

Séance du 23 novembre 2020

## SIRIC Montpellier Cancer

Marc YCHOU

Professeur, Directeur du SIRIC Montpellier Cancer

---

### MOTS CLES :

SIRIC, Cancer colorectal, Radiothérapie externe, Radiothérapie interne, Génome, Biopsie liquide, recherche translationnelle, cycle cellulaire, Sciences Humaines et Sociales, résistance.

### RESUME :

Le Consortium « SIRIC Montpellier Cancer » associe l'ICM, le CHU de Montpellier, l'Inserm, le CNRS et les deux Universités de Montpellier et comporte trois programmes de recherche :

1. Le programme « Cancer colorectal »

Axe1 : Accélérer les recherches sur les caractéristiques moléculaires des tumeurs à différents stades

Axe2 : Élargir le champ d'application de la biopsie liquide pour la prise en charge du cancer colorectal

Axe3 : Ce programme intègre également les recherches en sciences humaines et sociales.

2. Le programme « Radiobiologie »

Axe1 : étude des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le développement des toxicités

Axe2 : comprendre le mode d'action des rayonnements ionisants dans l'organisme.

3. Le Programme « Intégrité du Génome »

Le Programme « Intégrité du Génome » vise à développer de nouvelles pistes thérapeutiques centrées sur les facteurs impliqués dans l'instabilité du génome et ses conséquences sur l'apparition et l'évolution d'un cancer.

L'objectif principal des équipes contribuant à ce programme est de développer une recherche fondamentale afin d'améliorer la compréhension des mécanismes qui contribuent au processus cancéreux.

---

Nota : À cause du confinement sanitaire dû à la Covid 19, cette présentation a été faite en visio-conférence.

### 1. Les sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC) :

L'Institut national du cancer a instauré une politique compétitive de labellisation de « sites de recherche intégrée sur le cancer » (SIRIC). Leur objectif : offrir à la recherche

translationnelle en cancérologie de nouvelles conditions opérationnelles, afin d'optimiser et d'accélérer la production de nouvelles connaissances et de favoriser leur diffusion et leur application dans le traitement des cancers. À ce titre, la création de ces SIRIC doit mener à des évolutions significatives dans la conduite d'une recherche pluridisciplinaire et intégrée.

Fondés sur le modèle des « Comprehensive Cancer Centers » américains, les SIRIC réunissent, autour d'un même site, des services médicaux, des équipes de recherche multidisciplinaire (clinique, biologique, technologique, épidémiologique, sciences humaines, économiques et sociales et santé publique) et des ressources/platformes de haute technologie.

Ensemble, ces composants doivent permettre la réalisation d'une recherche intégrée d'excellence. Cette intégration se définit par le partage des questions et objectifs de recherche entre les différentes disciplines, afin d'élaborer en commun des programmes synergiques, dont la finalité est une meilleure prise en charge des cancers.

Les SIRIC ont ainsi une triple mission d'intégration, de structuration et de valorisation :

Mission 1 : Élaborer et conduire un nombre défini de programmes de recherche intégrée d'excellence, menés au sein d'un réseau collaboratif national et international,

Mission 2 : Mettre en place les conditions nécessaires, en termes d'infrastructures et de ressources (plateformes technologiques, structures de soutien à la recherche, temps protégé, attractivité pour de nouveaux chercheurs, etc...),

Mission 3 : Assurer la mise en application et la diffusion des résultats en faveur des professionnels, des patients et du grand public.

À l'issue d'une première évaluation, 8 SIRIC avaient été labellisés en 2011/2012 : Lille, Marseille, Bordeaux, Lyon, Montpellier, et à Paris : Curie, Gustave Roussy et HEGP/Cochin. Au terme d'un appel à candidatures lancé en 2017, l'Institut National du Cancer a renouvelé la labellisation des six derniers SIRIC mentionnés et en a labellisé deux nouveaux (figure 1) ; les 8 SIRIC actuellement labellisés sont listés ci-dessous.



Figure 1 : Les 8 SIRIC 2018 (les 4 SIRIC de Paris sont : Curie, Gustave Roussy, la Pitié-Salpêtrière et HEGP/Cochin/Necker)

- SIRIC Montpellier Cancer ;
- SIRIC Curie (Paris) ;
- LYriCAN : site du Centre Léon Bérard (Lyon) ;
- BRIO (Bordeaux Recherche Intégrée Oncologie) ;
- SOCRATE : site de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) ;
- CARPEM : site de l'AP-HP regroupant les hôpitaux universitaires suivants : Hôpital Européen Georges Pompidou, Hôpital Cochin/Hôtel-Dieu et le département d'hématologie de l'hôpital Necker (Paris) ;
- ILIAD : site du CHU Nantes ;
- CURAMUS : site du Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière (Paris).

Le financement de ces SIRIC est assuré conjointement par une dotation de l'INCa, du ministère en charge de la Santé (DGOS) et de l'Inserm pour le compte de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan).

## 2. Le renouvellement du label SIRIC : la recherche Montpelliéraine sur la scène internationale

À l'issue de l'évaluation compétitive menée par un jury international, Montpellier devient la seule Métropole d'Occitanie et de tout l'arc méditerranéen à être dotée d'un des huit sites nationaux de référence pour la recherche sur le cancer. C'est une véritable reconnaissance de l'excellence de la recherche montpelliéraine dans ce domaine.

*« Le renouvellement de notre labellisation à ce programme stratégique constitue un facteur clé de notre positionnement sur la scène nationale et internationale, ainsi qu'une réelle opportunité d'amplifier la dynamique de recherche et d'innovation engagée dans le domaine de la cancérologie à Montpellier. »*

Pr Marc YCHOU, Directeur du SIRIC Montpellier Cancer

Ce succès va permettre au SIRIC montpelliérain de renforcer ses actions autour d'un nouveau projet fédérateur et ambitieux visant à faire progresser la lutte contre le cancer.

Trois grands programmes de recherche pour une seule priorité : le patient.

S'appuyant sur les actions de structuration déjà entreprises, les quelques 600 cliniciens et chercheurs montpelliérains fédérés autour du SIRIC Montpellier Cancer orienteront leurs travaux autour de trois grands programmes, avec l'objectif de transformer des avancées issues de la recherche en innovations diagnostiques ou thérapeutiques en faveur des patients atteints de cancer :

### 1. Le programme « Cancer colorectal »

Avec près de 43 000 nouveaux cas par an en France, le cancer colorectal est le 2<sup>ème</sup> cancer par sa fréquence chez la femme, le 3<sup>ème</sup> chez l'homme. Il est également au 1<sup>er</sup> rang des cancers digestifs.

*Axe 1 : Accélérer les recherches sur les caractéristiques moléculaires des tumeurs à différents stades de la maladie*, depuis la phase des lésions précancéreuses aux tumeurs évoluées, est l'un des principaux objectifs de ce programme. Ces travaux s'appuieront sur les ressources et outils de recherche générés par le précédent programme SIRIC qui ont permis, au cours des trois dernières années, de créer de nouveaux modèles

expérimentaux et de collecter des fragments de tumeurs et des échantillons sanguins chez près de 1 500 patients atteints d'un cancer colorectal.

**Axe 2 : *Élargir le champ d'application de la biopsie liquide*** pour la prise en charge du cancer colorectal, en particulier pour le dépistage précoce, ou encore pour prédire la réponse au traitement dans le cancer du rectum, ou lorsque la maladie se présente à un stade avancé sous la forme d'une carcinose péritonéale.

**Axe 3 : *Ce programme intègre également les recherches en sciences humaines et sociales*** sur la prévention et les soins de support, afin de mieux comprendre les facteurs de risque liés à l'apparition du cancer colorectal, ainsi que l'impact des traitements dans la vie réelle des patients.

Coordonné par le Prof. Antoine Adenis (oncologue digestif à l'ICM) et le Dr Philippe Jay (responsable d'une équipe de recherche à l'IGF), ce programme de recherche fédère les expertises d'une quinzaine d'équipes de biologistes issues des instituts de recherche biomédicale de Montpellier, du réseau d'oncologues digestifs de l'ICM et du CHU de Montpellier, et des groupes de chercheurs en sciences humaines et sociales des Universités de Montpellier.

## 2. Le programme « Radiobiologie »

La radiothérapie est une technique efficace et largement employée dans le traitement des cancers. Les progrès récents de la radiothérapie permettent de délivrer une dose maximum à la tumeur et d'épargner au maximum les tissus sains. Cependant, certains patients peuvent présenter des tumeurs radio-résistantes, ou développer des effets indésirables graves traduisant une hyperréactivité biologique à la dose reçue par les tissus sains. Le but de ce programme est d'optimiser le ciblage thérapeutique en radiothérapie externe et interne tout en réduisant les effets secondaires des traitements.

**Axe 1 :** Le développement par l'équipe de Montpellier d'un biomarqueur de radiosensibilité a montré qu'il était possible d'identifier au moyen d'un test sanguin rapide et innovant les patients qui ont un risque constitutionnel majoré de développer des séquelles sévères après une radiothérapie. Dans la continuité de ces travaux, le premier axe de ce programme vise à approfondir l'étude des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le développement de ces toxicités. Ces recherches seront cruciales pour identifier les patients qui pourront bénéficier au mieux du premier et unique système de guidage par IRM au monde pour la radiothérapie dont l'implantation à l'ICM était prévue en 2018. Cette nouvelle technologie d'IRM embarquée sur accélérateur a permis de réduire au maximum les volumes irradiés, et représente une avancée majeure pour l'amélioration des traitements par radiothérapie.

**Axe 2 :** Le deuxième axe de développement vise à comprendre le mode d'action des rayonnements ionisants dans l'organisme, les tissus et jusqu'à l'échelle cellulaire lors de l'administration de la radiothérapie interne (dite encore radiothérapie vectorisée). Ce champ de recherche comprend des études dosimétriques approfondies, mais aussi des investigations sur l'impact psychologique et sur la qualité de vie des patients en collaboration avec les chercheurs en psychologie et comportement de santé.

Coordonné par le Pr David Azria (responsable du Pôle d'Oncologie Radiothérapie de l'ICM) et Dr Muriel Brengues (chercheur à l'IRCM), ce programme rassemble des équipes d'oncologues radiothérapeutes pionnières de l'innovation technologique en radiothérapie, et des experts de la recherche fondamentale en radiobiologie, immunologie, bio-informatique, sciences physiques et mathématiques qui collaborent

pour développer une recherche translationnelle originale et compétitive dans le domaine de la radiobiologie appliquée à l'oncologie.

### **3. Le programme « Intégrité du Génome »**

Le programme « Intégrité du Génome » vise à développer de nouvelles pistes thérapeutiques centrées sur les facteurs impliqués dans l'instabilité du génome et ses conséquences sur l'apparition et l'évolution d'un cancer.

L'intégrité du génome est essentielle au bon fonctionnement de l'organisme. Le génome est constitué de très longues molécules d'ADN dont la réplication est un processus biologique régulé au cours du cycle cellulaire. Des erreurs de réplication et de réparation de l'ADN peuvent survenir et entraîner une instabilité du génome associée à la prolifération tumorale. Mieux comprendre comment les cellules normales et tumorales répondent à l'instabilité du génome représente donc un enjeu majeur en cancérologie. L'objectif principal des équipes contribuant à ce programme est de développer une recherche fondamentale d'excellence sur la dynamique du génome et le cycle cellulaire afin d'améliorer la compréhension des mécanismes qui contribuent au processus cancéreux. Les thèmes abordés incluent l'étude des points de contrôle du cycle cellulaire, des mécanismes de réparation de l'ADN, du stress réplicatif, du métabolisme cellulaire.

Coordonné par le Pr. Guillaume Cartron (responsable du Département d'Hématologie Clinique du CHU de Montpellier) et le Dr Charles Theillet (responsable d'une équipe de recherche à l'IRCM), ce programme repose sur l'existence à Montpellier d'un réseau de scientifiques de très haut niveau et reconnus internationalement pour leur expertise dans le domaine de la biologie du génome.

#### **Les composantes du Consortium « SIRIC Montpellier Cancer »**

Le Consortium « SIRIC Montpellier Cancer » associe l'ICM, le CHU de Montpellier, l'Inserm, le CNRS et les deux Universités de Montpellier.

Véritable vivier de compétences, le SIRIC Montpellier Cancer fédère près d'un millier de professionnels exerçant à l'Institut du Cancer de Montpellier, au CHU de Montpellier, dans cinq instituts de recherche biomédicale, et trois centres de recherche en sciences humaines et sociales.

#### **Deux Centres hospitalo-universitaires**

- L'Institut du Cancer de Montpellier (ICM)
- Le CHU de Montpellier

#### **Cinq Instituts de recherche biomédicale affiliés à l'Inserm, au CNRS et à l'Université de Montpellier**

- Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM)
- Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (IGMM)
- Centre de Recherche en Biologie cellulaire de Montpellier (CRBM)
- Institut de Génétique Humaine (IGH)
- Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF)

#### **Trois centres et plateformes de recherche en sciences humaines et sociales affiliés à l'ICM, l'Université de Montpellier et l'Université Paul-Valéry Montpellier 3**

- Le Pôle Prévention de l'ICM « Épidaure »
- Le Laboratoire universitaire Epsilon
- La plateforme universitaire CEPS