

# MARS BLEU 2016

## DOSSIER DE PRESSE

**L'ICM, un acteur majeur  
de la prise en charge des  
cancers colorectaux**



SOINS | PREVENTION | RECHERCHE | FORMATION



Institut régional du Cancer  
Montpellier | Val d'Aurelle

[www.icm.unicancer.fr](http://www.icm.unicancer.fr)

## L'ICM, un acteur majeur de la prise en charge des cancers colorectaux

Mars Bleu est comme chaque année le mois de la mobilisation contre le cancer colorectal. Piloté par le Ministère de la santé et l'INCa, il a pour objectif de sensibiliser la population et les professionnels de santé à l'importance du dépistage.

Le cancer colorectal est en France **le 3<sup>ème</sup> cancer** par sa fréquence ; il est aussi le **2<sup>ème</sup> cancer le plus meurtrier**, alors que détecté tôt, grâce au dépistage, il guérit dans 9 cas sur 10. En Languedoc-Roussillon, **plus de 1 800 nouveaux cas** de cancers colorectaux ont été diagnostiqués en 2011.

17 millions de personnes, de 50 à 74 ans, sont concernées par le programme national de dépistage. Depuis avril 2015, un nouveau test Oc Sensor® est en place, plus simple et plus facile à réaliser.

**Chaque année, l'ICM prend en charge près de 800 personnes** atteinte d'un cancer colorectal, soit plus d'un tiers des patients en Languedoc-Roussillon.

L'Institut propose à chaque patient **le traitement le mieux adapté à sa situation** grâce à une **prise en charge multidisciplinaire**, à des **traitements personnalisés** et à **son expertise nationale** reconnue en matière de chirurgie, de radiothérapie, de traitements oncologiques (accès à des molécules innovantes) et un accompagnement du patient pendant et après le cancer.

L'ICM est un **acteur majeur dans la recherche française**. En accord avec le Plan Cancer 3, l'Institut développe une recherche centrée sur le patient, depuis la biologie fondamentale jusqu'aux applications cliniques. Dans le domaine du cancer colorectal, plusieurs équipes de recherche se mobilisent chaque jour pour **trouver les solutions thérapeutiques de demain** et proposer aux patients des traitements de plus en plus personnalisés.



### Contacts presse

Frédérique Planet - 04 67 61 25 94 - 06 14 65 12 50 - frederique.planet@icm.unicancer.fr

Florence Courtès - 04 67 61 45 15 - 06 14 05 43 21 - florence.courtes@icm.unicancer.fr



## Le cancer colorectal, un problème majeur de santé publique

- Le cancer colorectal
- Les chiffres du cancer colorectal en Languedoc-Roussillon
- Le dépistage en pratique
- Un projet de recherche pour optimiser le dépistage organisé



## L'innovation médicale et la personnalisation des traitements

- Chirurgie rectale assistée par robot
- Chirurgie colorectale et réhabilitation précoce post-opératoire
- Chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale : un traitement à visée curative des carcinomes péritonéaux
- Thérapies ciblées : de nouveaux traitements plus efficaces et plus spécifiques
- Radiothérapie per-opératoire : une étape essentielle du traitement
- Biologie moléculaire et médecine personnalisée



## Une prise en charge personnalisée pour chaque patient

- L'alimentation, un soin à part entière
- Des guides pratiques pour favoriser l'autonomie des patients



## La recherche sur les cancers colorectaux à l'ICM

- La recherche clinique au service des patients
- La recherche translationnelle pour accélérer l'innovation thérapeutique
- Les sciences humaines et sociales : un nouveau domaine de recherche pour le cancer colorectal
- La recherche fondamentale : une source majeure du progrès médical



## Grâce à vos dons

# Le cancer colorectal, un problème majeur de santé publique

Avec près de 43 070 nouveaux cas par an en France, le cancer colorectal (cancer du côlon ou du rectum) est le 3<sup>ème</sup> cancer par sa fréquence chez l'homme comme chez la femme, après ceux de la prostate et du sein. Il est également au 1<sup>er</sup> rang des cancers digestifs.

Le cancer colorectal est rare avant 50 ans, mais sa fréquence augmente ensuite rapidement avec l'âge. 4 hommes sur 100 et 3 femmes sur 100 auront un cancer colorectal au cours de leur vie.

Le dépistage organisé du cancer colorectal est proposé aux femmes et aux hommes de 50 à 74 ans. A l'occasion de Mars Bleu, l'Institut National du Cancer (INCa) mène, avec le ministère chargé de la Santé et les régimes d'assurances maladies, une campagne de sensibilisation sur le dépistage et rappelle que « dès 50 ans, c'est le moment de parler du dépistage du cancer colorectal avec son médecin traitant ».

ENTRE  
50 ET  
74 ANS

Un nouveau  
test à faire  
chez soi



## Le cancer colorectal

On distingue plusieurs types de cancers colorectaux. Dans plus de 80% des cas, il s'agit d'un adénocarcinome provenant d'une complication d'une tumeur bénigne adénomateuse préexistante, mais il existe aussi des formes héréditaires : polypose adénomateuse familiale et cancer colorectal héréditaire sans polypose dérivant d'agrégations familiales d'adénomes coliques.

**Depuis plus de 15 ans, le nombre de décès attribués à ces tumeurs a diminué.** Deux facteurs contribuent à cette baisse : un dépistage plus précoce et une évolution dans les traitements administrés. En effet, un dépistage précoce permet une chirurgie curative et une survie à 5 ans de l'ordre de 90%. En revanche, plus de la moitié des cancers colorectaux décelés tardivement ont d'emblée ou présenteront par la suite des métastases, ce qui implique un traitement par chimiothérapie et une baisse drastique du taux de survie à 5 ans de 9%.

L'ICM traite chaque année 774 patients porteurs d'une tumeur maligne pour un cancer du côlon ou du rectum, **soit un tiers des patients pris en charge en Languedoc-Roussillon.**

L'ICM joue un rôle essentiel dans la prise en charge des cancers digestifs, et principalement colorectaux pour lequel il a le plus fort recrutement de la région. Tous les acteurs de l'établissement sont impliqués depuis la démarche de dépistage et de prévention jusqu'aux dernières innovations thérapeutiques.



# Les chiffres du cancer colorectal en Languedoc-Roussillon et dans l'Hérault

En Languedoc-Roussillon

	Femmes	Hommes	Tous sexes
Aude	129	163	292
Gard	228	289	517
Hérault *	312	448	760
Lozère	26	33	59
Pyrénées-Orientales	161	204	365
Languedoc-Roussillon	856	1 137	1 993

## Estimations régionales d'incidence du cancer colorectal en 2012

\* Incidence observée

Dans l'Hérault

### Incidence du cancer colorectal

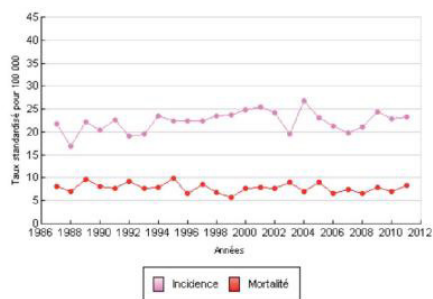


En 2012, **312 nouveaux cancers colorectaux** ont été diagnostiqués chez les femmes qui habitent l'Hérault. Le taux brut d'incidence était de 54,5 pour 100 000. Le risque d'avoir un cancer colorectal avant 75 ans était de 2,7%, soit 1 femme sur 37.

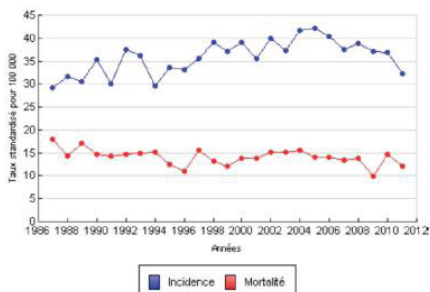


En 2012, **448 nouveaux cancers colorectaux** ont été diagnostiqués chez les hommes qui habitent l'Hérault. Le taux brut d'incidence était de 85,7 pour 100 000. Le risque d'avoir un cancer avant 75 ans était de 4,10% soit 1 homme sur 24.

### Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer colorectal, 1987 - 2011

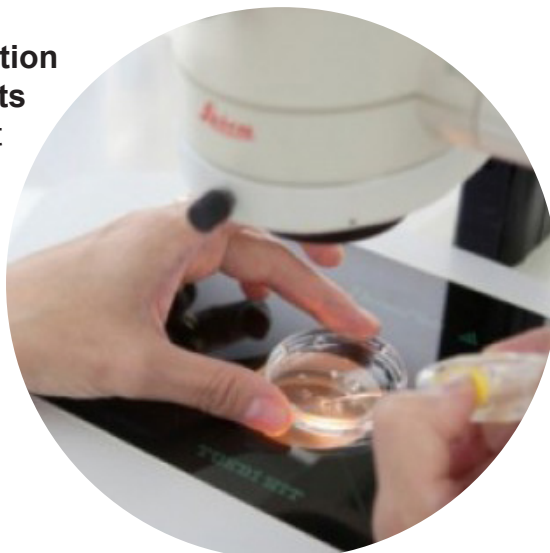


**Chez les femmes** : Augmentation de 81,4% entre 1987 (172 cas) et 2012 (312 cas). Augmentation des décès de 46,1% entre 1987 (89 décès) et 2012 (130 décès).



**Chez les hommes** : Augmentation de 142,2% entre 1987 (185 cas) et 2012 (448 cas). Augmentation de 13,4% entre 1987 (127 décès) et 2012 (144 décès).

Le dépistage du cancer colorectal est crucial, car une **détection précoce permet au patient de bénéficier de traitements moins lourds**. Il a donc un impact sur la qualité de vie et favorise les chances de guérison. Le dépistage du cancer colorectal concerne les femmes et les hommes âgés de 50 à 74 ans, dits «à risque moyen». Autrement dit, sans symptôme apparent, ni antécédent personnel ou familial d'adénome, de cancer colorectal ou de maladie du côlon.



**Trois niveaux de risque** ont été ainsi définis :

- « **moyen** » (80% des cancers)
- « **élevé** » (15 à 20% des cancers) ou
- « **très élevé** » (1 à 3% des cancers).

Tout assuré social est invité par la structure en charge des dépistages de son département (**Dépistage 34 pour l'Hérault**), tous les 2 ans, à **consulter son médecin traitant** pour effectuer un test. Le rôle de celui-ci est, en effet, essentiel car il remet le test au patient et lui explique la procédure. En cas de test positif (2% des patients), une coloscopie est réalisée.

Depuis le mois d'avril 2015, le programme propose le **test immunologique Oc Sensor®** qui remplace le test Hémocult®.

Celui-ci repose sur la détection de la présence d'hémoglobine humaine dans les selles grâce à l'utilisation d'anticorps. Plus performant que le précédent, il est aussi plus simple et plus facile à réaliser : il ne nécessite plus qu'un seul recueil de selles contre six auparavant. Afin d'en faciliter la réalisation, un dispositif de recueil des selles et une tige (pour le prélèvement) sont fournis avec le test. Une fois le prélèvement effectué, la personne envoie le test au laboratoire d'analyses (enveloppe T fournie), en y joignant une fiche d'identification complétée.

Pour plus d'information : [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

## Un projet de recherche pour optimiser le dépistage organisé

Dans le cadre d'une thèse en psychologie réalisée par Alice Le Bonniec, sous la direction du Pr Florence Cousson-Gélie (Directrice Scientifique d'Epidaure, pôle de prévention de l'ICM), **une étude qualitative a été menée auprès de médecins généralistes** afin d'identifier leurs représentations du dépistage organisé du cancer colorectal ainsi que du nouveau test immunologique (qui remplace le test Hémocult II depuis mars 2015).

En effet, les médecins généralistes ont une place centrale dans le dépistage car ce sont eux qui le recommandent à leurs patients. Les entretiens ont été réalisés d'octobre 2014 à mars 2015. Ainsi, dix-sept médecins généralistes ont été interrogés, travaillant dans **Montpellier ou en zone périurbaine**.

Les résultats ont révélé que les médecins abordent le dépistage du cancer colorectal avec leurs patients en fin de consultation, rapidement, et en même temps que d'autres examens de dépistage (i-e mammographie).

Cet état de fait résulte d'un manque de temps et de la gestion de plusieurs motifs de consultation. La majorité des médecins interrogés regrettaient que le test Hémocult II ait manqué de fiabilité, le nouveau test immunologique pourrait donc améliorer ce problème.

L'analyse a montré une incohérence entre le rôle que les médecins pensent devoir jouer auprès des patients dans la prévention et le dépistage, et la réalité de leur pratique qui ne leur laisse que peu de temps à y consacrer. Il apparaît que la mise en place d'une consultation dédiée à la prévention est souhaitée.

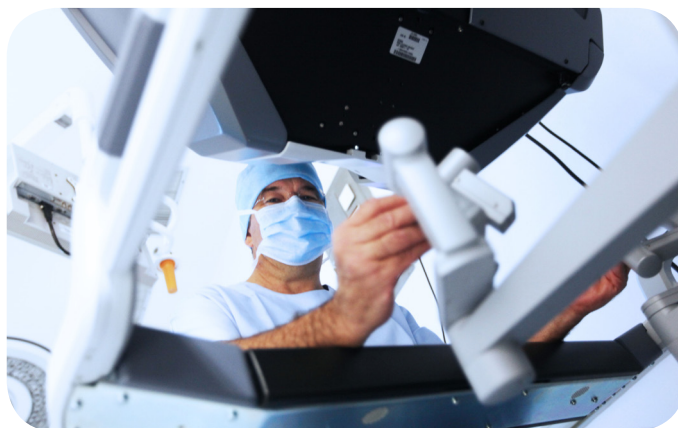
# L'innovation médicale et la personnalisation des traitements

**Des progrès médicaux importants ont été réalisés ces 15 dernières années dans le domaine du cancer colorectal.** A l'ICM, les équipes sont à la pointe de l'innovation dans tous les domaines de sa prise en charge : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et biologie.



**La chirurgie rectale assistée par robot : un progrès majeur vers la chirurgie mini-invasive**

L'équipe chirurgicale de l'ICM utilise, depuis janvier 2012, **le robot chirurgical « Da Vinci »** (Intuitive) qui permet d'opérer en 3 dimensions. **Outre la qualité du geste, cette technique moins invasive offre pour le patient des progrès incontestables** : les cicatrices sont plus petites, la récupération post-opératoire plus rapide, les complications post-opératoires et les douleurs liées au traumatisme opératoire sont diminuées,... La chirurgie rectale assistée par robot permet aussi de faciliter la préservation nerveuse sexuelle.



301 patients ont été opérés depuis le démarrage de l'activité robotique rectale, il y a 4 ans. **L'ICM est ainsi le 1<sup>er</sup> centre français en nombre de patients opérés par cette technique, ce qui lui a permis de devenir un centre de référence national**, voire européen pour cette chirurgie robotique rectale. L'ICM se situe également au 9<sup>ème</sup> rang mondial pour les interventions du cancer du rectum réalisées avec le robot.

**Une base de données prospectives des patients opérés du cancer du rectum par robot a été créée, en Europe, en janvier 2015.** Cette base de données (GROG Registry) a pour objectif de fournir des chiffres d'activité de cette technique en multicentrique. Elle doit prioritairement déterminer les sous-groupes de patients qui bénéficient de cette chirurgie. Elle a été créée en partenariat avec le laboratoire Intuitive.

Accélérer le processus de guérison par une approche pluridisciplinaire intégrée ... Voici en quelques mots l'esprit du **programme de Réhabilitation Précoce Post-Opératoire (RPPO)**, mis en place à l'ICM depuis 2014.

Cette nouvelle approche de prise en charge globale du patient, en péri-opératoire, vise à **réduire au maximum l'impact physiologique et psychologique de l'intervention chirurgicale et de l'hospitalisation**. Grâce à ce dispositif, le patient peut s'asseoir et se réalimenter, dès le soir même de l'intervention. 4 jours d'hospitalisation suffisent, au lieu de 8 à 12 jours!

Parce qu'il est nécessaire de perturber le moins possible tous les aspects liés au métabolisme et à la physiologie du patient, différentes mesures médicales sont nécessaires avant, pendant et après l'intervention chirurgicale :

- prise en compte des facteurs de risque du patient,
- approche chirurgicale privilégiant les techniques mini-invasives (laparoscopie ou robot),
- analgésie favorisant une épargne morphinique, ...
- retrait précoce des sondes,
- drains et des cathéters,
- réalimentation dès le premier jour,
- une mobilisation rapide.

Si la **Réhabilitation Précoce Post-Opératoire** correspond à une organisation spécifique des équipes de soins, elle est avant tout centrée sur le patient **dont l'information pré-opératoire et l'adhésion au projet sont indispensables**.



La 1<sup>ère</sup> patiente « Fast Track » de l'ICM entouré de son compagnon et du Pr Philippe Rouanet

## Chimiothérapie intra-péritonéale : un traitement à visée curative des carcinoses péritonéales

Les carcinoses péritonéales sont des extensions fréquentes (20 - 25%) du cancer du côlon et restent aujourd'hui difficiles à soigner. Cette évolution, qui est parfois due à une dissémination des cellules de la tumeur primaire, est associée à un mauvais pronostic. Les thérapies proposées aux patients reposent sur des traitements palliatifs qui allient la chirurgie et la chimiothérapie systémique.

**Un nouveau traitement locorégional des carcinoses péritonéales est proposé** dans des centres experts et plus particulièrement à l'ICM depuis près de 15 ans. Il s'agit de la Chimiothérapie Hyperthermique IntraPéritonéale ou CHIP.

Ce traitement consiste en l'administration intra-péritonéale d'un bain de chimiothérapie chauffé à 42°C après l'exérèse des nodules. Les intérêts majeurs de cette approche thérapeutique sont liés au fait que la barrière péritonéale est contournée et à la possibilité d'administrer des concentrations élevées de médicaments anticancéreux en minimisant les effets secondaires. Ce traitement permet un gain de survie considérable pour les patients atteints d'une carcinose péritonéale, avec un taux de survie à 5 ans pouvant aller jusqu'à 51 %.



## Thérapies ciblées : de nouveaux traitements plus efficaces et plus spécifiques



La chimiothérapie constitue une arme essentielle dans le traitement des cancers colorectaux. En chimiothérapie adjuvante, elle complète la chirurgie, réduit les risques de récurrence et améliore la survie. Son efficacité est démontrée dans le cas du cancer colorectal avec atteinte ganglionnaire. La chimiothérapie de référence actuelle associe 5FU, acide folinique et oxaliplatine (« Folfox »).

Pour les stades avancés (métastatiques) de cancer colorectal, les protocoles de chimiothérapie sont associés à des molécules de thérapie ciblée, dont l'arrivée en clinique a constitué un progrès considérable dans la prise en charge des patients. Les anti-angiogéniques (bevacizumab, regorafenib ou aflibercept) permettent de bloquer la formation de néo-vaisseaux (petits vaisseaux sanguins) destinés à fournir à la tumeur l'énergie dont elle a besoin.

**L'ICM a participé au développement du regorafenib (ou stivarga).**

Les anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab) sont une autre approche ciblée et concerne les tumeurs qui sur-expriment un facteur de croissance cellulaire (EGF). Ces anti-corps monoclonaux bloquent le mécanisme de croissance cellulaire et augmentent le taux de réponse des patients.

## La radiothérapie pré-opératoire : une étape essentielle dans le traitement

Dans la majorité des cancers du rectum, la radiothérapie pré-opératoire est associée à la chirurgie afin de **diminuer le risque de récurrence locale**. La **radiothérapie conformationnelle et par modulation d'intensité (IMRT)** est pratiquée à l'ICM. Cette technique de radiothérapie permet d'adapter le plus possible la zone à irradier grâce à l'utilisation de moyens d'imagerie (scanner, IRM) et d'un logiciel informatique spécifique et 3 dimensions.

Cette technique permet d'améliorer la distribution de dose d'irradiation à un volume cible tumoral de forme complexe en diminuant la dose d'irradiation aux tissus sains du voisinage. Réalisée pendant 5 semaines, à raison de 5 séances hebdomadaires, cette technique permet de **réduire les effets secondaires pendant les rayons et à plus long terme**. L'intervention chirurgicale a lieu 4 à 6 semaines après la dernière séance de radiothérapie.

## Le rôle clé de la biologie moléculaire

La biologie moléculaire a révolutionné la prise en charge des cancers digestifs. Elle permet de prévoir l'efficacité des traitements en fonction du patrimoine génétique d'un individu et de personnaliser les traitements.

Dans la pratique, la recherche des mutations du gène KRAS (impliqué dans la prolifération cellulaire) est réalisé à l'ICM depuis près de 8 ans chez tous les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. En effet, les mutations du gène KRAS, présentes dans 40% des cancers colorectaux, sont un facteur de résistance aux traitements par anticorps monoclonaux anti EGFR. Ainsi, grâce à ce test, il est possible d'identifier les patients potentiellement sensibles aux traitements ciblés et d'éviter un traitement inutile aux autres.

Cette méthode devrait être proposée à titre préventif pour éviter les récives, dans un avenir proche.



# Une prise en charge personnalisée pour chaque patient

Outre les traitements spécifiques contre le cancer colorectal, le pôle Transversalité et Soins de Support de l'ICM propose **des soins et des soutiens complémentaires** qui peuvent être nécessaires pour traiter les conséquences de la maladie et les effets secondaires. Ils visent aussi à **assurer à chaque patient une meilleure qualité de vie**.



## L'alimentation, un soin à part entière



Maintenir son poids, une régularité des repas et le plaisir de manger... pour les professionnels de santé, la bonne alimentation est un soin à part entière qui participe à l'état général de santé de chacun.

A l'ICM, les médecins et les diététiciens de l'Unité Transversale de Nutrition (UTN) apportent leur expertise pour dépister et prendre en charge l'état nutritionnel des patients. Pour chaque patient, ils proposent un suivi nutritionnel, au cas par cas et adapté aux traitements.

**A chaque situation** et malgré les contraintes liées aux traitements et à l'état de santé, **des mesures peuvent être prises pour garder le plaisir de s'alimenter selon ses goûts et ses habitudes**. Parallèlement, une équipe de 4 assistantes diététiciennes intervient 7 jours sur 7 pour prendre les commandes repas auprès des patientes et satisfaire au mieux à leurs attentes et besoins.

Pour répondre à la problématique de dénutrition et aux difficultés de mastication ou de déglutition, une nouvelle approche des textures modifiées, les MIX&DELICES, a été mise en place à l'ICM. Le menu du jour est mixé au robot, enrichi avec de la crème ou des œufs, cuit dans un moule en silicone puis servi dans des verrines... Les patients peuvent aussi bénéficier d'un menu équilibré et retrouver les saveurs d'origine des plats, alliées à une présentation soignée.



## Des guides éducatifs pour les patients

Dans le cadre du parcours de soins des patients porteurs d'une stomie temporaire ou définitive, les stomathérapeutes et les équipes de soins ont souhaité améliorer l'accompagnement proposé aux patients et à leur entourage.

Sous la direction de l'Unité Transversale en Education thérapeutique du Patient (UTEP) de l'ICM, le groupe de travail a collaboré avec des patients et leurs représentants au sein de 3 associations (Association François au Petit, Association des stomisés de France et section Ilco 66) pour répondre aux besoins de tous les patients et les aider à mieux gérer leur stomie au quotidien.

4 guides éducatifs illustrés ont été conçus selon les critères de qualité d'élaboration de documents, écrits à l'attention des usagers. **Ces guides aident les patients à développer leurs compétences et à être acteurs de leurs soins**. Ils donnent des informations et astuces pour réaliser au quotidien les gestes liés à l'appareillage et pour adapter les conduites à tenir en cas de problème. Des conseils sont donnés pour poursuivre les activités de la vie quotidienne : travailler, se doucher, aller à la piscine et à la plage, avoir une vie intime, voyager ...

Pour en savoir plus : <http://www.icm.unicancer.fr/fr/icm/documentation>

# La recherche sur les cancers colorectaux à l'ICM

En tant que Centre de lutte contre le cancer, l'Institut du Cancer de Montpellier (ICM) associe recherche fondamentale, translationnelle et clinique pour développer une recherche intégrée sur le cancer, centrée sur le patient.



## La Recherche clinique au service des patients

La recherche clinique a pour objectif de faire progresser les prises en charge thérapeutiques, les techniques de soins et de diagnostic à travers l'élaboration de projets de recherche clinique innovants et ambitieux. Ces essais cliniques ont leur place, au sein de chaque pôle, dans l'activité médicale quotidienne de l'ICM.

Des essais de phase précoce aux essais de phase III ou de tolérance, **l'ICM est un acteur majeur de la recherche clinique en Languedoc-Roussillon** et participe activement à l'évaluation de nouveaux traitements, leurs associations, leurs modes d'administration et au développement de nouvelles techniques de traitement et de diagnostic.

L'ICM met aujourd'hui tout en oeuvre pour développer son activité de recherche clinique au service des patients. Avec **122 essais cliniques** ouverts aux inclusions fin 2015, et plus de **1 220 nouveaux patients inclus**, **l'ICM est un acteur clé de la recherche clinique oncologique en France**. En 2015, l'unité de recherche clinique a aussi assuré le suivi de plus de **2 000 patients inclus** les années précédentes dans près de **140 essais**.

### L'ICM est impliqué dans 12 essais thérapeutiques portant sur le cancer colorectal.

Ces essais ont pour objectif de permettre aux patients d'avoir accès à des molécules ou à des associations de molécules innovantes.



### Zoom sur 2 essais cliniques

**Fluocar** est un essai clinique de phase I. Il évalue la sécurité d'utilisation de SGM-101, un composé fluorescent, développé par la société Surgimab, lors de la chirurgie des tumeurs colorectales, du pancréas ou de l'estomac. A l'heure actuelle, il est parfois difficile pour les chirurgiens de différencier le tissu tumoral des tissus sains à l'œil nu ou à la palpation. Ce composé, qui se lie aux cellules tumorales, devrait permettre de visualiser, en temps réel et par fluorescence, le tissu tumoral, et ainsi de réaliser une résection précise et complète des modules tumoraux. L'étude a aussi pour objectif principal de déterminer la dose recommandée pour les futurs essais cliniques de phase II.

**NIPOX** est un essai clinique de phase I qui a pour objectif d'évaluer la tolérance de la chimiothérapie intrapéritonéale dans le traitement des carcinomes péritonéaux comme évolution d'un cancer colorectal. Des études ont montré que la chimiothérapie pourrait être plus efficace si elle est délivrée à l'aide d'un cathéter intrapéritonéal seul. Ce projet évaluera ainsi cette nouvelle stratégie thérapeutique chez ces patients à sombre pronostic et permettra de définir la dose de chimiothérapie intrapéritonéale recommandée.

## Mieux connaître les origines du cancer colorectal

Le SIRIC Montpellier Cancer a inscrit, comme l'un des objectifs phares du développement de son programme de recherche dédié au cancer colorectal, le déploiement d'un réseau régional de collecte d'échantillons de tissus de côlon associés aux données cliniques des patients.

La constitution de cette **base clinico-biologique côlon-LR**, dont la promotion est assurée par l'ICM, a démarré en juillet 2014. Elle est coordonnée par le Pr Eric Assenat (ICM - CHRU de Montpellier), en collaboration avec le Dr Philippe Jay (Institut de Génomique Fonctionnelle).

Le recrutement des patients se fait essentiellement dans les services de chirurgie digestive des établissements participant au projet\*, en collaboration avec les oncologues et les gastro-entérologues.

100 patients sont attendus par an, sur la base de l'estimation du nombre de pièces coliques traitées chaque année par les laboratoires d'anatomopathologie participants\*\*.



\* Les centres participants aux inclusions : l'ICM, le CHRU de Montpellier, les cliniques de Montpellier (Millénaire, Beau Soleil, Clémentville) et de Castelnau-Le-Lez (Clinique du Parc ), le Centre Hospitalier (CH) de Perpignan.

\*\* Les laboratoires d'anatomopathologie participants sont ceux de l'ICM, du CHRU de Montpellier, du CH de Perpignan, ainsi qu'Euromed Pathologie, à Grabels.

Porté par l'ICM, le SIRIC, en collaboration avec le CHRU de Montpellier, l'INSERM, le CNRS et les Universités, comprend 4 grands programmes de recherche intégrée dont l'un est entièrement consacré au cancer colorectal.

En effet, le site de Montpellier présente une forte concentration d'équipes cliniques et de recherche ayant développé une expertise spécifique sur les cancers colorectaux, et ce dans tous les domaines de la recherche.

Les enjeux du programme :

- mieux comprendre les premières étapes de la tumorigénèse,
- rechercher de nouvelles stratégies d'individualisation du traitement du cancer du rectum non métastatique,
- développer de nouvelles combinaisons thérapeutiques en maladie métastatique et
- identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.



Fondée sur une collaboration étroite entre cliniciens et chercheurs, la recherche translationnelle permet d'accélérer l'innovation thérapeutique et de mettre à disposition des patients de nouveaux traitements et de nouvelles technologies. A l'ICM, une unité dédiée à ce type de recherche, a été créée : l'Unité de Recherche Translationnelle.

### *Des signatures de microARN circulants pour une prise en charge individualisée des patients dans le cancer colorectal*

Un programme est actuellement en cours de développement à l'ICM, en partenariat avec la société Theradiag, seul industriel français développant des tests basés sur la détection des microARN. Le projet miCRA, lauréat en mars 2014 du Concours Mondial de l'Innovation, est porté par le Dr Eric Assenat (responsable clinique) et le Dr Evelyne Crapez (responsable scientifique). Il a pour objectif d'identifier des signatures de microARN circulants afin de personnaliser la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé.

Le traitement de cette pathologie repose à l'heure actuelle sur le degré d'extension de la tumeur. Pour les stades localement avancés, le traitement standard combine une radiochimiothérapie (RCT) néo-adjuvante, suivie dans les 8 semaines d'une exérèse chirurgicale puis d'une chimiothérapie post-opératoire.

Néanmoins, les équipes médicales ne disposent pas à ce jour de marqueurs capables de prédire l'efficacité de la RCT pré-opératoire ou l'apparition de métastases. La mise en place de ces outils décisionnels permettrait la réalisation de chirurgies et traitements post-opératoires personnalisés. Une intensification de dose ou de nouvelles thérapies pourraient être proposées aux patients à risque de récurrence métastatique alors qu'une désescalade thérapeutique pourrait cibler les patients à faible risque de récurrence.

Les premiers résultats de cette collaboration ont conduit à un dépôt de brevet commun ICM/Theradiag.

A terme, l'ICM et Theradiag devraient proposer **un test sanguin, utilisable dès le diagnostic d'un cancer du rectum localement avancé, pour prédire de façon précoce l'efficacité des traitements et le pronostic.**

#### **Les microARN, des biomarqueurs d'avenir...**

Les microARN sont de petites molécules d'ARN qui régulent l'expression des gènes via leurs interactions avec les ARN messagers. De nombreuses applications diagnostiques sont aujourd'hui étudiées dans les domaines de l'auto-immunité, de l'oncologie, des maladies infectieuses, des neuropathies, des maladies cardiovasculaires, etc.

### *Un prélèvement sanguin pour détecter les mutations tumorales dans les cancers colorectaux métastatiques*

**L'équipe du Pr. Marc Ychou (IRCM - U1194) a mis en évidence un test sanguin** qui pourrait remplacer l'analyse des tissus tumoraux dans la recherche des mutations des gènes KRAS et BRAF. Ces mutations sont actuellement recherchées pour déterminer la sensibilité à certains traitements ciblés (tels que les anticorps monoclonaux anti-EGFR) des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique.

Il est à noter que le taux de survie à 5 ans des patients atteints d'un cancer colorectal est de l'ordre de 65% et de 10% chez les patients métastatiques.

**Ce nouveau test, appelé Intplex**, réalisé à l'aide d'un simple prélèvement sanguin, fait appel à la technique de PCR Quantitative allèle spécifique et consiste à analyser l'ADN circulant libéré par les cellules tumorales.

Ce test présente des avantages nombreux. Premièrement, il est simple, rapide et de faible coût. Deuxièmement, la faible invasivité du prélèvement sanguin permet d'analyser la métastase, à tout moment du traitement et de l'évolution de la maladie. Enfin, le test peut être adapté pour rechercher d'autres mutations dans des cancers différents. **L'étude, qui a été présentée à l'ASCO par le Dr. Alain Thierry** en juin 2012, a montré que ce nouveau test sanguin pouvait remplacer l'analyse du tissu tumoral pour la recherche de ces mutations. **Ce projet représente incontestablement une nouvelle étape vers la personnalisation du traitement des patients** atteints de cancer colorectal avec une meilleure utilisation des traitements ciblés. L'étude a également fait l'objet d'une publication Nature Medicine en mars 2014.



Les sciences humaines et sociales : un nouveau domaine de recherche pour le cancer colorectal

### *Prévenir la fatigue de patients suivis en chimiothérapie*

Les objectifs de cette étude, menée par le Pr Florence Cousson-Gélie, directrice scientifique d'Epidaure et Louise Baussard, doctorante en psychologie, sont **d'examiner les trajectoires de fatigue de patients atteints de cancer colorectal métastatique durant la chimiothérapie et de déterminer si certaines caractéristiques psychologiques peuvent expliquer ses différentes évolutions**. La fatigue est un symptôme envahissant, handicapant et plus de 80% des patients l'évoquent au cours de leur maladie.

De plus, la littérature révèle que les patients anxieux ou déprimés, qui font difficilement face à la maladie tout en étant peu soutenus par leur entourage, sont des patients plus fatigués.

300 patients, issus de l'ICM, du CHRU Saint-Eloi, de l'Hôpital régional de Perpignan et de l'Institut Sainte-Catherine en Avignon, sont attendus dans cette étude. Les patients seront suivis toutes les deux semaines sur une durée totale d'environ 6 mois. Le recueil de l'état de fatigue se fera grâce à l'EQFC (Echelle visuelle analogique) présentée à chaque fois aux patients, et à 5 auto-questionnaires proposés uniquement à l'inclusion et à la sortie de l'étude.

Grâce à un financement d'amorçage alloué par le SIRIC, ce projet a été sélectionné par l'INCa en 2015 pour être financé à hauteur de 200 000 euros, pour une durée de 3 ans.

### *CHALLENGE : une étude internationale pour évaluer l'effet de l'activité physique*



L'étude CHALLENGE est le premier essai randomisé multicentrique de phase III évaluant l'impact d'un programme d'Activités Physiques Adaptées (APA) sur la survie des patients atteints d'un cancer du côlon de stade II à hauts risques et de stade III.

**45 centres internationaux** (Canada, Etats-Unis, Australie et Grande-Bretagne) **participent à cette étude au côté de l'ICM** (seul centre français), où sera réalisé dans le cadre du SIRIC le programme d'Activités Physiques Adaptées. 962 patients ont déjà été inclus à ce jour.



Plusieurs équipes de recherche de l'Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM - Inserm U1194 - UM - ICM), dirigé par le Dr. Claude Sardet, travaillent sur la thématique du cancer colorectal en lien avec les cliniciens de l'ICM.

### *Optimiser la chimio-hyperthermie intra-péritonéale par l'imagerie moléculaire*

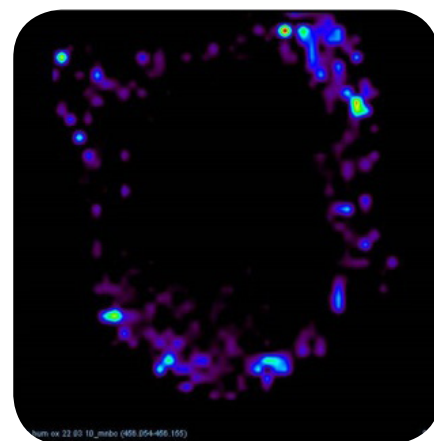
**Un groupe de médecins et de chercheurs s'est également constitué pour travailler sur la carcinose péritonéale, en utilisant des technologies innovantes pour «suivre» le devenir des drogues au sein des tissus tumoraux.** Il s'agit des docteurs François Quénet (chirurgien), Christian Larroque (chercheur Inserm), Frédéric Pinguet (pharmacien) et Frédéric Bibeau (anatomopathologiste). **L'étude a pour objet d'optimiser la technique de la CHIP qui s'applique à de plus en plus de patients.** *« Il s'agit d'être sûr, explique le Dr François Quénet, que la drogue de chimiothérapie pénètre le tissu tumoral et permet de traiter efficacement la maladie microscopique résiduelle après chirurgie. La question de la pénétration des médicaments est donc fondamentale, cette diffusion pouvant être liée au type histologique de la carcinose péritonéale. La connaissance de ce paramètre deviendra alors un point important dans le diagnostic et la mise en place du processus thérapeutique et permettra la personnalisation du traitement ».*

Actuellement, aucune technique histologique ou biochimique ne permet de suivre la pénétration et le métabolisme des médicaments dans une tumeur.

Récemment, Christian Larroque a montré que l'on pouvait évaluer la pénétration et le métabolisme de l'oxaliplatine, dans des tumeurs prélevées après CHIP, grâce à l'imagerie en Spectrométrie de Masse MALDI. **Seuls quelques laboratoires en France disposent de cette technologie et son intégration sur un site hospitalier est unique.**

*« Néanmoins, cette étude par imagerie MALDI de l'oxaliplatine et de ses métabolites dans des biopsies de carcinoses péritonéales doit être complétée, précise Christian Larroque. Notre étude se concentre sur trois grands axes. Le premier consiste à connaître la pénétration des médicaments et leur transformation dans les tumeurs par imagerie MALDI en fonction des types histopathologiques annotés par le service de pathologie. Le second est de mesurer la cinétique de pénétration du médicament en cours de CHIP afin d'optimiser la durée de la chimiothérapie. Enfin, la participation du service d'Oncopharmacologie permet l'étude de la pharmacocinétique plasmatique et tissulaire de l'oxaliplatine. »*

**L'objet ultime de ce projet est de proposer à la communauté médicale des orientations afin d'optimiser la chimiothérapie intrapéritonéale.** Une étude multicentrique est, d'ores et déjà, envisagée afin d'augmenter la pertinence des résultats. Enfin, ce projet illustre la nécessité d'associer plusieurs compétences pour réaliser un projet de recherche dont l'objectif, à court terme, est l'amélioration de la prise en charge du patient. Il a été rendu possible grâce au financement de 389 721 euros issus des dons de la Fondation d'Entreprises Val d'Aurelle, de Sanofi et de la Fondation Prévost.





Dirigée par le Pr. Marc Ychou, l'équipe « Recherche intégrée pour la médecine personnalisée en oncologie digestive » est constituée de chercheurs et de cliniciens disposant de compétences et d'expertises complémentaires dans les domaines de la recherche fondamentale, translationnelle et clinique. Deux atouts majeurs lui permettent d'**établir de nouveaux liens entre la recherche fondamentale et les besoins de la clinique.**



En premier lieu, la présence sur le campus d'un service d'oncologie médicale à la pointe dans le traitement des cancers digestifs et qui dispose d'un large programme d'essais cliniques incluant des études translationnelles. En deuxième lieu, la structuration d'un programme de recherche dédié au cancer colorectal au sein du SIRIC Montpellier Cancer favorisant les interactions pluridisciplinaires avec l'ensemble des équipes travaillant sur cette thématique à Montpellier. Les travaux de l'équipe se déclinent selon trois axes principaux :

- Le développement d'études translationnelles à partir d'essais cliniques pour **optimiser les thérapies systémiques dans le cancer colorectal,**
- **La découverte et le développement de nouveaux marqueurs** pronostiques et prédictifs et de **nouvelles cibles thérapeutiques** dans le cancer colorectal,
- A plus long terme : le développement d'un nouveau projet intégratif sur les métastases hépatiques des cancers colorectaux.

L'équipe s'applique en particulier à évaluer l'expression de nouveaux marqueurs moléculaires et génétiques sur des échantillons de tumeurs et de tissus humains. Elle s'intéresse notamment à l'analyse des acides nucléiques circulants ADN et microARN, aux profils de dimérisation protéiques, aux voies de signalisation oncogénétique, aux modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques appliqués aux agents cytotoxiques ou ciblés et leurs métabolites, à de nouveaux marqueurs radiologiques.

L'équipe dispose, enfin, d'un atout supplémentaire avec l'intégration d'une expertise de recherche méthodologique en biostatistiques pour évaluer les biomarqueurs.

**Céline Gongora et son équipe s'intéressent aux phénomènes de résistance.** Malgré tous les progrès effectués au niveau des traitements anticancéreux ou de leurs modes d'administration, la chimiothérapie se révèle souvent inefficace par l'apparition de phénomènes de résistance. Plusieurs mécanismes sont en effet à l'œuvre.

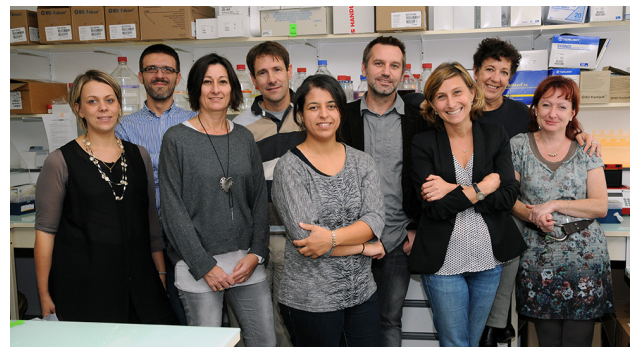
Tout d'abord, les cellules malignes ont une grande plasticité, elles se multiplient rapidement et réagissent par des mutations très nombreuses, aboutissant à des cellules résistantes. Il existe aussi des variations génétiques individuelles qui rendent les médicaments plus ou moins efficaces.

Pour comprendre ce phénomène de résistance et permettre le développement de nouvelles thérapies, Céline Gongora a orienté ses recherches dans 3 directions :

- l'étude des profils d'expression génique pour identifier des signatures spécifiques de la résistance aux traitements ou de la métastase, ou pour découvrir des traitements alternatifs
- l'identification du rôle d'une protéine de signalisation, capable de détecter les stress cellulaires (MAPK p38) et de l'autophagie dans la chimiorésistance ;
- l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et/ou de nouvelles thérapies combinatoires dans le cancer colorectal.

Par le développement d'outils de recherche spécifiques, son équipe s'est d'ailleurs distinguée en identifiant une signature prédictive de réponse à l'irinotécan, une des chimiothérapies utilisées dans le traitement du cancer colorectal.

Elle a, d'autre part, démontré que deux inhibiteurs de kinases, l'inhibiteur de BRAF (sorafenib) et l'inhibiteur de la MAPK p38 (SB202190) peuvent vaincre la résistance à l'irinotécan, les deux molécules utilisant un mécanisme moléculaire différent. **La combinaison irinotécan + sorafenib fait maintenant l'objet d'un essai clinique de phase II dont l'ICM est promoteur.**



### Le rôle de la protéine RIP 140 dans le développement des cancers colorectaux

**Un article publié dans la revue scientifique The Journal of Clinical Investigation, en mars 2014, a établi le rôle de RIP140 dans l'homéostasie\* et la tumorigenèse intestinale.**

En utilisant des modèles murins et cellulaires dans lesquels l'expression de RIP140 a été modifiée, **l'équipe de Vincent Cavallès** a démontré que RIP140 inhibait la prolifération et la régénération de l'épithélium intestinal murin. RIP140 exerce un contrôle négatif sur la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine qui est essentielle pour la prolifération des cellules souches et progénitrices dans l'épithélium intestinal. RIP140 inhibe également la prolifération des cellules cancéreuses colorectales humaines et la croissance tumorale.

Par ailleurs, l'expression de RIP140 diminue au cours de la tumorigenèse colique et est associée à une meilleure survie des patients. L'ensemble de ces résultats suggère que RIP140 est un acteur important dans la physiopathologie de l'épithélium intestinal et dans le développement des cancers colorectaux. En collaboration avec les cliniciens de l'ICM et l'Unité de Recherche Translationnelle, les études en cours visent à définir l'intérêt de ce gène comme marqueur biologique dans certaines formes de tumeurs colorectales.

**L'ensemble de ces travaux pourrait à terme déboucher sur l'identification de la protéine RIP140 comme un nouvel outil utilisable par les oncologues pour le dépistage ou la prise en charge des patients atteints de cancers du côlon.**

\* L'homéostasie : capacité d'un système à conserver son équilibre de fonctionnement en dépit des contraintes extérieures

## Grâce aux dons, la recherche avance

Les équipes de l'ICM ont besoin du soutien des donateurs pour aller plus loin dans l'innovation médicale et faire progresser les chances de guérison, ici, dans notre région.

En faisant un don à l'ICM, les chercheurs peuvent acquérir plus rapidement les équipements de haute technologie, développer leurs travaux de recherche et trouver de nouvelles thérapeutiques. Les dons vont directement au financement des projets menés conjointement par les médecins et chercheurs de l'ICM. Le donateur bénéficie, lui, d'une réduction d'impôts sur le revenu de 66% du montant du don, dans la limite de 20% du revenu imposable annuel.



### Comment faire un don ?

Il est possible de faire un don par chèque à l'ordre de l'ICM (208 Avenue des Apothicaires – 34298 Montpellier cedex 5) ou en ligne, en toute sécurité, sur notre site internet : [www.icm.unicancer.fr](http://www.icm.unicancer.fr), rubrique « Faire un don ».

## INSTITUT DU CANCER DE MONTPELLIER - ICM DÉLÉGATION COMMUNICATION

### Contacts :

Frédérique Planet : 04 67 61 25 94 - 06 14 65 12 50 - [Frederique.Planet@icm.unicancer.fr](mailto:Frederique.Planet@icm.unicancer.fr)

Florence Courtès : 04 67 61 45 15 - 06 14 05 43 21 - [Florence.Courtes@icm.unicancer.fr](mailto:Florence.Courtes@icm.unicancer.fr)

Crédits photos : ICM

ICM  
Parc Euromédecine  
208, rue des Apothicaires  
34298 Montpellier Cedex 5

@ [www.icm.unicancer.fr](http://www.icm.unicancer.fr)  
f [www.facebook.com/InstitutCancerMontpellier](https://www.facebook.com/InstitutCancerMontpellier)  
t [www.twitter.com/ICM\\_Montpellier](https://www.twitter.com/ICM_Montpellier)  
IG ICM\_Montpellier