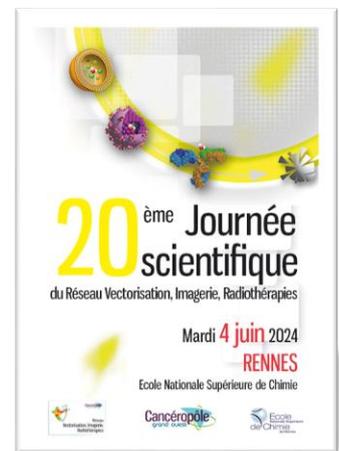


**Retour sur la Journée Scientifique annuelle
du réseau « Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies »**

4 Juin 2024



45 personnes se sont réunies à Rennes pour la **20^{ème} journée scientifique** du réseau « Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies » du Cancéropôle Grand Ouest.

**Un grand merci à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes pour son accueil
et à tous les intervenants !**

● Cette journée a été l'occasion de présenter le bilan en termes de réalisations et les perspectives pour chaque sous-thématique du réseau par les membres du CoPil :

- **Conception d'agents innovants pour l'imagerie et la thérapie,**
- **Thérapies vectorisées et radiothérapies des cancers : de l'expérimentation animale aux essais cliniques,**
- **Imagerie multimodale quantitative et radiothérapies,**
- **Réponse biologique aux radiothérapies ;**

en plus du bilan annuel en termes de financements obtenus aux appels à projets cancers nationaux et internationaux et d'animation scientifique.

● Suite à l'appel à communications, deux sessions sont été organisées :

L'une axée vers les jeunes chercheurs, qui a permis à **3 doctorants** de présenter leurs travaux de recherche :

- **"Prédiction de la récurrence en cas de radiothérapie du cancer de la prostate à partir de données multidimensionnelles : IRM, données cliniques et modélisation *in silico*".** Valentin Septiers, LTSI, Rennes
- **"Vectorisation *in vivo* d'un plasmide codant l'interleukine-12 par sonoporation dans un modèle murin de mélanome".** Marie Roy, Université de Tours, INSERM, iBrain U1253, Tours
- **"Alpha-thérapie ciblée pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë".** Mylène Sorin, Nantes Université, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, CRCI2NA, Nantes.

L'autre axée sur des projets financés ou déposés aux appels à projets du CGO, appel d'offres Emergence et appel d'offres structurants. Les projets présentés ont mis en avant la multidisciplinarité du réseau :

- **"Quelles sont les problématiques éthiques en radiothérapie ?"** Renaud de Crevoisier, Radiothérapeute, PU-PH, Département de radiothérapie, Centre Eugène Marquis, Rennes.

- **“Nano-assemblages à multi-cœur magnétique pour la nanohyperthermie et l’imagerie”** Lénéaïc Lartigue, *MCU*, Nantes Université, CNRS, CEISAM, UMR6230.
- **“Nouvelles nanosondes pour la détection ultrasensible in vitro des miRNA sériques comme biomarqueurs des cancers”** Katel Hervé-Aubert, *MCU*, UPR CNRS 4301 CBM, département Nanomédicaments et Nanosondes, Tours.
- **“Radiothérapie interne vectorisée en deux temps à l’aide de virus oncolytiques”** Clément Bailly, *Médecin Nucléaire*, Equipe « Oncologie nucléaire », CRCI2NA, Nantes.
- **“TARGET’IN : Amélioration du ciblage de produits radiopharmaceutiques pour un meilleur diagnostic et une meilleure thérapie en médecine nucléaire”** Raphaël Tripier^a, *PU*, Dyhia Amrane^b, *Post-Doc*, Julie Pineau^a, *Post-doc*, (a) Equipe COSM – Université de Brest, UMR CNRS-UBO 6521 CEMCA, (b) CEPR U1100 INSERM, Université de Tours.
- **“HARMONization methods for optimized therapy”** Mathieu Hatt, *Directeur de Recherche*, Equipe ACTION, LaTIM, INSERM UMR1101, UBO, Brest.

● Afin de répondre à l’un des objectifs du CGO qui est de favoriser les **interactions entre les réseaux du CGO**, la journée s’est terminée par une session « **Oncopédiatrie** » et « **Exposome Environnemental & Sociétal** », suite à la création de ces 2 nouveaux réseaux en 2023 :

- **Présentation du réseau "Oncopédiatrie"**, Françoise Rédini, *Directrice de Recherche*, CRCI²NA, Nantes.
- **"Médecine nucléaire et Oncopédiatrie"**, Clément Bailly, *Médecin Nucléaire*, CHU & CRCI²NA, Nantes.
- **"Place de la radiothérapie en Oncopédiatrie"**, Julie Leseur, *Oncologue radiothérapeute*, Centre Eugène Marquis, Rennes.
- **Présentation du réseau "Exposome Environnemental & Sociétal"**, Michel Samson, *Directeur de Recherche*, IRSET, Rennes.
- **"Radon et cancer broncho-pulmonaire : Enjeu de santé publique reconnu, sujet de recherche délaissé ?"**, François Thillays, *Radiothérapeute*, ICO, Nantes.
- **"Gestion des déchets radioactifs en lien avec les pratiques médicales"**, Michel Chérel, *PU-PH*, CRCI²NA, Nantes.

60 % des participants à cette journée ont répondu au questionnaire de satisfaction et se disent à **48 % très satisfaits** et **52 % satisfaits** concernant leur participation à cette journée. Concernant le contenu scientifique de la journée, 88% disent que les sujets abordés correspondaient absolument à leurs attentes et 12% partiellement.

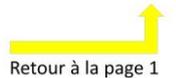
“Prédiction de la récurrence en cas de radiothérapie du cancer de la prostate à partir de données multidimensionnelles : IRM, données cliniques et modélisation *in silico*”

Valentin Septiers, Doctorant, LTSI, Rennes.

La radiothérapie externe est le traitement le plus courant du cancer localisé de la prostate. Une dose totale comprise entre 74 et 80 Gy, délivrée en fractions de 2 Gy, est généralement prescrite. La tumeur est contrôlée dans la majorité des cas. Cependant, malgré l’efficacité des traitements du cancer de la prostate par radiothérapie, le taux de récurrence peut atteindre jusqu’à 40% pour les groupes les plus à risques. Ces différents groupes sont hétérogènes en termes d’agressivité et de radiosensibilité de la tumeur. Il est donc crucial d’identifier de nouveaux prédicteurs de la récurrence pour adapter les traitements en prenant en compte le risque de récurrence. L’objectif de ce projet est donc de développer de nouvelles stratégies pour prédire la récurrence du cancer de la prostate après radiothérapie, en combinant les données existantes (images, cliniques) ainsi qu’un modèle de simulation *in silico* [1] modélisant les mécanismes biologiques liés à la tumeur en réponse à l’irradiation. Les modèles d’intelligence artificielle appliqués aux données cliniques et d’imagerie (IRM notamment), combinés à ce modèle radiobiologique interprétable participent à prédire la récurrence du cancer de la prostate chez les patients et à optimiser la radiothérapie en simulant différents traitements. Ces travaux et l’émergence des IRM couplées à des accélérateurs d’électrons ouvrent la voie vers des traitements de plus en plus personnalisés.

REFERENCES

[1] Carlos Sosa-Marrero et al. “Towards a Reduced *In Silico* Model Predicting Biochemical Recurrence after Radiotherapy in Prostate Cancer”. In: IEEE Transactions on Biomedical Engineering 68.9 (2021), pp. 2718–2729



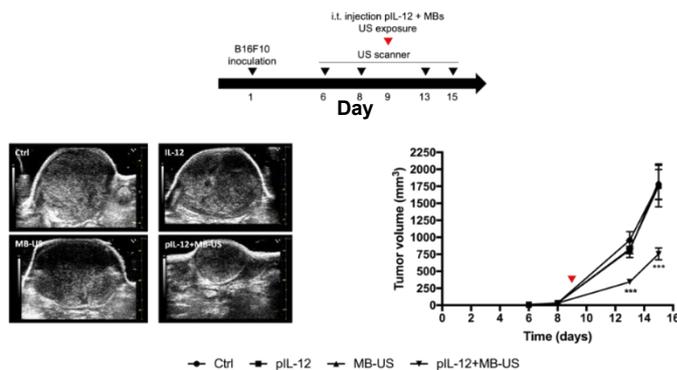
“Vectorisation *in vivo* d’un plasmide codant l’interleukine-12 par sonoporation dans un modèle murin de mélanome”

Marie Roy¹, Edward Oujagir¹, Coralie Mousset¹, Valérie Schubnel¹, Damien Fouan¹, Ayache Bouakaz¹, Sophie Serrière¹, Laurent Machet¹, Valérie Gouilleux-Gruart², Jean-Michel Escoffre¹

¹ Université de Tours, INSERM, Imaging Brain & Neuropsychiatry iBrain U1253, 37032, Tours, France

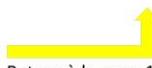
² Université de Tours, INSERM, Centre d’étude des pathologies respiratoires CEPR U1100, 37032, Tours, France

La vectorisation *in vivo* de molécules immunostimulatrices pour le traitement du mélanome est une stratégie prometteuse pour surmonter la complexité, la toxicité et le coût de certaines immunothérapies actuelles. Parmi ces molécules, l’interleukine-12 (IL-12) est une cytokine immunostimulatrice, qui joue un rôle majeur dans la réponse immunitaire anticancéreuse. Cependant, l’administration systémique de sa forme recombinante induit des effets secondaires sévères chez les patients [1,2]. En revanche, son administration intratumorale (i.t.) réduit ses effets secondaires tout en maintenant son efficacité thérapeutique [1,2]. De plus, la vectorisation i.t. d’un plasmide codant l’IL-12 (pIL-12) par électroporation induit la régression du mélanome chez les patients souffrant de mélanome primaire et métastatique. Cependant, cette méthode reste invasive et induit des effets secondaires intrinsèques. L’administration *in vivo* de pIL-12 nécessite donc des modalités de délivrance efficaces et sûres. La sonoporation est une méthode prometteuse de vectorisation non invasive et ciblée de molécules immunostimulatrices. Notre étude vise à évaluer l’efficacité de cette modalité ultrasonore pour la délivrance i.t. du pIL-12 dans un modèle de mélanome de souris. *In vitro*, la sonoporation permet la délivrance efficace du pIL-12 dans des cellules de mélanome murin, et la production et la sécrétion de l’IL-12 par ces dernières. *In vivo*, la vectorisation de pIL-12 par sonoporation induit une diminution significative de la croissance tumorale dans le modèle murin de mélanome par rapport à une simple administration i.t. du pIL-12. Ce bénéfice thérapeutique est concomitant à une amélioration de l’état de santé des souris. En conclusion, la sonoporation est une modalité prometteuse pour la vectorisation *in vivo* de molécules immunostimulatrices dans un modèle de mélanome.



REFERENCES

- [1] J.A. Gollob, J.W. Mier, K. Veenstra, D.F. McDermott, D. Clancy, M. Clancy, M.B. Atkins, Phase I trial of twice-weekly intravenous interleukin 12 in patients with metastatic renal cell cancer or malignant melanoma: ability to maintain IFN-gamma induction is associated with clinical response, *Clin Cancer Res*, 6 (2000) 1678-1692.
- [2] J.P. Leonard, M.L. Sherman, G.L. Fisher, L.J. Buchanan, G. Larsen, M.B. Atkins, J.A. Sosman, J.P. Dutcher, N.J. Vogelzang, J.L. Ryan, Effects of single-dose interleukin-12 exposure on interleukin-12-associated toxicity and interferon-gamma production, *Blood*, 90 (1997) 2541-2548.
- [3] A.I. Daud, R.C. DeConti, S. Andrews, P. Urbas, A.I. Riker, V.K. Sondak, P.N. Munster, D.M. Sullivan, K.E. Ugen, J.L. Messina, R. Heller, Phase I trial of interleukin-12 plasmid electroporation in patients with metastatic melanoma, *J Clin Oncol*, 26 (2008) 5896-5903.
- [4] S.K. Greaney, A.P. Algazi, K.K. Tsai, K.T. Takamura, L. Chen, C.G. Twitty, L. Zhang, A. Paciorek, R.H. Pierce, M.H. Le, A.I. Daud, L. Fong, Intratumoral Plasmid IL12 Electroporation Therapy in Patients with Advanced Melanoma Induces Systemic and Intratumoral T-cell Responses, *Cancer Immunol Res*, 8 (2020) 246-254.

 Retour à la page 1

“Targeted Alpha-Therapy (TAT) for the treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML)”

Mylène Sorin¹, Sébastien Gouard¹, Séverine Marionneau-Lambot², Romain Eychenne^{1,3}, Clémence Maingueneau¹, Mathilde Ligeour¹, Yannick Guilloux¹, François Guérard¹, Michel Chérel^{1,2,4}, Ferid Haddad^{4,5}, Mathilde Allard¹, Joëlle Gaschet¹

¹ Nantes Université, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, CRCI2NA, F-44000 Nantes - France

² CHU de Nantes, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, CRCI2NA, F-44000 Nantes - France

³ Groupement d'Intérêt Public Arronax, F-44800 Saint-Herblain, France

⁴ ICO-René Gauducheau Cancer Center, F-44800 Saint-Herblain, France

⁵ Nantes Université, UMR_C6457, F-44000 Nantes, France

Acute Myeloid Leukemia (AML) is the most frequent leukemia in adults. Current treatments consist mainly of intensive chemotherapies that can be combined with hematopoietic stem cell allograft. However, treatments remain poorly effective due to acquired chemoresistance resulting in a 5-year survival rate lower than 30%. Therefore, the development of new treatments remains a necessity.

Targeted alpha-therapy (TAT) uses α -radionuclides, such as ²²⁵Ac or ²¹¹At, which are highly cytotoxic. A few TAT have been conducted in the clinic by targeting the CD33 which is expressed in 85-90% of AML. In recent studies, the use of an ²²⁵Ac-anti-CD33 mAb resulted in numerous objective responses in patients but was associated with frequent prolonged myelosuppression. Nevertheless, these clinical trials demonstrate the potential of TAT in the treatment of AML.

The aim of this work is to compare efficacy and toxicity of ²²⁵Ac-anti-CD33 mAb to ²¹¹At-mAb targeting CD33 as well as other antigens in an AML disseminated mice model. The human AML cell line, MOLM-14, was characterized for CD33 expression and additional potential targets, CD38 and CD44v6. Prior to *in vivo* TAT studies, antibodies targeting these antigens were characterized *in vitro*, including their avidity. Before starting therapy, MTD was determined in naive NSG mice at 0.5 kBq/g for ²²⁵Ac-anti-CD33 mAb and at 25 kBq/g for ²¹¹At-anti-CD38 mAb. Treatment, which is ongoing, was performed by intravenous injection of 2×10^4 MOLM-14 cells, followed 6 days later by intravenous injection with ²²⁵Ac-anti-CD33 mAb at 0.4 or 0.5 kBq/g or non-radiolabeled anti-CD33 mAb.

 Retour à la page 1

"Quelles sont les problématiques éthiques en radiothérapie ?"

R. de Crevoisier (1), J. Castelli (1), J. Leseur (1), C. Bouvet (1), L. Marcucci (2)

(1) Département de radiothérapie, Centre Eugène Marquis, Rennes

(2) Faculté de médecine et centre atlantique de philosophie, université Rennes, Rennes

Introduction et but de l'étude :

Si les questions éthiques sont bien décrites en oncologie, elles le sont beaucoup moins dans le domaine spécifique de la radiothérapie. L'objectif de l'étude était d'identifier et de décrire la problématique éthique principale du point de vue des professionnels de radiothérapie, à travers une analyse quantitative et qualitative.

Matériel et méthode :

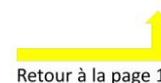
L'analyse quantitative multicentrique a consisté en l'envoi dans 22 départements de radiothérapie d'un questionnaire Google Form. Celui-ci visait à identifier le questionnement éthique principal parmi différents items et sa fréquence de survenue. L'analyse qualitative monocentrique a été basée sur des entretiens semi-dirigés centrés sur ce questionnement, réalisés d'une part avec 8 manipulateurs d'électroradiologie (MER), et d'autre part avec 20 patients en cours de radiothérapie.

Résultats :

Deux cent six personnes ont répondu au questionnaire (oncologues radiothérapeutes (37%), MER (40%), médecins (13%), assistantes médicales (10%)). La question éthique principale était la compréhension et/ou l'acceptation du traitement par les patients (71%). Cette question correspond à une tension éthique entre les principes de respect de l'autonomie des patients et le principe de bienfaisance. Les MER interrogés souhaitent que le patient soit acteur de son traitement avec la possibilité, sans jugement, de refuser le traitement. Ce refus renforce le sentiment d'autonomie du patient et peut finalement conduire à l'acceptation du traitement. Les MER ont cependant le sentiment dans tous les cas d'agir pour le bien des patients en réalisant le traitement, même si ces patients n'en sont pas conscients notamment parce qu'ils sont en situation de vulnérabilité, permettant ainsi de résoudre ce dilemme éthique. La deuxième problématique éthique était l'objectif/bénéfices attendus des traitements, tension entre principes de bienfaisance et de non-malfaisance. La troisième problématique éthique était le coût des traitements, tension entre principes de bienfaisance et de justice. Ces questions se posent fréquemment pour les professionnels (> 1 fois par mois) (52,5%).

Conclusion :

La question éthique principale en radiothérapie est celle de la compréhension et/ou l'acceptation du traitement par les patients. Le respect de la temporalité du patient et l'accompagnement humain sont primordiaux pour cette acceptation. Les consultations d'accompagnement par les MER devraient être systématiques.



"Nano-assemblages à multi-cœur magnétique pour la nanohyperthermie et l'imagerie"

Lartigue Lénaïc¹, Marina Coupeau¹, Sarra Ben Hassine,¹ Anna Hlukhaniuk,¹ Maxence Limelette,¹

¹ Nantes Université, CNRS, CEISAM, UMR6230, F-44000 Nantes, France

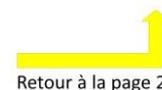
Notre équipe développe des nano-assemblages à multi-cœur magnétique. L'avantage de ces nano-assemblages est leur forte réponse vis-à-vis d'un champ magnétique continu ou alternatif et leur combinaison avec un principe actif. La forte réponse de ces nano-assemblages vis-à-vis des champs magnétiques en font de très bon agent pour l'imagerie à particules magnétiques ou l'imagerie à résonance magnétique et des médiateurs très efficace pour la nanohyperthermie.

La nanohyperthermie consiste à chauffer sélectivement une zone tumorale entre 40-43°C afin de déstructurer le microenvironnement tumoral. Cet chauffage est produit par des nanoparticules magnétiques sous l'effet d'un champ magnétique alternatif. L'imagerie à particules magnétiques permet de détecter dans le corps des traceurs magnétiques avec une très grande sensibilité dans les 4D (espace, temps). Cette imagerie permet un diagnostic précoce. Ainsi ces nano-assemblages sont un outil à la fois de diagnostic et de thérapie (théragnostic).

En plus de ces propriétés magnétiques, ces nano-assemblages renferment un principe actif (curcumine, gossypol, ...) pour combiner l'outil théragnostic à une chimiothérapie. Enfin ces nano-assemblages sont stabilisés par un polyélectrolyte cationique (poly-L-lysine, chitosane ...) qui peut être facilement fonctionnalisé par un peptide ou toute autre biomolécule par chimie click.

REFERENCES :

[1] Brevet français n° FR3135617, *Nano-assemblages à base de curcumine ou de dérivé de la curcumine et leur procédé de préparation*, 20 mai 2022



"Nouvelles nanosondes pour la détection ultrasensible *in vitro* des miRNA sériques comme biomarqueurs des cancers"

Katel Hervé-Aubert¹, William Raoul², Thierry Lecomte², Igor Chourpa¹

¹ CNRS UPR 4301 Centre de Biophysique Moléculaire, Université de Tours, Tours, 37200 France

² Inserm UMR 1069 Niche, Nutrition, Cancer & métabolisme Oxydatif (N2COx), Université de Tours, Tours, 37200 France

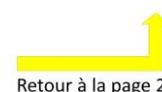
Les miRNA (miRs) sont reconnus en tant que biomarqueurs pour le diagnostic des cancers colorectaux (CCR) et/ou pour le pronostic de l'efficacité des traitements anticancéreux. Au vu des très faibles concentrations sériques de la plupart des miRs d'intérêt, leur détection et leur quantification performante restent un défi. Pour relever ce défi, nous proposons de développer une approche bio-analytique innovante pour la quantification de très basses concentrations de miRNA (miRs) présents dans le sérum des patients atteints d'un CCR et traités avec des anticorps thérapeutiques. Nous avons déjà développé la première génération de nanosondes magnétiques des miRs (NSM) à base de nanoparticules d'oxydes de fer [1]. Avec ces NSM, nous avons réussi à capturer et reconcentrer d'un facteur 3 à 4 les miRs d'intérêt, facilitant ainsi leur dosage par qPCR [2]. Afin de gagner davantage en sensibilité et de supprimer une des étapes critiques qui est la désorption des miRs des nanosondes, nous nous proposons de développer une approche dans laquelle les NSM seront combinées avec des nanofleurs d'or (AuNF) récemment développées dans notre laboratoire [3]. Les AuNF recouvertes d'un colorant génèrent une réponse optique dans le proche infrarouge appelée SERS (Surface-Enhanced Raman Enfin Scattering) qui a un spectre caractéristique type 'code barre' et des limites de détection dans la plage du picomolaire. Notre hypothèse de travail est que le couplage spécifique des NSM-miR-AuNF permettra de quantifier les miRs d'intérêt présents dans le sérum humain avec un gain de facteur cent à mille fois plus important. L'objectif à long terme est de développer un kit de dosage spécifique de miRs utilisable en clinique, pour le diagnostic et pronostic des cancers (CCR et autres) et pour la prédiction de leur sensibilité aux traitements.

REFERENCES

[1] Vilímová I, Chourpa I, David S, Soucé M, Hervé-Aubert K. RSC Adv. 2022, 12(12), 7179-7188.

[2] Vilímová I, David S, Vigouroux C, Raoul W, Babin L, Misericordia Y, Chourpa I, Hervé-Aubert K. ACS Applied Nano Materials. 2024, Accepted.

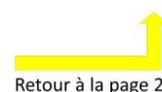
[3] Pacaud, M.; Hervé-Aubert, K.; Soucé, M.; Makki, A. A.; Bonnier, F.; Fahmi, A.; Feofanov, A.; Chourpa, I. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 2020, 225, 117502.



"Radiothérapie interne vectorisée en deux temps à l'aide de virus oncolytiques"

Clément Bailly, Médecin Nucléaire, Equipe « Oncologie nucléaire », CRCl²NA, Nantes.

Les virus oncolytiques ont la capacité d'infecter préférentiellement les cellules tumorales et ont récemment démontré leur sécurité et efficacité dans le traitement de cancers solides comme le mélanome. Leurs mécanismes d'onco-sélectivité varient selon les virus et reposent en général sur des défauts de réponse antivirale et non pas sur l'expression de marqueurs membranaires. Le but de ce projet était d'exploiter cette onco-sélectivité singulière en utilisant les virus oncolytiques comme des vecteurs de nouvelle génération pour la radiothérapie interne vectorisée. Le principe reposait sur l'expression d'un antigène exogène à la surface des cellules cancéreuses infectées par des virus oncolytiques permettant l'évaluation de ciblage spécifique par un/des vecteur(s) radiomarqué(s).



“TARGET’IN : Amélioration du ciblage de produits radiopharmaceutiques pour un meilleur diagnostic et une meilleure thérapie en médecine nucléaire”

Julie Pineau^a, Dyhia Amrane^b, Nicolas Aubrey^c, Fanny Boursin^c, Michel Chérel^d, Caroline Denevault-Sabourin^b, Alain Faivre-Chauvet^d, Emmanuel Garcion^e, Francois Hindre^e, Nicolas Joubert^b, Nathalie Le Bris^a, Patricia Le Saec^d, Cédric Ollier^a, Latifa Rbah-Vidal^d, Charlotte Roy^e, **Raphaël Tripier**^a

^a Equipe COSM – Univ Brest, Groupe Macrocycles Azotés et Coordination (MAC), UMR CNRS-UBO 6521 CEMCA

^b Equipe 2, CEPR U1100 INSERM, Université de Tours

^c Equipe BioMAP, ISP UMR 1282, INRAE, Université de Tours

^d Equipe Oncologie Nucléaire, CRCI²NA, UMR INSERM 1307, Nantes Université

^e Equipe GLIAD - Design and application of innovative local treatments in glioblastoma, CRCI²NA, UMR INSERM 1307, UMR CNRS 6075, Université d'Angers

Un des enjeux actuels de la recherche médicale sur le cancer consiste à améliorer la prise en charge des patients touchés par cette maladie. Un diagnostic précoce et un traitement adapté, limitant au maximum les effets secondaires, sont essentiels pour la survie du patient et pour réduire les risques de récurrence. Dans ce contexte, plusieurs équipes de chercheurs du Grand Ouest, aux compétences complémentaires, se sont unies dans un projet collaboratif nommé TARGET’IN. Ce consortium vise à développer des agents de diagnostic et de thérapie spécifiques et ciblés grâce à la médecine nucléaire, en utilisant le couple de radionucléides cuivre-64/cuivre-67. Il s’agit d’un objet théranostique « tout en un » capable à la fois de diagnostiquer les tumeurs à un stade très précoce grâce au cuivre-64 (β^+ , $t_{1/2}=12,7$ h) par un ciblage spécifique puis de les traiter avec le cuivre-67 (β^- , $t_{1/2}=62,0$ h) par le même procédé de ciblage, sans causer de dommages collatéraux ou d’effets secondaires. L’aspect novateur de cette technique réside dans sa capacité à être utilisée dans tous les types de cancer. Pour démontrer la polyvalence de la technique utilisée, nous proposons deux approches axées sur le cancer du sein et le glioblastome

Jusqu’à présent, le manque de stabilité des radiopharmaceutiques à base de cuivre constituait un frein à leur utilisation, en particulier dans le cas du célèbre agent chélatant DOTA. Pour pallier cette limite, il y a plus de dix ans, le laboratoire de Brest a développé des agents chélatants à base de cyclam monopicolinate (TE1PA¹ et son analogue renforcé CB-TE1PA²) capables de former des complexes de cuivre extrêmement stables et inertes, évitant toute dissociation en milieu biologique. Le TE1PA a été impliqué dans la conception de plusieurs radiopharmaceutiques au cuivre-64 et a démontré un fort potentiel en médecine nucléaire vectorisée.³⁻⁵ L’objectif de ce projet est de trouver la meilleure association [agent chélatant du cuivre – espaceur – vecteur biologique] pour lutter contre le cancer du sein et le glioblastome, en permettant l’utilisation à la fois de l’imagerie TEP au cuivre-64 et en envisageant la radiothérapie ciblée au cuivre-67.



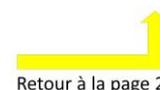
REFERENCES

- [1] Frindel, M.; Camus, N.; Rauscher, A.; Bourgeois, M.; Alliot, C.; Barré, L.; Gestin, J.-F.; Tripier, R.; Faivre-Chauvet, A. Radiolabeling of HTE1PA: A new monopicolinate cyclam derivative for Cu-64 phenotypic imaging. *In vitro* and *in vivo* stability studies in mice, *Nucl. Med. Biol.*, **2014**, 41, 49-57. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2013.12.009.
- [2] Lima, L. M. P.; Halime, Z.; Marion, R.; Camus, N.; Delgado, R.; Platas-Iglesias, C.; Tripier, R.; Monopicolinate Cross-bridged Cyclam Combining Very Fast Complexation with Very High Stability and Inertness of its Copper(II) Complex. *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 10, 5269-5279. DOI : 10.1021/ic500491c.

[3] Le Bihan, T.; Navarro, A.-S.; Le Bris, N.; Le Saëc, P.; Gouard, S.; Haddad, F.; Gestin, J.-F.; Chérel, M.; Faivre-Chauvet, A.; Tripier, R. Synthesis of C-functionalized TE1PA and comparison with its analogues. An example of bioconjugation on 9E7.4 mAb for multiple myeloma ^{64}Cu -PET imaging". *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 4261-4271. DOI :10.1039/c8ob00499d.

[4] Lima, L. M. P.; Esteban-Gómez, D.; Delgado, R.; Platas-Iglesias, C.; Tripier, R. Monopicolinate Cyclen and Cyclam Derivatives for Stable Copper(II) Complexation. *Inorg. Chem.*, **2012**, 51 (12), 6916-6927. DOI: 10.1021/ic300784v.

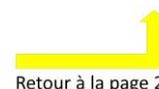
[5] Navarro, A.S.; Le Bihan, T.; Le Saec, P.; Le Bris, N.; Bailly, C.; Sai-Morel, C.; Bourgeois, M.; Chérel, M.; Tripier, R.; Faivre-Chauvet, A. TE1PA as innovating chelator for ^{64}Cu immuno-TEP imaging: a comparative *in vivo* study with DOTA/NOTA by conjugation on 9E7.4 mAb in a syngeneic multiple myeloma model. *Bioconj. Chem.*, **2019**, 30, 2393-2403. DOI. 10.1021/acs.bioconjchem.9b00510.



“HARMONization methods for optimized therapy”

Mathieu Hatt, *Directeur de Recherche*, Equipe ACTION, LaTIM, INSERM UMR1101, UBO, Brest.

Le projet HARMONY, en réponse à l'appel d'offres structurant lancé par le CGO en 2019, proposait de faire collaborer 4 structures de recherche du Grand Ouest, sur la thématique de l'harmonisation des données et images multicentriques pour la modélisation prédictive et diagnostique en oncologie. Le projet a associé durant 4 ans les laboratoires LaTIM (Brest), CRCI²NA (Nantes), iBrain (Tours) et LARIS (Angers). La présentation abordera d'une part les aspects scientifiques avec les travaux menés et des résultats obtenus lors du projet, et d'autre part les aspects organisationnels et financiers dans un contexte COVID et post-COVID.



“Présentation Réseau oncopédiatrie du CGO « REOCHILD » Research in oncology for children”

Animatrices : Isabelle Pellier (PH, oncopédiatre) et **Françoise Rédini** (DR Inserm)

En oncologie, le cancer de l'enfant, de l'adolescent et du jeune adulte constitue une discipline à part entière. Elle est reconnue comme une maladie rare, représentant 1 % de tous les cancers. On constate que 85 % des cancers adultes n'existent pas chez les enfants, avec 60 types de cancer différents touchant les enfants. Aujourd'hui, bien qu'elle soit la première cause de décès par maladie chez les enfants, 80 % de ces jeunes patients survivent grâce aux progrès de la médecine et de la recherche. Cependant, il reste encore beaucoup de progrès à faire pour mieux comprendre les rechutes, les décès et les tumeurs réfractaires.

Depuis dix ans, l'Organisme interrégional (OIR) Grand Ouest Cancer de l'Enfant (GOCE) œuvre pour assurer l'égalité d'accès aux soins des enfants et adolescents de moins de 18 ans atteints de cancer, et pour optimiser la prise en charge thérapeutique et globalement soutien. Il fédère des équipes pluriprofessionnelles de soins, d'enseignement et de recherche clinique. Aujourd'hui, le développement de la recherche en sciences humaines et sociales et en recherche préclinique revêt une importance majeure pour les équipes GOCE.

Le Cancéropôle du Grand Ouest (CGO) soutenant des projets de recherche fondamentale multidisciplinaires et translationnels ambitieux, il apparaissait comme le partenaire idéal pour les structurer et les développer.

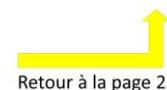
GOCE souhaite développer la recherche préclinique en fédérant les différentes équipes de recherche du Grand Ouest travaillant dans le domaine de l'oncologie pédiatrique, autour d'un nouveau réseau du CGO. C'est ainsi qu'a été proposé le réseau REOCHILD dans le CGO.

Au sein de ce réseau, et en fonction des différentes thématiques de recherche de chaque équipe, il a été décidé de développer un projet commun autour de 3 axes de recherche :

- Axe 1 : Carcinogenèse
- Axe 2 : La niche tumorale
- Axe 3 : le positionnement thérapeutique

La constitution de ce nouveau réseau permettra de rassembler ces équipes autour d'une thématique et de partager leurs ressources (données cliniques et biologiques et échantillons biologiques).

Chaque année, au moins une réunion plénière sera organisée, réunissant tous les acteurs cliniques et de recherche du réseau pour échanger sur les résultats obtenus et, si nécessaire, redéfinir un plan d'action pour l'année suivante. Des réunions méthodologiques ad hoc seront organisées pour discuter d'éventuels problèmes opérationnels. Des réunions tous les deux à trois mois par vidéoconférence continueront d'être organisées pour passer en revue les éléments de collaboration scientifique. Cette structuration à l'échelle interrégionale permettra de relever le double défi du partage de ressources/données et du développement de projets communs, indispensables face aux tumeurs rares comme les tumeurs pédiatriques.

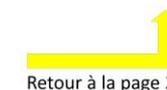


Retour à la page 2

"Médecine nucléaire et Oncopédiatrie"

Clément Bailly, Médecin Nucléaire, CHU & CRCI²NA, Nantes

Les techniques modernes de médecine nucléaire combinant l'imagerie anatomique et fonctionnelle ont transformé notre capacité à diagnostiquer, stadifier et pronostiquer en oncologie pédiatrique notamment dans le lymphome pédiatrique, le neuroblastome, les sarcomes et le cancer de la thyroïde. Les progrès dans l'utilisation de la tomographie par émission de positons chez les enfants atteints de cancer ont été relativement limités par rapport aux adultes en raison des préoccupations liées aux rayonnements, de la recherche limitée, de la disponibilité et des défis pratiques associés à l'imagerie des jeunes enfants. Cependant, plusieurs développements ont eu lieu au cours de la dernière décennie et le rôle de l'imagerie moléculaire en oncologie pédiatrique ne fera que s'élargir avec l'arrivée des équipements de nouvelle génération limitant l'irradiation et la durée des examens, le développement de nouveaux traceurs et de la radiothérapie moléculaire.



Retour à la page 2

"Place de la radiothérapie en Oncopédiatrie"

J. Leseur (1), L Duverge (1), G Bertin (1), S Feuvrel (1), C Hurault (1), H Kervalet (1), L Pelhate (1), H Prioul (1), N Bertin (1), P Travers (1), C. Bouvet (1)

(1) Département de radiothérapie, Centre Eugène Marquis, Rennes.

La radiothérapie consiste à délivrer précisément des rayonnements ionisants (habituellement photons, électrons ou protons plus rarement) dans une lésion tumorale afin de détruire les cellules cancéreuses.

Un tiers des enfants pris en charge pour un cancer reçoivent un traitement par radiothérapie au cours de leur parcours. Les principales indications sont : des leucémies, des lymphomes, des tumeurs embryonnaires (neuroblastomes, néphroblastomes), des tumeurs cérébrales, des sarcomes ... La radiothérapie pédiatrique est une activité dont l'organisation est réglementée et organisée au sein des Organisations Inter-Régionales (OIR) de cancérologie pédiatrique. Tous les services de radiothérapie n'ont pas cette autorisation, les traitements sont donc réalisés dans des centres spécialisés agréés sur les recommandations de l'Institut National du Cancer.

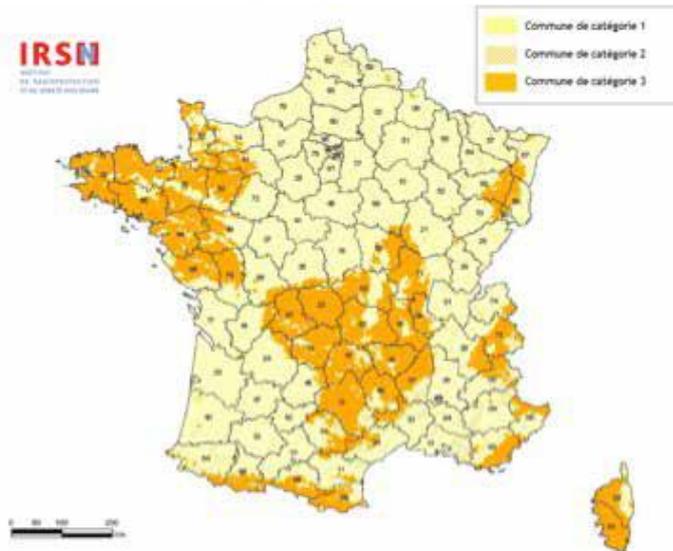
Le Centre Eugène Marquis est l'un de ces centres et accueille ainsi des enfants de toute la Bretagne et parfois des régions limitrophes. Les radiothérapeutes spécialisés dans la prise en charge des enfants atteints de cancer participent aux Réunions de Concertations Pluridisciplinaires Inter Régionales au sein de leur OIR avec les oncologues pédiatres, radiologues, chirurgiens... Par ailleurs, ils s'impliquent dans les réunions nationales de radiothérapie pédiatrique organisées par le Groupe Français des Radiothérapeutes Pédiatres (GFRP) afin d'y partager leurs expériences et leurs problématiques. Toutes les étapes du parcours du soin des enfants sont réfléchies en équipe pour les adapter au mieux à ces jeunes patients (utilisation de réalité virtuelle, techniques distractives, consultation paramédicale...).

Les protocoles de traitement suivent les recommandations de la Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE) ou les protocoles prospectifs français et européens. Un contrôle de qualité peut être réalisé dans le cadre du réseau européen QUARTET. Une coordination étroite est aussi établie avec les centres de de protonthérapie Caen, Nice et Orsay ainsi qu'avec d'autres Centres pour certaines techniques d'irradiation (Tomothérapie Nantes, Curiethérapie IGR). L'enjeu en radiothérapie pédiatrique est de réduire les effets secondaires de la radiothérapie chez les enfants mais aussi de développer des approches pour améliorer son efficacité.

"Radon et cancer broncho-pulmonaire : Enjeu de santé publique reconnu, sujet de recherche délaissé"

François Thillays, *Radiothérapeute, ICO, Nantes.*

Le radon est un gaz radioactif inodore, incolore et insipide, issu de la désintégration de l'uranium et du radium présents dans le sol (notamment les roches granitiques de Bretagne). Il peut pénétrer dans les habitations et s'accumuler dans l'atmosphère plus ou confinée d'un bâtiment, atteignant parfois des concentrations élevées. Comme le tabac, le radon est considéré comme cancérigène pour l'homme. Ce polluant est considéré comme la deuxième cause de cancer du poumon après le tabagisme et la première chez les non-fumeurs et serait responsable de 1 200 à 2 900 décès par an en France. Reconnu comme un enjeu majeur de santé publique en France, il demeure mal connu du grand public mais aussi des professionnels de santé.



Source : IRSN (www.irsn.fr/carte-radon), 2017

Les kits de mesure du radon sont peu coûteux (20€), facile d'accès et les mesures correctives des occupants de bâtiments soumis à des concentrations de radon trop élevées facile à mettre en œuvre. L'étude de la carcinogénèse liée à l'exposition au radon est mal connue et insuffisamment étudiée. Les altérations moléculaires (addictions oncogéniques notamment ALK, EGFR et BRAF) semblent plus fréquentes en particulier chez les non-fumeurs exposés au radon. Une étude conduite par le Pr Besse (IGR) est en cours sur ce sujet (Bioradon, Molecular characterization of NSCLC patients and exposure to indoor radon in Europe). La radiotoxicité du radon représente un domaine d'étude qui pourrait entrer dans les champs de recherche du réseau VIR (radiobiologie des émetteurs alpha, carcinogénèse, thérapies ciblées).


Retour à la page 2

"Gestion des déchets radioactifs en lien avec les pratiques médicales"

Michel Chérel, *PU-PH, CRCI²NA, Nantes.*

L'évolution des activités de médecine nucléaire au cours des dernières années a conduit à une augmentation à la fois de la diversité des radionucléides utilisés mais aussi des activités injectées. Cet essor est principalement dû à une augmentation du nombre de patients et des indications cliniques en radiothérapie interne vectorisée. Ce changement de l'activité clinique a pour conséquence une modification des déchets générés par les patients des services de médecine nucléaire. L'objectif de cette présentation est d'étudier les risques de contaminations radioactives des eaux usées à la sortie du CHU de Nantes et sur l'impact potentiel pour les travailleurs dans les stations de traitements des eaux usées. Cet état des lieux basé sur la situation actuelle nous permettra d'établir des points de vigilances sur les activités futures de notre service de médecine nucléaire.


Retour à la page 2