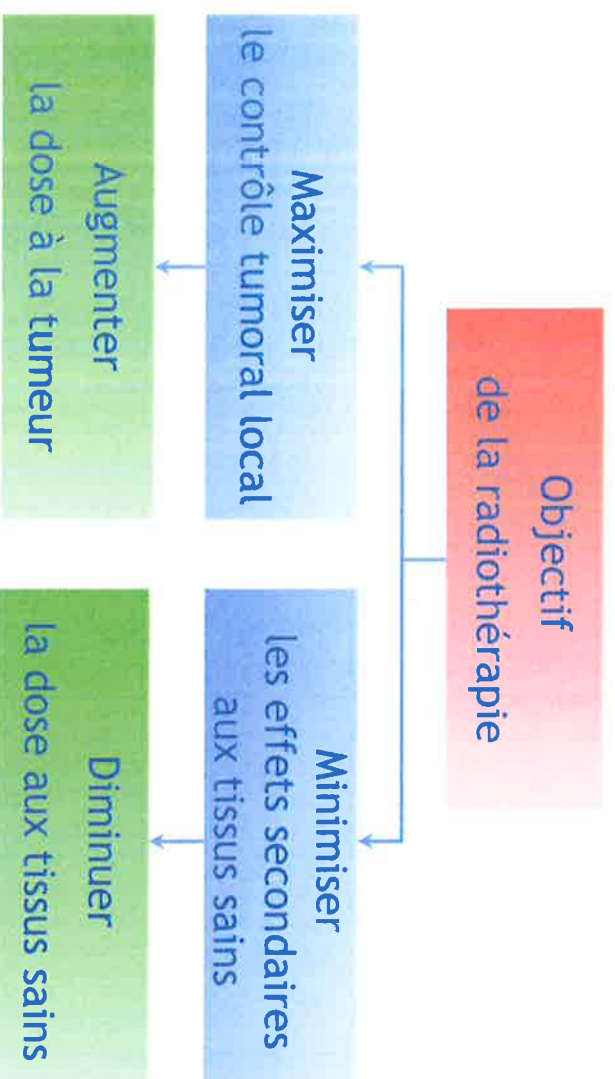


Amélioration des connaissances et recherches en cours sur la régénération des tissus sains irradiés

Haut Comité
pour la transparence et l'information
sur la sécurité nucléaire

5 octobre 2017, Paris, La Défense

Contexte clinique



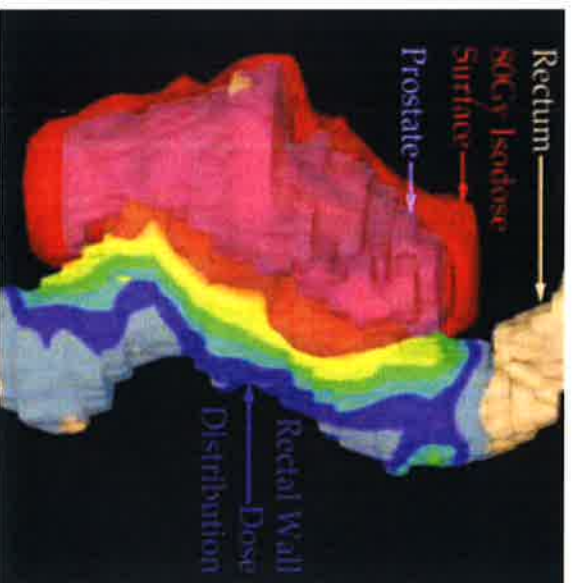
- Délivrer une dose suffisante à la tumeur pour produire une forte probabilité de traiter la tumeur en induisant un dommage minimum aux tissus sains environnant, préservant leur structure et leur fonction
- Justification de l'acte : choix argumenté de l'option thérapeutique. Optimisation : réduire la dose délivrée "autant que raisonnablement possible" tout en respectant l'efficacité thérapeutique. (directive Euratom 97/43, 1997)

Contexte clinique

- Ce qui a changé depuis les accidents/incidents de radiothérapie (Epinal 2001-2006, Toulouse 2006-2007) : Meilleur encadrement des pratiques pour minimiser les risques de dysfonctionnement (ASN/SFRO).
- Evolution actuelle rapide des techniques de radiothérapie : diversité des modalités d'irradiation avec des types variés de balistiques ayant pour but d'épargner les tissus sains et les organes à risque.
- Allongement de la durée de vie des patients traités avec succès mais prévalences accrues des complications.

Nécessité d'une prise en charge globale du traitement du cancer incluant le suivi à long terme

Radiothérapies abdomino-pelviennes

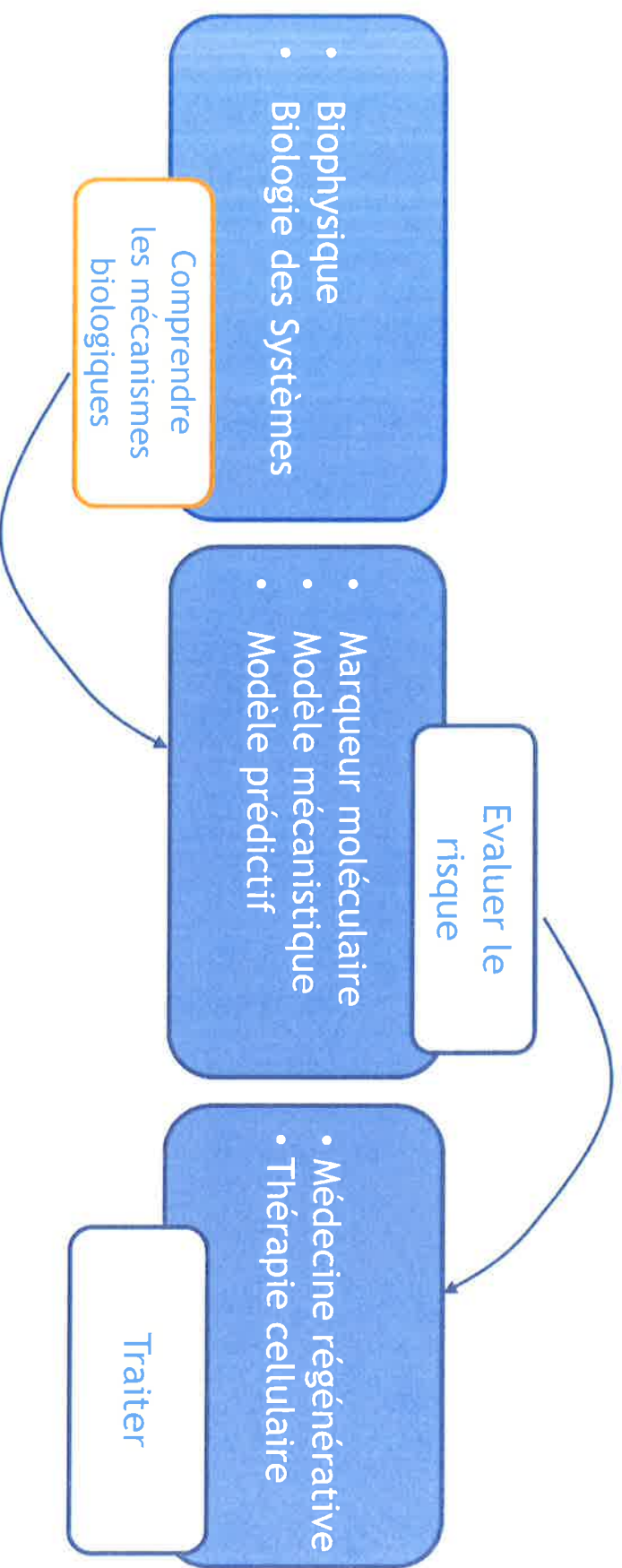


- *Un nombre significatif de patients concernés :*
 - 200 000 patents atteints de cancer ont été traités par radiothérapie (2016).
 - 1/3 de cancers dans la sphère abdomino-pelvienne (colorectal, col de l'utérus prostate..) : 10% de complications chroniques des radiothérapies.
- *Organe à risque*
 - vessie, rectum, ...
 - effet aigue - effet tardif.
 - inflammation, fibrose.
- *Limite des traitement disponibles*

- Traitements actuels **symptomatiques et palliatifs** : analgésiques, anti-diarrhéiques, anti-vomitifs...
- **Hospitalisation répétée** de ces patients par les hôpitaux et un **coût élevé** pour notre système de santé
- **Enjeu sociétal** existe également car aucune solution satisfaisante n'est apportée à ces patients en situation de détresse morale et physique potentielle (plan cancer 2014-19).

Nécessité de développer des traitements innovants de prise en charge des séquelles des radiothérapies

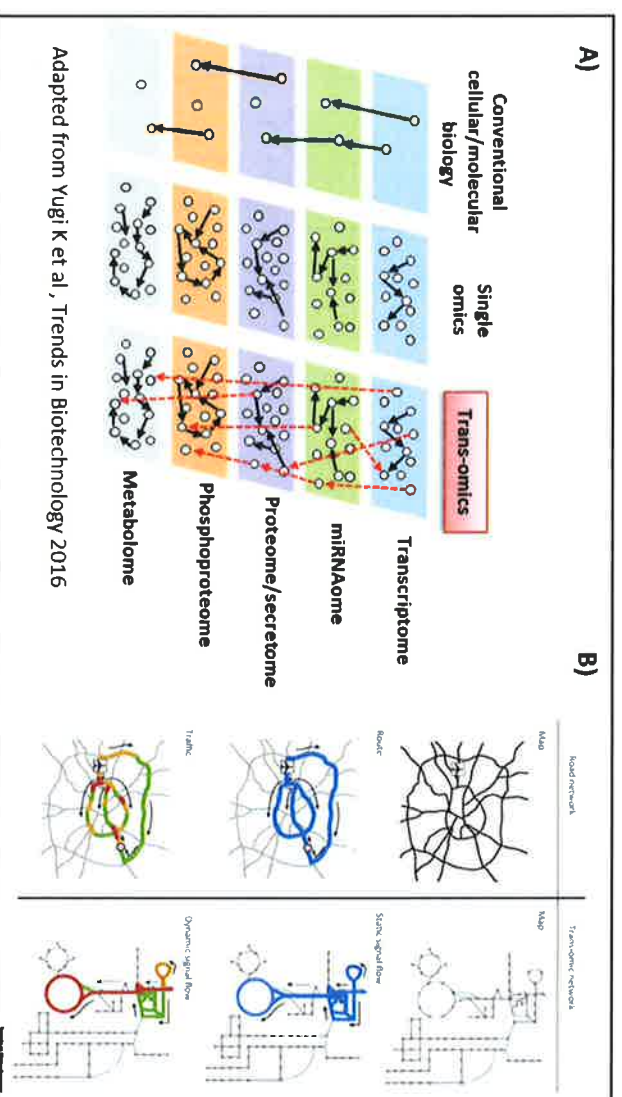
La recherche sur la régénération des tissus sains irradiés



Etude des mécanismes de la fibrose radio-induite

Biologie des systèmes et fibrose

Approche Holistique
visant à comprendre dans
sa globalité les
comportements **des**
réseaux moléculaires, et
en particulier leurs
aspects **dynamiques**, ce
qui requiert de construire
des modèles
mathématiques à partir
des données
expérimentales



Systems biology

Detecting time periods of differential gene expression using Gaussian processes: an application to endothelial cells exposed to radiotherapy dose fraction

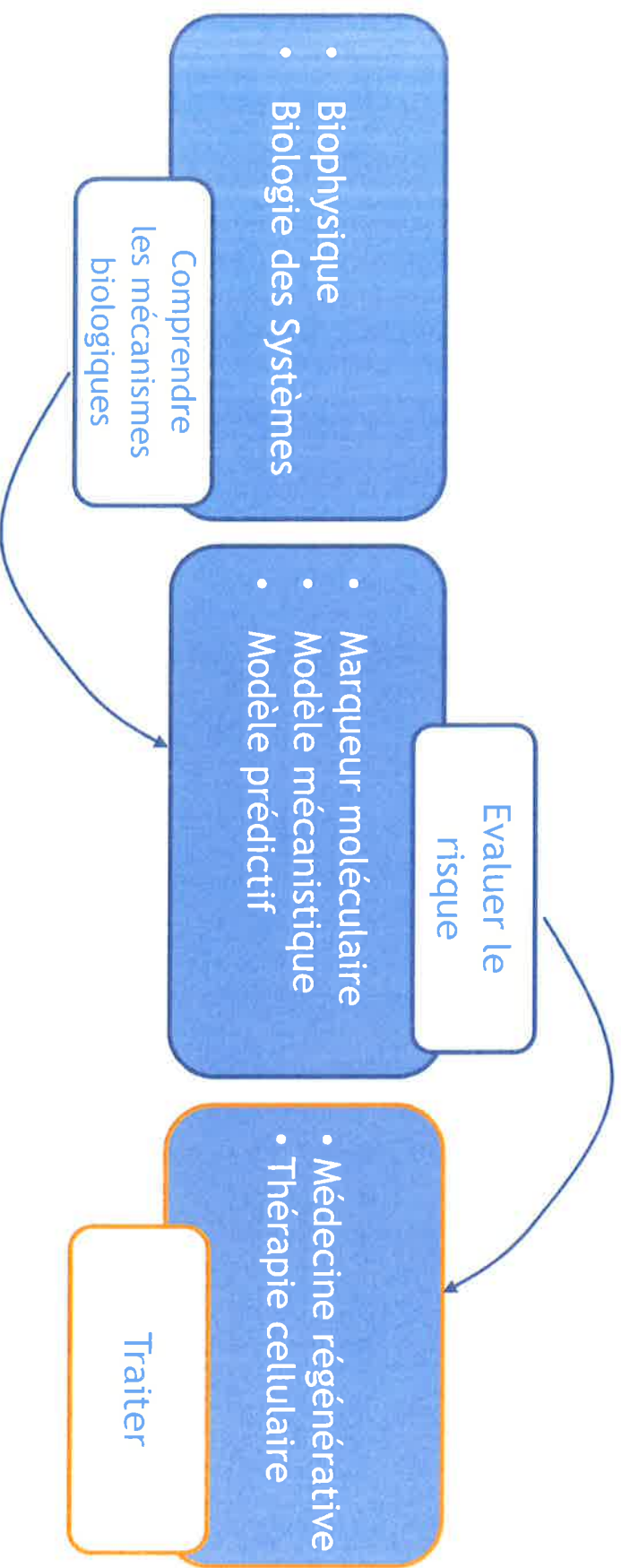
Martus Heinonen^{1,2,*}, Olivier Guipaud³, Fabien Millier⁴, Valérie Buard⁵, Bastien Michaux⁶, Georges Tardif⁷, Marc Bandettini⁸, Ferida Zahraoui¹ and Florence d'Alella-Buc^{1,2}

RESEARCH

Gaussian process kernels for genome-wide temporal clustering analysis of ionising radiation

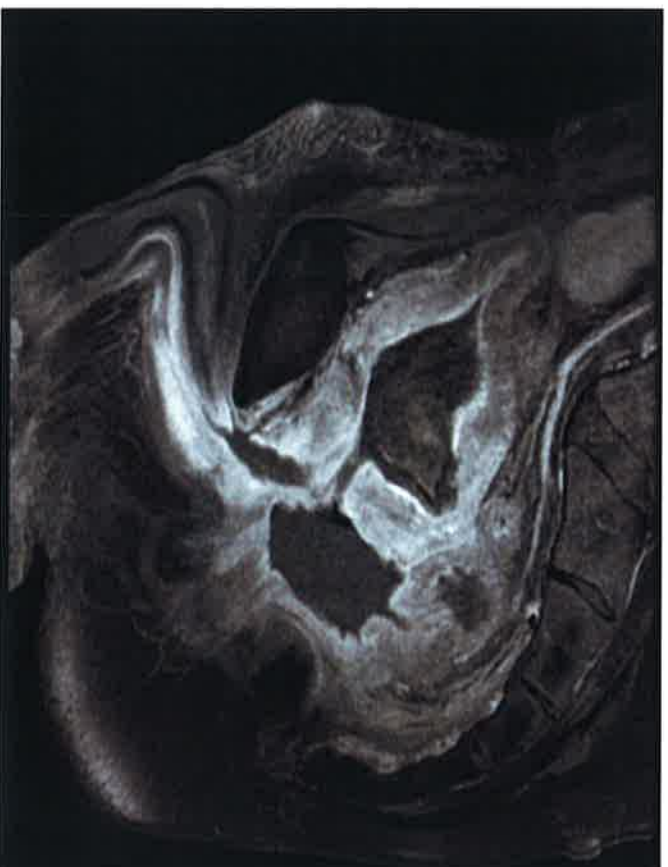
Martus Heinonen^{1,2,*}, Christophe Guipaud³, Fabien Millier⁴, Valérie Buard⁵, Bastien Michaux⁶, Georges Tardif⁷, Marc Bandettini⁸, Ferida Zahraoui¹ and Florence d'Alella-Buc^{1,2}

La recherche sur la régénération des tissus sains irradiés



Accident de Radiothérapie (Epinal 2004-2005)

Conséquences
cliniques



Options
thérapeutiques

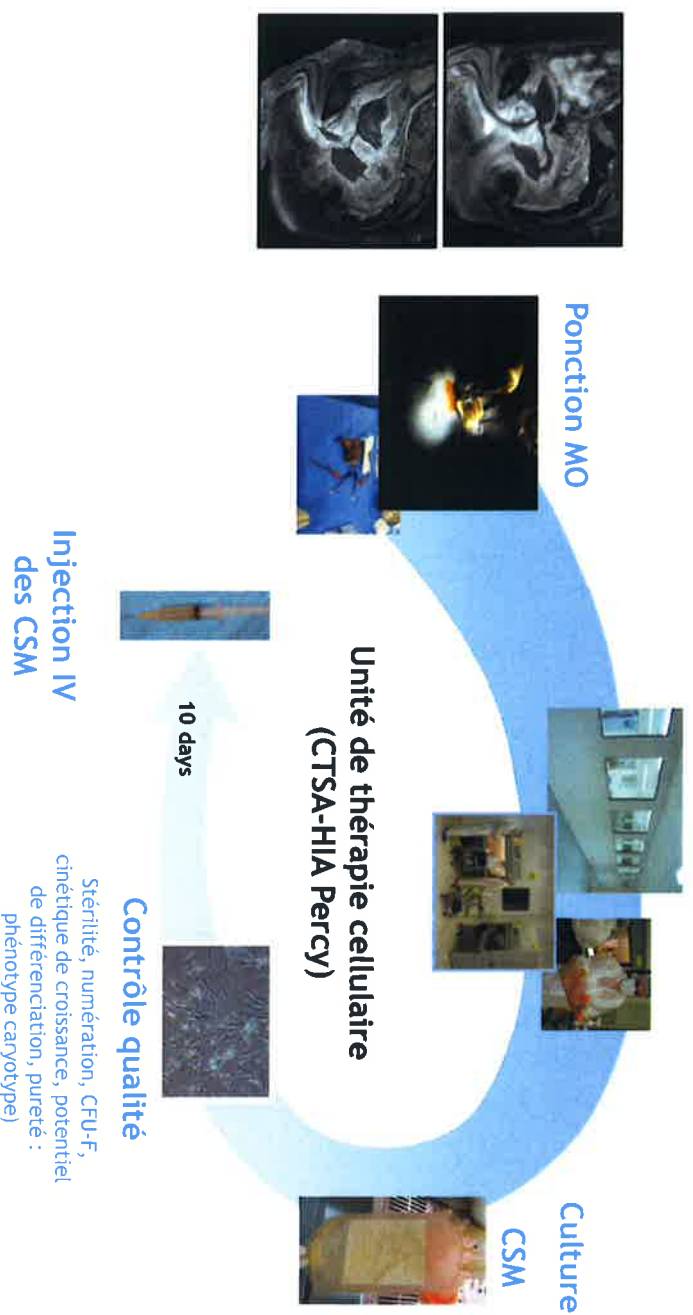
- Au delà des traitements conventionnels (Corticothérapie, Pharmacologique)
- La thérapie cellulaire : une option alternative !
- Bénéfice attendu : Limitation des saignements rectaux - douleur - inflammation

Traitement à titre compassionnel de 4 patients par thérapie cellulaire

Clin Rev Allerg Immunol (2013) 45:186–192
DOI 10.1007/s12016-012-8347-6

Use of Mesenchymal Stem Cells (MSC) in Chronic Inflammatory Fistulizing and Fibrotic Diseases: a Comprehensive Review

Jan Vondráček · Sabine Frazzetta · Jean-Marc Shimm ·
Marc Benderlier · Norbert Baude Corbin ·
Shoaraad Mohty · Lise Fouldard · Alain Chapel



Plan de développement



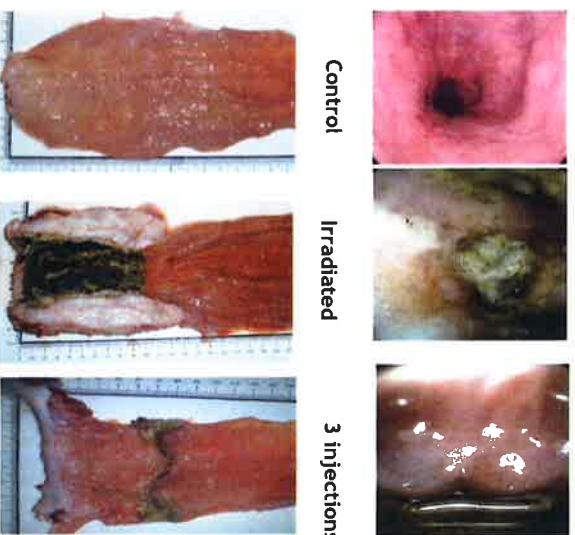
Démonstration du bénéfice thérapeutique

STEM CELLS
TRANSPLANTATION MEDICINE

Total Bone Marrow and Mesenchymal Stem Cell

Repeated Autologous Bone Marrow-Derived
Mesenchymal Stem Cell Injections Improve
Radiation-Induced Proctitis in Pigs

Guangming Liang,¹ Eugene Bostrom,² Yuzhen Hou,³ Camille Saurat-Picard,⁴
Judy Victoria Lachy-Kayman,⁵ Dariusz Lisowski,⁶ Mark Ptasz,⁷ Patrick Deschamps,⁸
Alexandre Gauthier,⁹ Jean-Benoit Simeon,¹⁰ Nicolas Bonhomme,¹¹ Jean-Jacques Lethellier,¹²
Marc Chavrier,¹³



Ponction
de MO



Production de cellule souche
(IRS-N-CTSA)



Culture mp CSM

10 days

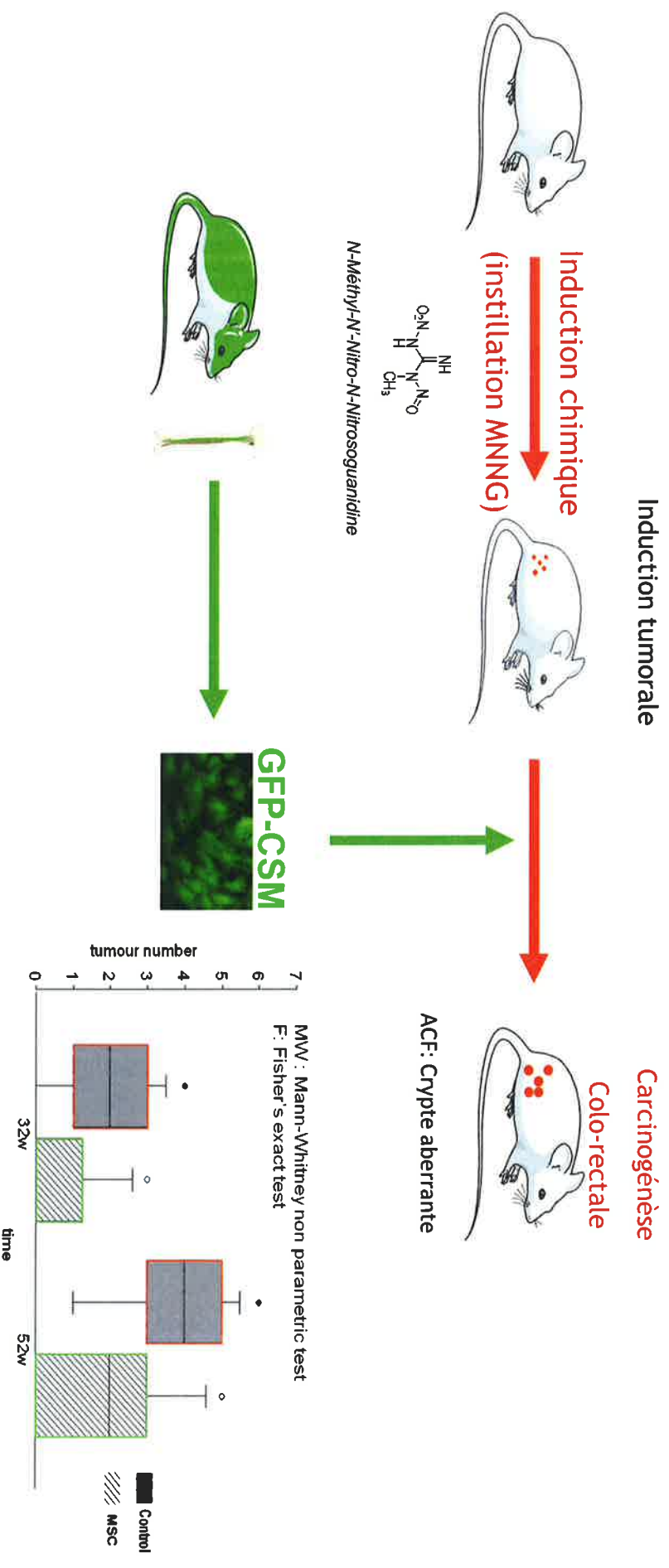
Contrôle qualité
(Stérilité, numération, CFU-
F, prolifération,
différentiation, pureté :
phénotype, caryotype)

Injection
IV mp CSM

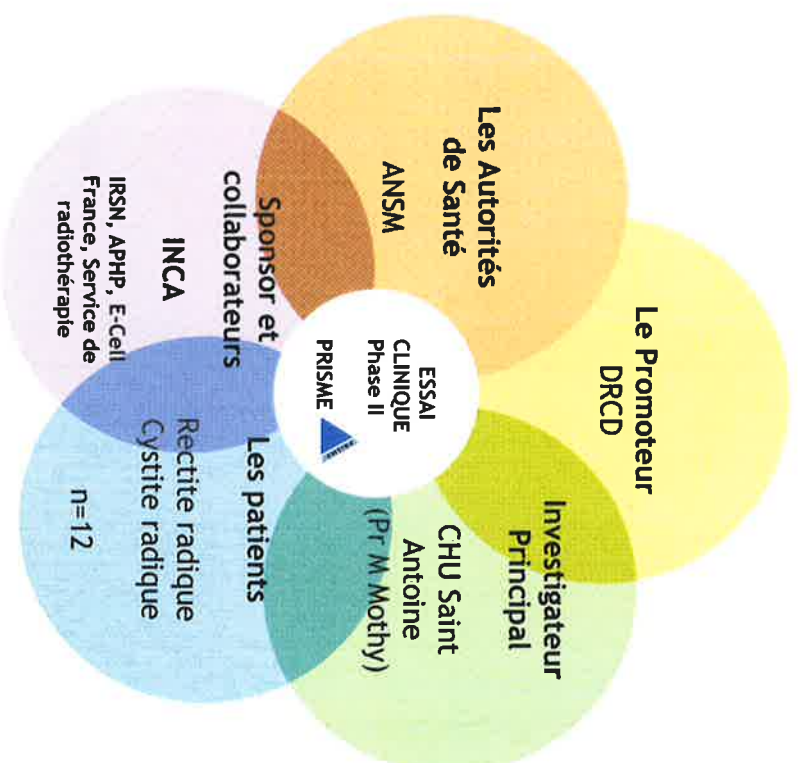


Bénéfice thérapeutique significatif ... mais incomplet

Démonstration de l'innocuité



« Evaluation de l'efficacité de l'injection de CSM sur la symptomatologie de complications chroniques sévères des radiothérapies abdomino-pelviennes après échec des thérapeutiques conventionnelles »



EU Clinical Trials Register

PHRC-K 13161, Numéro de protocole d'étude: P130935 ; European Clinical Trials Database (EudraCT) 2014-001462-99, NCT 02814864 <https://clinicaltrials.gov/>

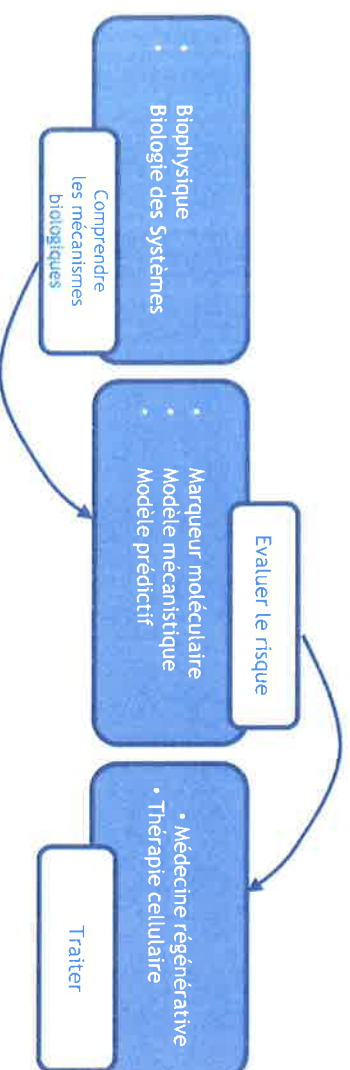


ASSISTANCE
PUBLIQUE
HÔPITAUX
DE PARIS



Conclusion

- Comprendre pour mieux évaluer le risque et prendre en charge médicalement les séquelles des radiothérapies : contribuer à l'amélioration de la qualité de vie des patients.
- Une recherche qui s'inscrit dans l'objectif 8 du Plan Cancer.



~100 publications scientifiques et médicales 3 études cliniques observationnelles en cours 1 étude clinique de phase II en cours
~15 thèses

2010-2016

Structurer la recherche pour la radiothérapie

France 2017: Appel d'offre INCA : Appel à candidature pour la labellisation d'un réseau national de recherche pré-clinique en radiothérapie.



Europe 2016-17 : Plateforme Euramed: Structurer la R&D pour optimiser les pratiques et renforcer RP dans domaine médical, projet EU-MEDIRAD.



MEDIRAD»

