses efforts dans ce champ d'investigation. Tout d'abord, et pour mieux comprendre l'impact d'une mutation caractéristique de ces tumeurs, nommée H3.3K27M, l'équipe a développé et caractérisé ces dernières années, des modèles originaux d'induction et de réversion de cette mutation à partir de lignées cellulaires issues de patients. Un récent partenariat établi avec le Professeur Nada Jabado, pionnière dans la découverte et la caractérisation de cette mutation (Université McGill, Montréal, Canada), nous a permis d'obtenir de précieux modèles cellulaires génétiquement modifiés complémentaires des nôtres. Ces différents outils devraient nous permettre d'évaluer et comprendre comment la mutation impacte la résistance aux traitements de chimiothérapie et radiothérapie des cellules de DMG.

Appréhender pleinement la complexité de ces cancers et les limites des traitements actuels nécessite également de considérer, non seulement les propriétés intrinsèques des cellules cancéreuses, mais aussi la structuration de la tumeur et de son microenvironnement, eux aussi responsables de la résistance aux traitements. Pour ce faire, l'équipe développe un modèle de DMG sur puce microfluidique reproduisant ses composants clés que sont la densité cellulaire, l'hypoxie et la présence d'une barrière hématoencéphalique (Projet OxyMEMS).

Enfin, et pour se rapprocher toujours plus de la physiologie du DMG, l'UTRT participe à un consortium national (avec nos collègues de Strasbourg, Paris, Lyon et Marseille) visant à établir des organoïdes issus de jeunes patients atteints d'un DMG. Ce projet, soutenu par la Ligue contre le Cancer à hauteur de 1,2 M€ pour 4 ans (dont 250 000 € alloués à l'UTRT), a pour but de développer une banque d'organoïdes représentant un modèle de compréhension de choix puisque présentant le phénotype et la biologie la plus proche de la tumeur originale. Concrètement, ce sont les oncologues pédiatres du Centre Oscar Lambret, partenaires du projet, qui représentent le premier maillon de cette étude à travers l'identification et l'information des patients éligibles et le recueil de leur non-opposition. A travers un parcours partagé Centre Oscar Lambret - CHU de Lille pour ces enfants atteints d'un DMG, c'est ensuite l'équipe de neurochirurgie du CHU qui procède à la biopsie de la tumeur, sans aucun geste ou prélèvement supplémentaire par rapport au protocole utilisé pour la prise en charge du patient. En effet, c'est le matériel non utilisé pour le diagnostic qui est transmis au Laboratoire pour la mise en place d'un protocole spécifique de mise en culture et d'amplification de ces échantillons. Le but, disposer d'un ensemble d'organoïdes représentatifs de la biologie et de la diversité des DMG touchant les jeunes patients.

## 3. PROJETS EN IMAGERIE ET RADIOTHERAPIE (Dr D Pasquier)

Les travaux sur l'Imagerie et la Radiothérapie font partie des deux thématiques retenues pour la recherche translationnelle, avec les traitements médicaux et chirurgicaux personnalisés des cancers de la femme et des sarcomes. Ces travaux sont soutenus par le Bureau de la Recherche Translationnelle en lien avec la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation du Centre Oscar Lambret.

Parmi les travaux récents, nous pouvons citer le calcul de dose sur l'IRM seule, dans le cadre d'un travail multicentrique collaboratif (CoBra, projet européen InterReg), impliquant également le département de physique médicale. L'IRM possède un contraste très élevé pour les tissus mous et permet une définition des cibles plus précises pour la radiothérapie. Le scanner reste nécessaire pour le calcul de la dose. Ce travail a permis la création de « pseudos scanners » par des [méthodes d'apprentissage profond](https://vu.fr/TDgV) (<https://vu.fr/TDgV>).

L'imagerie quantitative pourrait permettre de personnaliser la prise en charge des patients, en étant des [facteurs pronostiques, voire prédictifs, de la réponse à nos traitements](#). Nous avons mis en place une étude ancillaire de l'essai Stereoliver, essai de phase II évaluant l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique des lésions hépatiques primitives et secondaires. Nous colligeons les imageries pré et post thérapeutiques précoces de cette étude multicentrique, en vue d'une analyse de type imagerie quantitative. Ce travail a reçu le soutien du [Canceropôle Nord Ouest](#).

D'autres travaux pré-cliniques se poursuivent également, dans le cadre de thèses de sciences en collaboration avec le laboratoire CRISAL. Les [méthodes d'imagerie quantitative](#) (Radiomics) peuvent s'appliquer à l'IRM, mais se heurtent au fait que cet examen n'est pas normalisé. Des travaux de normalisation *a posteriori* de l'IRM par des méthodes d'apprentissage profond sont en cours, ainsi que la mise en œuvre de méthodes de prédiction de la position de la cible, avec des méthodes d'intelligence artificielle, dans un contexte de traitement guidé par l'IRM.

Le Centre Oscar Lambret sera prochainement doté d'une toute nouvelle génération de machines de radiothérapie combinant une IRM et un accélérateur de particules (IRM-Linac). Ces machines permettent de réaliser une IRM avant et pendant chaque séance de radiothérapie, pour un ciblage plus précis. Elles pourraient également permettre de mettre en évidence de [nouveaux biomarqueurs basés sur l'imagerie](#). Dans ce cadre, nous sommes à l'origine d'un travail préclinique, visant à évaluer la reproductibilité et la répétabilité des caractéristiques d'imagerie quantitative de ces machines. Ce travail de caractérisation, pré requis à d'éventuels projets cliniques multicentriques, va impliquer plus d'une douzaine de Centres européens.

#### COMITE STRATEGIQUE D'EXPERTS

*Pr D. Allorge (Lille), Pr P. Arnaud (Ajaccio), Pr D. Cuny (Lille), Dr E. Dansin (Lille), Pr B. Décaudin (Lille),  
Dr B. Dervaux (Lille), Pr E. Lartigau (Lille), Dr F. Pinguet (Montpellier), Pr J. Robert (Bordeaux)*

CPPCC : Centre de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique en Cancérologie  
Directeur de publication : Pr E. Lartigau - Directeur Général du Centre Oscar Lambret  
Rédacteur en chef : Pr JL Cazin