

Recherche française sur le cancer - Stratégie 2020-2025

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 prénéoplasiques.
- Étudier les mécanismes du basculement de la cellule saine vers la cellule cancéreuse, aux niveaux cellulaire et moléculaire :
 - Identifier les points de contrôle et mécanismes physiologiques empêchant la transformation des cellules saines ;
 - Analyser l'influence des perturbations du rythme circadien sur la transformation cellulaire.
- Étudier l'impact du vieillissement :
 - Analyser les effets du vieillissement sur la signalisation cellulaire ;
 - 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

- Poursuivre l'identification des facteurs de risques et décrypter leurs mécanismes d'action :
 - Identifier les processus cellulaires affectés lors de l'exposition à un facteur de risque ;

- 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 :
 - Identifier les situations de co-morbidités, notamment infectieuses
 - Analyser la mutualisation des signaux : exposome, facteurs génétiques constitutionnels ou acquis, poly-pathologies, vieillissement, ... ;
 - Parvenir à une hiérarchisation des facteurs de risque 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 ;
 - Évaluer la notion de bénéfice/risque des gestes médicaux.

RECOMMANDATIONS D'ACTION

- Favoriser les travaux multiéchelles et multidisciplinaires ;
- 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 expérimentaux disponibles ;
- Développer des outils permettant de hiérarchiser les risques et détecter les risques émergents ;
- Développer des méthodes de *monitoring* du risque ;
- 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 , notamment en tenant compte de la 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 du niveau d'accessibilité des molécules thérapeutiques à leurs cibles.
- Analyser les rôles respectifs de l'hétéroclonalité et de l'hétérogénéité tumorale dans la résistance * :
 - Évaluer l'impact de l'hétéroclonalité et du microenvironnement tumoral sur la résistance aux traitements ;
 - Comprendre les mécanismes moléculaires de l'hétéroclonalité.

* 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 ;
- Modéliser le suivi longitudinal pour prédire la rechute ;
- Évaluer l'importance 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 ;
- 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 modéliser et prédire l'échec des traitements conventionnels et d'introduire plus rapidement de nouvelles molécules, seules ou en combinaison ;
- 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 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 vs réponse complète) ;

- Soutenir des essais académiques permettant d'identifier les possibilités de désescalade thérapeutique ;
- Identifier les effets adverses, pro-résistances 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

- Généraliser les études de doses minimales actives ;
- Identifier des combinaisons de traitements permettant de diminuer les doses et durées de traitements ;
- Améliorer la délivrance des traitements ;
- Évaluer le rôle des comportements 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.