

RadioTransNet

WORKSHOP "COMBINED TREATMENT" DU 11 DÉCEMBRE 2020

TABLE RONDE 1 « POTENTIALISATION DIRECTE »

Animateurs : Claire Rodriguez-Lafrasse & Erika Porcel

Modérateur : Jean-Noel Badel

Nombre de participants à la table ronde : 38 personnes

Les points abordés ont été les suivants :

1. La délivrance du traitement

a. La dose par fraction

- i. Investigation de l'effet de la Flash RT (+/- hypofractionnement) combinées aux radio-sensibilisants et radio-amplificateurs
- ii. Faciliter l'étude de la relation dose physique – dose biologique

➔ Besoin d'élaborer des bases communes de modèles sains et tumoraux !

b. Standardisation des protocoles d'irradiation pour pouvoir comparer les nouvelles techniques de délivrance de dose

➔ Besoin de créer un groupe de travail sur le sujet !

c. Accès aux accélérateurs de recherche préclinique

➔ Solution de financement : appels d'offres à développer !

2. La prédiction - les effets

a. L'imagerie préclinique

- i. Investissement sur le développement des PET/MR :
➔ Améliorer la combinaison Sensibilité et Spécificité de la distribution des NP
- ii. Recherche sur le « radiomarquage » des NP :
➔ Quantification de la biodistribution et la pharmacocinétique par imagerie scintigraphique (TEP, SPECT)

b. Le calcul de « dose »

- i. Recherche sur la nanodosimétrie et les nouveaux modèles de calcul
- ii. Comprendre les interactions RI-NP
➔ Modélisation des interactions RI-NP

c. Le choix des endpoints

- ➔ Définir des endpoints simples et communs pour évaluer le contrôle tumoral, la préservation du tissu sain et l'activation du système immunitaire

3. Le transfert vers la clinique, comment ?

a. L'évaluation préclinique

- i. Réfléchir à l'élaboration de standards d'évaluation préclinique

- ➔ Création d'un groupe de travail

b. La participation des industriels ?

- ➔ Réflexion sur l'encadrement des partenariats avec les industriels pour évaluer leurs molécules, NP, etc.

TABLE RONDE 2 « POTENTIALISATION PAR LE MICROENVIRONNEMENT »

Animateurs : Eric Deutsch & Elizabeth Cohen-Moyal

Modérateur : Stéphane Supiot

Nombre de participants à la table ronde : 28 personnes

L'atelier a permis de développer une liste de questions pour dégager des priorités de recherche stratégiques dédiées à l'innovation en radiothérapie. Pour mener à bien ces travaux, le choix de modèles tumoraux respectant le microenvironnement tumoral, notamment immunitaire, est indispensable. Le recours à des biopsies séquentielles ou aux prélèvements après radiothérapie préopératoires est à encourager pour mieux caractériser les interactions de la radiothérapie avec les molécules ciblant le microenvironnement. Les modélisations biomathématiques de ces interactions permettront de mieux anticiper les protocoles cliniques qui découleront de ces résultats précliniques. L'évaluation de la réponse tumorale par imagerie spécifique permettra de transposer les expérimentations précliniques vers la clinique.

1. Quelles populations cellulaires du microenvironnement influencent la réponse à la RT ?

Le microenvironnement est composé de cellules de multiples natures et de multiples origines comme les cellules vasculaires (endothéliales, lymphatiques, péricytes...), les cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages, MDSC, DC...), ou les cellules stromales (CAF, adipocytes...). Il est nécessaire de mieux caractériser les sous-types cellulaires composant ce micro-environnement. Il existe peu de données concernant la plasticité de ce microenvironnement tumoral soumis à une irradiation. Chaque population du micro-environnement ne peut pas être isolée des autres populations et l'interaction entre tous les types cellulaires composant le microenvironnement rendent indispensable une analyse multiparamétrique des ces interactions.

2. Comment la RT influence la communication des cellules tumorales avec son microenvironnement ?

De nombreuses voies de communication nécessitent d'être explorées dans le contexte spécifique de l'irradiation, que ce soit le rôle de substances relarguées dans le micro-environnement (cytokines proinflammatoires, vésicules extra-cellulaires, micro ARN, substances pro-angiogéniques/antiangiogéniques, signalisation hormonale paracrine, en particulièrement dans le microenvironnement osseux...) ou les communications directes par jonction intercellulaires/desmosomes. En particulier les mécanismes de la néoangiogénèse ou néovascularisation ainsi que la réponse inflammatoire survenant après irradiation nécessitent un décryptage particulier.

3. Comment majorer la réponse à la RT en ciblant son microenvironnement vasculaire ou immunitaire ?

Les paramètres physiques de ce microenvironnement (degré d'oxygénation, de pression et d'acidité) nécessitent une analyse précise. L'étude des effets de la radiothérapie sur la perméabilité métastatique

du micro-environnement permettrait de déterminer de nouvelles cibles thérapeutiques. Des questions portant spécifiquement sur l'influence de la technique de radiothérapie sur le micro-environnement tumoral peuvent être posées : influence du fractionnement, du débit de dose du type de particules. La séquence d'administration de molécules ciblant le micro-environnement avec la radiothérapie mérite d'être étudiée. L'analyse conjointe des caractéristiques moléculaires tumorales et en inter relation avec celles du micro-environnement permet d'appréhender sera une étape indispensable à la mise en œuvre d'approches de personnalisation des traitements.

TABLE RONDE 3 « OPTIMISATION DES ESSAIS PRECLINIQUES »

Animateurs : Samuel VALABLE (DR CNRS), Caen & François PARIS (DR INSERM), CRCINA, Nantes

Modérateur : Sophie PINEL

Nombre de participants à la table ronde : 24 personnes

Pour la table ronde, un fil conducteur qui avait été préparé en amont (Samuel Valable, François Paris et Sophie Pinel) a servi pour l'animation de la table ronde. Les participants ne pouvaient intervenir que via le *chat*, ce qui n'a pas facilité les interventions et les échanges. Les points abordés ont été les suivants :

1. Identifier les acteurs et leurs spécificités à l'échelle nationale.

Intérêt : répertorier les groupes, les équipes, les thématiques, les infrastructures, les modèles.

Rque : les contraintes techniques de la visioconférence n'ont pas permis que chaque participant se présente. Nous avons préparé un questionnaire rapide que nous avons proposé d'envoyer par email. En direct, ça n'a pas fonctionné (peu de participants ont transmis leur adresse mail au moment de la table ronde : je n'ai obtenu que 2 réponses).

Suggestion : Réaliser un sondage qui permettrait d'établir un répertoire (acteurs, infrastructures, modèles, mots-clés...)?

2. Définir les contours de la discussion

Les échanges ont montré que les contours de la « recherche préclinique » ne sont pas clairs et des disparités existent quant à la place des expérimentations *in vitro* et des essais cliniques précoces. Lors de la restitution, E. Bayart a néanmoins précisé que les contours de la recherche préclinique selon RadioTransNet exclut les phases cliniques précoces. De même, les objectifs des études précliniques semblent nécessiter une clarification : faut-il nécessairement que la question scientifique posées lors des études précliniques soient en lien avec une problématique clinique ? Quelle place pour la recherche cognitive ?

3. Les modèles de la recherche préclinique

Constat : Le modèle expérimental idéal n'existe pas. Chaque modèle actuellement utilisé présente des avantages et des inconvénients mais reste imparfait. Malheureusement, la recherche du modèle le plus adapté à la question posée est très rare ; les chercheurs ont tendance à utiliser le(s) modèle(s) qu'ils ont sous la main et qu'ils maîtrisent, le plus souvent des modèles murins. Or, un certain nombre de spécificités inhérentes au modèle choisi (spécificités métaboliques, immunitaires, aux mécanismes de réparation des dommages, etc.) peuvent biaiser les résultats précliniques obtenus, notamment dans le cas d'une association RT + immunothérapie.

Par ailleurs, la question de l'utilisation des gros animaux (tels que chiens, chats, miniporcs,...) comme modèles précliniques en radiothérapie se pose. Est-ce scientifiquement/cliniquement pertinent ? Est-ce matériellement/techniquement faisable aujourd'hui ?

4. Comment choisir les modalités d'associations

Le choix des modalités expérimentales sont complexes car un très grand nombre de facteurs à prendre en compte tels que :

- les **modalités d'irradiation** : le type d'irradiateur (tubes à rayons X dédiés aux études précliniques vs accélérateurs cliniques vs nouvelles modalités de radiothérapie...) ; le schéma d'irradiation (dose totale, fractionnement, étalement)
- les **modalités d'administration des traitements systémiques** : voies d'administration, doses et posologies
- les **séquences thérapeutiques** : délai entre l'irradiation et le traitement systémique, positionnement par rapport au standard thérapeutique (chirurgie/autres chimiothérapies, etc.)

Rque : Le design des études précliniques est (trop) souvent établi en fonction des contraintes matérielles / techniques et éthiques rencontrées (accessibilité aux systèmes d'irradiation, anesthésies réitérées chez les animaux, points limites en expérimentations animales...) alors qu'il devrait être guidé par les questions scientifiques/cliniques.

5. Comment déterminer l'efficacité

Constat : Les critères d'efficacité pris en considération dans les études précliniques sont peu harmonisés, et souvent décalés par rapport aux critères d'efficacité cliniques, ce qui rend les résultats précliniques chez l'animal peu extrapolables en clinique. Les contraintes éthiques en expérimentation animale imposent des points limites souvent inadaptés pour les études en radiothérapie. Le **suivi par imagerie (quelle(s) modalité(s) ?)** et les **biomarqueurs (quand ils existent)** sont des outils intéressants permettant de juger l'efficacité d'une association et d'optimiser le traitement.

Suggestions (en lien avec les points 2 à 5) : **L'optimisation des essais précliniques en radiothérapie** apparaît comme un sujet majeur qui mériterait un traitement spécifique (réunions en présentiel, groupe(s) de travail dédié(s) ?) en vue **d'établir des recommandations** concernant les modèles biologiques pertinents, les modalités expérimentales à mettre en œuvre, les critères d'efficacité à retenir, au regard **(i)** des questions précliniques/cliniques posées et **(ii)** des contraintes pratiques et/ou éthiques rencontrées.

Problème plus général : Dans le cas particulier des traitements combinés RT/molécule, les études précliniques des associations sont souvent tardives (parfois même conduites après les premiers essais cliniques), car il est difficile d'avoir accès aux molécules des laboratoires pharmaceutiques à un stade précoce de leur développement. *Explication évoquée par C. Berthet, OncoDesign: les industriels craignent de voir apparaître des résultats précliniques sur leurs molécules (notamment des toxicités) dans des études dont ils n'ont pas le contrôle.*

Conclusion

Aucune priorité thématique évidente n'a émergé de cette table ronde mais à l'issue des échanges, on peut relever 3 besoins :

- éditer des recommandations « concertées » de bonnes pratiques pour harmoniser et coordonner les études précliniques ;
- réfléchir à l'utilisation des gros animaux ;
- créer les conditions de confiance facilitant les partenariats avec les industriels.