

Recherche sur le cancer - Stratégie 2021-2025

Contribution des experts de l'ITMO Cancer d'Aviesan

En février 2019, les experts de l'ITMO Cancer d'Aviesan ont été invités à proposer des pistes de recherche pour chacune des trois grandes thématiques prioritaires de lutte contre le cancer, définies par les pouvoirs publics pour les 5 prochaines années :

- prévenir l'émergence de la maladie ;
- prévenir les rechutes ;
- prévenir les séquelles, les toxicités et les effets secondaires.

Ce document synthétise la réflexion des experts et décline les objectifs de recherche et les recommandations d'actions privilégiées, priorité par priorité.

Prévenir l'émergence de la maladie

OBJECTIFS DE RECHERCHE

Mieux comprendre les mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse, à différentes échelles spatiales et temporelles

- Avancer dans la description comparée de la biologie de la cellule normale et de la cellule cancéreuse :
 - Identifier la cellule cancéreuse d'origine ;
 - Repérer les situations préneoplasiques.
- Étudier les mécanismes du basculement de la cellule saine vers la cellule cancéreuse, au niveau cellulaire et moléculaire :
 - Identifier les points de contrôle physiologiques (sur prolifération/différenciation, régénération, etc.) empêchant la transformation des cellules saines ;
 - Analyser l'influence des perturbations du rythme circadien sur la transformation cellulaire.
- Étudier l'impact du vieillissement sur la cellule saine :
 - Analyser les effets du vieillissement sur la signalisation cellulaire (i.e., la communication intercellulaire) ;
 - Étudier l'évolution du microenvironnement de la cellule au cours de la vie.

Mieux comprendre et maîtriser les facteurs de risque de cancer à l'échelle de la cellule et des populations

- Décrypter les mécanismes d'action des facteurs de risque :

- Identifier les processus cellulaires affectés lors de l'exposition à un facteur de risque, qu'il soit connu ou émergent ;
- Analyser les mécanismes mis en œuvre au niveau de ces processus et associés à la transformation cellulaire ;
- Vérifier expérimentalement la validité des mécanismes mis en évidence.
- Étudier les situations de risque multiple :
 - Analyser la mutualisation des signaux : exposome ± facteurs génétiques somatiques (clones de signification indéterminée) ou constitutionnels (prédisposition génétique) ± risque familial non élucidé ± maladie infectieuse ± vieillissement ;
 - Parvenir à une hiérarchisation des facteurs de risque existants et émergents d'un point de vue épidémiologique et biologique.
- Mieux maîtriser le risque et ses conséquences :
 - Analyser les résultats des politiques publiques de diminution du risque (diminution de l'exposition personnelle, environnementale ou professionnelle, accès à la vaccination, accès au dépistage des facteurs de risque (avec une dimension éthique), etc.) ;
 - Évaluer la notion de bénéfice/risque des gestes médicaux (e.g., radiations de l'imagerie de l'articulation temporo-mandibulaire, prise en charge des mutations *BRCA1* - mastectomie + prothèse + risque de lymphome non hodgkinien).

RECOMMANDATIONS D'ACTION

- Favoriser les travaux multiéchelles et multidisciplinaires - rapprochement cancérologie, biologie du développement, biologie de la sénescence - pour comprendre la vie de la cellule normale dans l'organisme aux différentes étapes de la vie ;
- Développer la modélisation des processus de contrôle à l'œuvre dans la cellule saine, permettant d'intégrer les mécanismes et facteurs à l'origine de l'émergence de la cellule cancéreuse ;
- Évaluer la pertinence des modèles cellulaires (architecture des tissus) et murins (temporalité) ;
- Développer des outils permettant de hiérarchiser les risques et détecter les risques émergents ;
- Développer des méthodes de *monitoring* du risque (développement technologique, biomarqueurs du risque, modélisation, transfert à l'usage - dispositifs, connectique -, etc.) ;
- Développer des outils d'analyse de données massives et multidimensionnelles ;
- Organiser la mise en réseau de ressources et de données au niveau national, européen ou international (type cohorte EPIC - *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* - , dimension géographique du risque) ;
- Identifier les cohortes informatives et les ressources nécessaires à leur pérennité ;
- Intégrer systématiquement matériel biologique et données obtenus à différents âges de la vie dans les cohortes existantes ou à constituer ;
- Développer des études épidémiologiques interventionnelles de réduction du risque.

Prévenir les rechutes

OBJECTIFS DE RECHERCHE

Mieux comprendre la résistance aux traitements

- Analyser les mécanismes moléculaires et cellulaires de la résistance :
 - Étudier la dormance cellulaire, identifier la localisation des cellules souches cancéreuses et les sites initiateurs de rechute ;
 - Évaluer le rôle du microenvironnement tumoral* ;
 - Apprécier l'impact de l'accessibilité des molécules thérapeutiques.
- Élucider le rôle de l'hétérogénéité intratumorale dans la résistance :
 - Analyser de façon exhaustive l'hétéroclonalité* ;
 - Comprendre les mécanismes de l'hétéroclonalité ;
 - Évaluer l'impact de l'hétéroclonalité sur la résistance aux traitements.

* avant et après traitement, corrélé ou non à une rechute

Optimiser le suivi longitudinal post-traitement

- Déterminer les composantes de la surveillance de la maladie résiduelle et identifier les marqueurs de rechute : biopsie liquide, biomarqueurs sensibles et robustes (ADN tumoral circulant, cellules tumorales circulantes (?), ARN tumoral, réponse immunitaire, métabolisme), imagerie, etc. ;
- Modéliser le suivi longitudinal pour prédire la rechute ;
- Évaluer le rôle des facteurs comportementaux ou environnementaux (observance, exposome, alimentation, activité physique, etc.) et des comorbidités dans le risque de rechute.

RECOMMANDATIONS D'ACTION

- Développer des avatars - animaux, alternatives - et des jumeaux numériques ;
- Continuer à encourager la recherche *single cell* ;
- Procéder à une analyse systématique de la résistance chez les patients reposant sur la pratique de biopsies répétées, de dosage de l'ADN circulant, etc. ;
- Concevoir des essais thérapeutiques connectés à l'analyse de données massives, permettant de prédire l'échec des traitements conventionnels et d'introduire plus rapidement de nouvelles molécules ;
- Promouvoir l'accessibilité et l'abondement des banques de données clinicobiologiques ;
- Stimuler la recherche sur les biomarqueurs de la rechute ;
- Accroître l'utilisation de la pharmacogénomique et de l'adaptation de dose ;
- Soutenir des études de phase III pour démontrer l'utilité de la pharmacocinétique dans le suivi ;
- Évaluer par un essai clinique l'efficacité des traitements d'entretien au long cours de la réponse complète « MRD- négative »

- Évaluer la qualité de vie et l'observance sous traitement, ainsi que la balance bénéfique/risque du traitement des rechutes chez le sujet âgé (chronicisation parfois préférable à une réponse complète) ;
- Soutenir des essais académiques permettant d'identifier les possibilités de désescalade thérapeutique ;
- Identifier les effets adverses, pro-résistance de certaines thérapies.

Prévenir les séquelles, les toxicités et les effets secondaires

OBJECTIFS DE RECHERCHE

Étudier la toxicité et les effets secondaires des traitements

- Renforcer les études de toxicité : augmenter le nombre de cibles, améliorer la modélisation sur les autres tissus ;
- Identifier les biomarqueurs prédictifs de la toxicité médicamenteuse ;
- Évaluer l'impact de la variabilité interindividuelle sur la toxicité (e.g., par la pharmacogénomique).

Limiter les séquelles liées aux traitements

- Améliorer la délivrance des traitements (e.g., par vectorisation ?) ;
- Adapter la dose (e.g., désescalade thérapeutique) ;
- Identifier des combinaisons de traitements permettant de diminuer les doses ;
- Évaluer le rôle des comportements (e.g., activité physique) et de l'environnement post-traitement sur les séquelles et les effets secondaires.

RECOMMANDATIONS D'ACTION

- Promouvoir des travaux visant à modéliser la toxicité, les effets secondaires et les séquelles des traitements conventionnels ;
- Développer un registre national de données sur les effets secondaires des traitements en lien avec des banques de données clinicobiologiques ;
- Développer des tests permettant d'identifier les patients à risques de séquelles, reposant sur différents paramètres : caractéristiques pharmacogénomiques, environnementales et épigénétiques ; âge et sexe ; modalités d'administration et combinaisons de traitements ; stades de la maladie et comorbidités ; observance thérapeutique, etc.