

IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Faire avancer la sûreté nucléaire

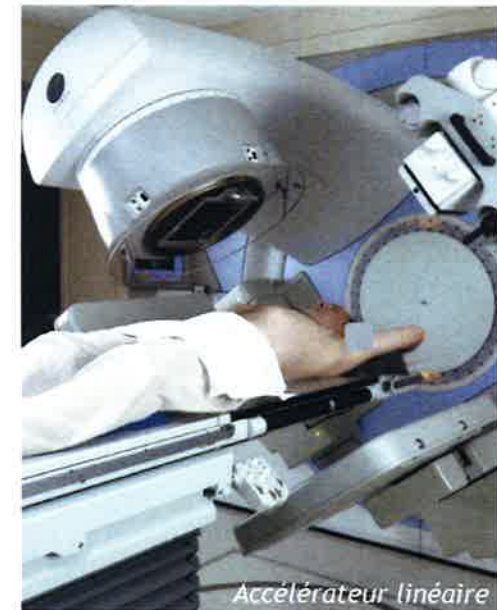
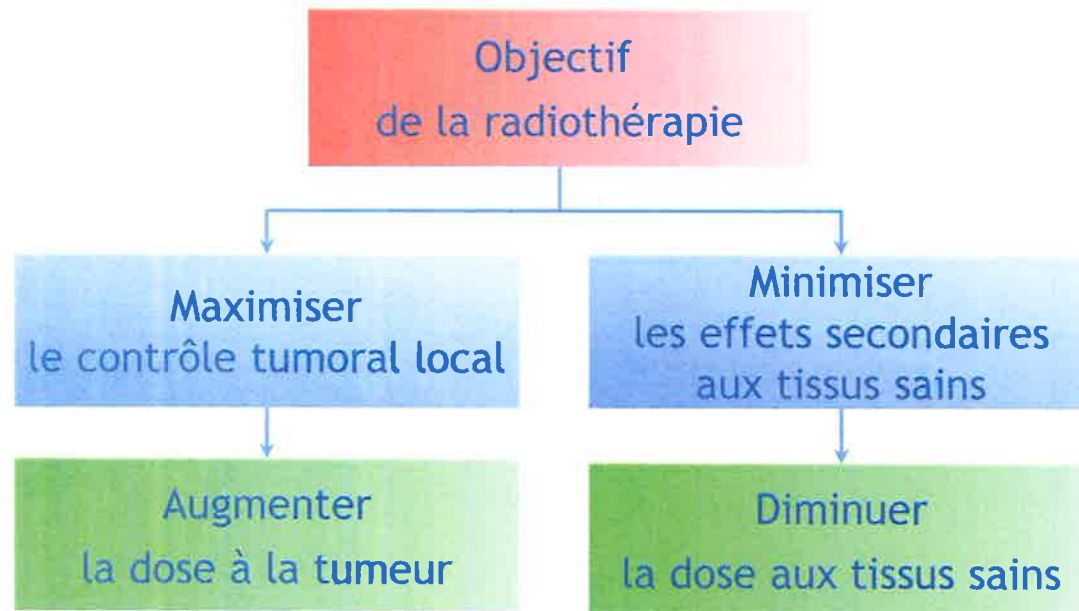
Haut Comité
pour la transparence et l'information
sur la sécurité nucléaire

5 octobre 2017, Paris, La Défense

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

marc.benderitter@irsn.fr

Contexte clinique



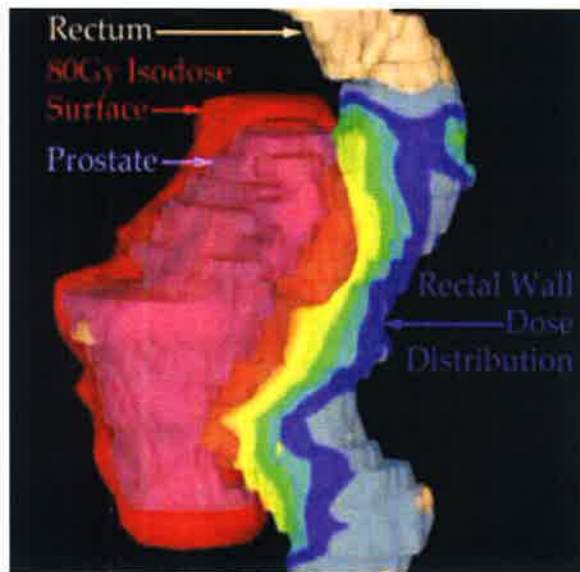
- Délivrer une dose suffisante à la tumeur pour produire une forte probabilité de traiter la tumeur en induisant un dommage minimum aux tissus sains environnant, préservant leur structure et leur fonction
- **Justification** de l'acte : choix argumenté de l'option thérapeutique. **Optimisation** : réduire 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

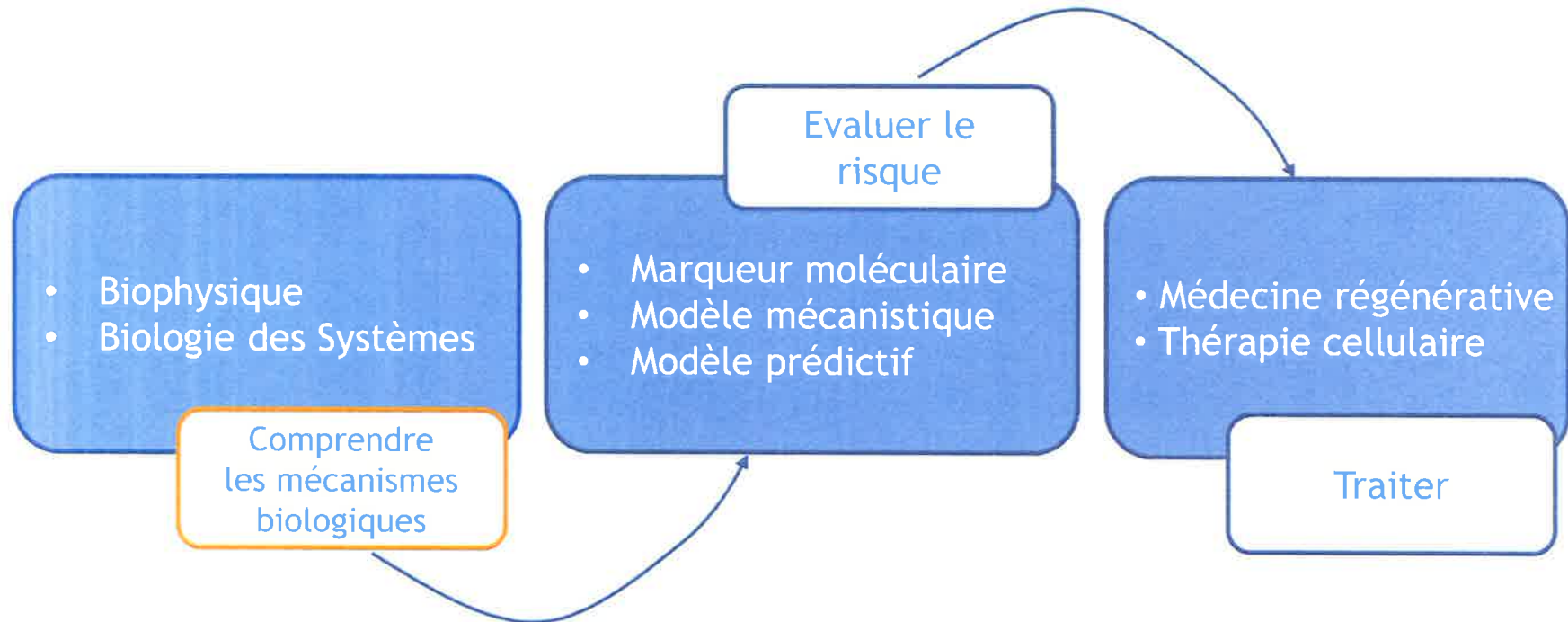


- **Un nombre significatif de patients concernés :**
 - 200 000 patients atteints de cancer ont été traités par radiothérapie (2016).
 - 1/3 de cancers dans la sphère abdomino-pelvienne (colorectal, col de l'utérus prostate..) : 10% de complications chroniques des radiothérapies.
- **Organe à risque**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

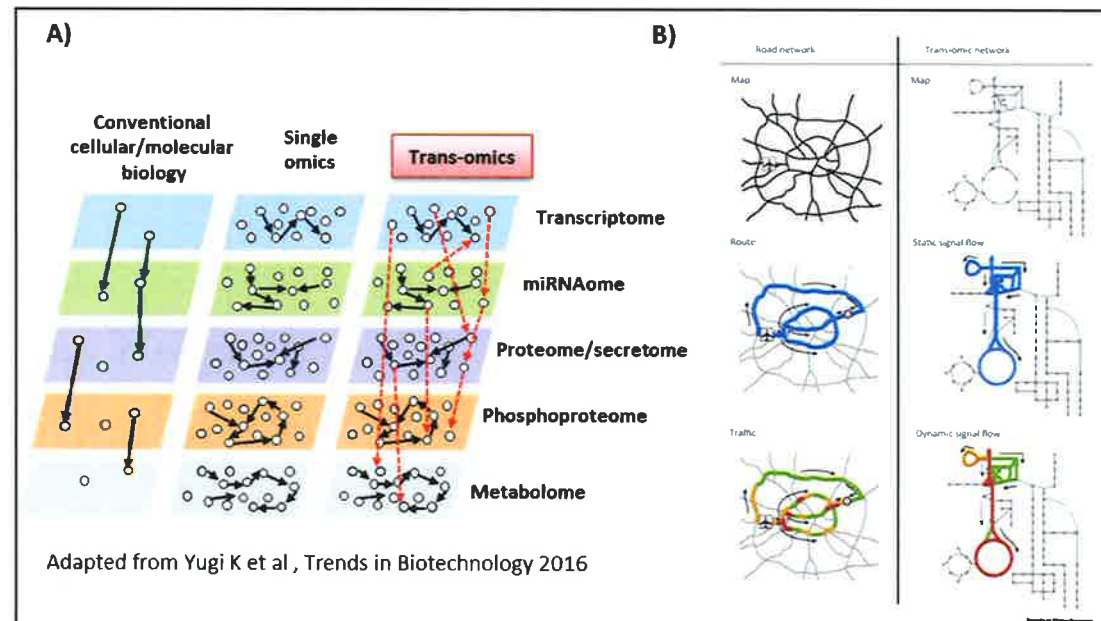
La recherches sur la régénération des tissus sains irradiés



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

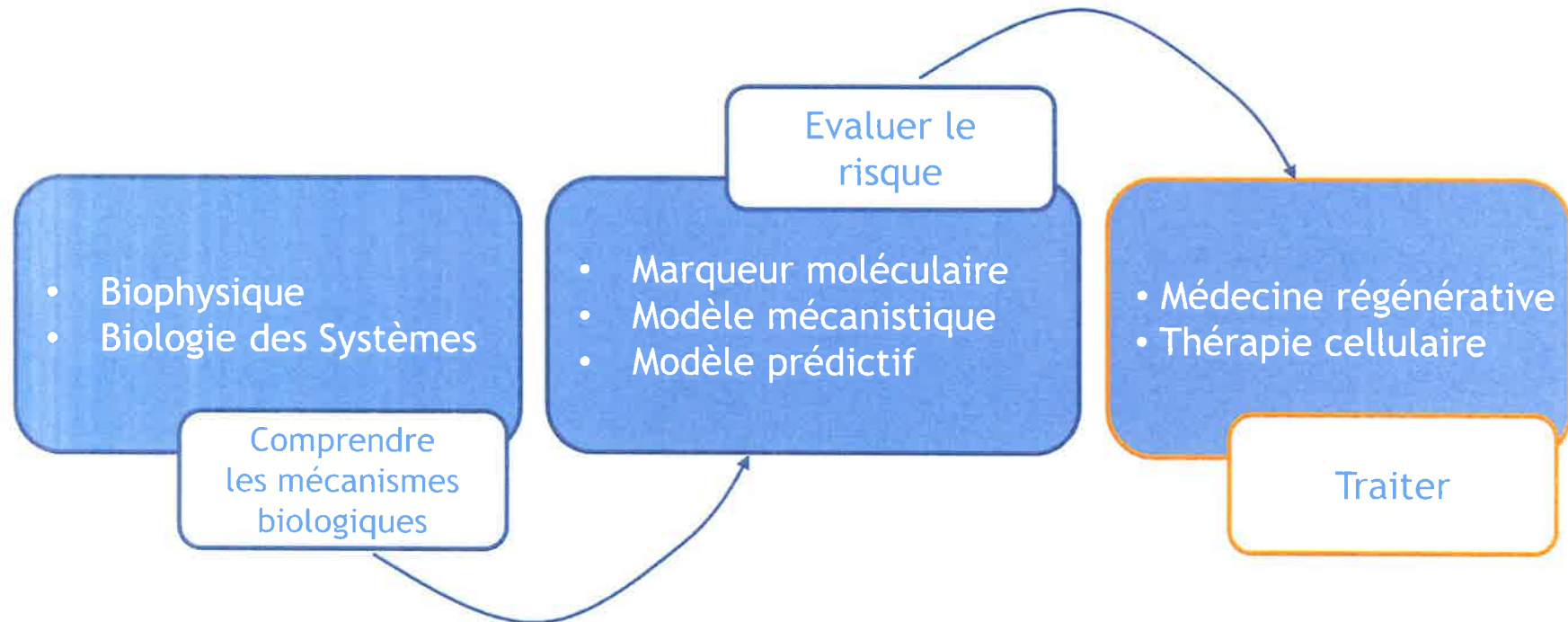
Markus Heinonen^{1,2,*}, Olivier Guipaud³, Fabien Millat³, Valérie Buard³,
Beatrice Micheau³, Georges Tarlet³, Marc Banderitter³, Farida Zahraoui¹
and Florence d'Alche-Buc^{1,2,*}

RESEARCH

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

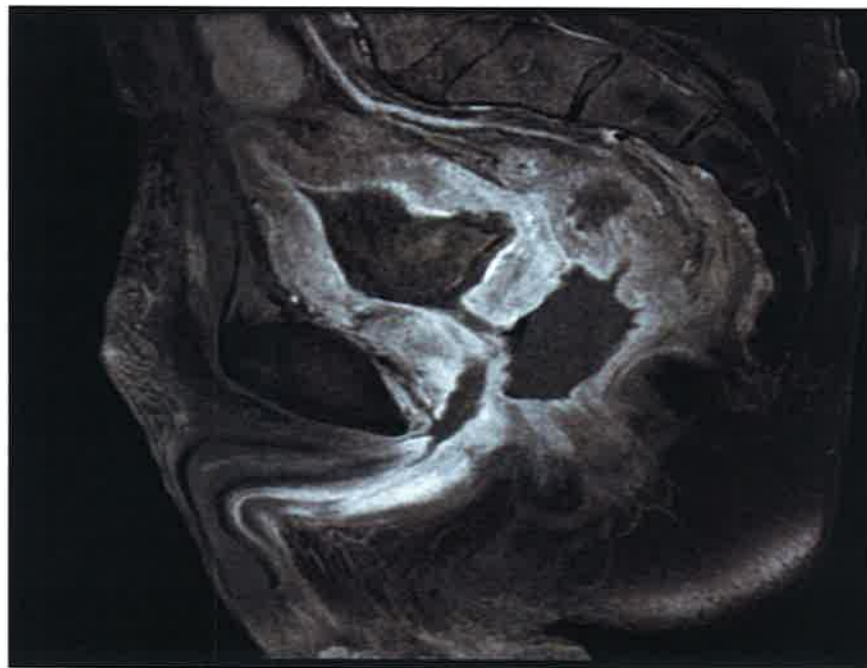
Markus Heinonen^{1,2,*}, Olivier Guipaud³, Fabien Millat³, Valérie Buard³

La recherche sur la régénération des tissus sains irradiés



Accident de Radiothérapie (Epinal 2004-2005)

Conséquences cliniques



Options thérapeutiques

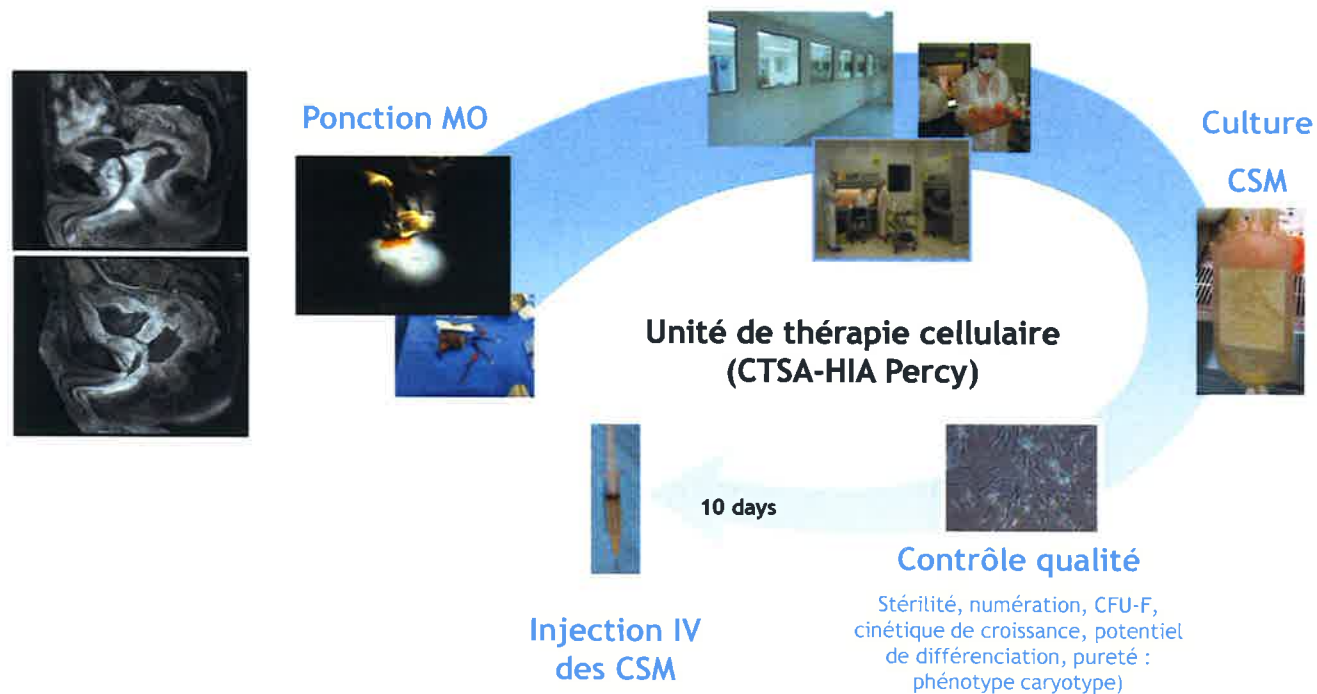
- Au delà des traitements conventionnels (Corticothérapie, Pharmacologique)
- La thérapie cellulaire : une option alternative !
- Bénéfice attendu : Limitation des saignements rectaux - douleur - inflammation

Traitement à titre compassionnel de 4 patients par thérapie cellulaire

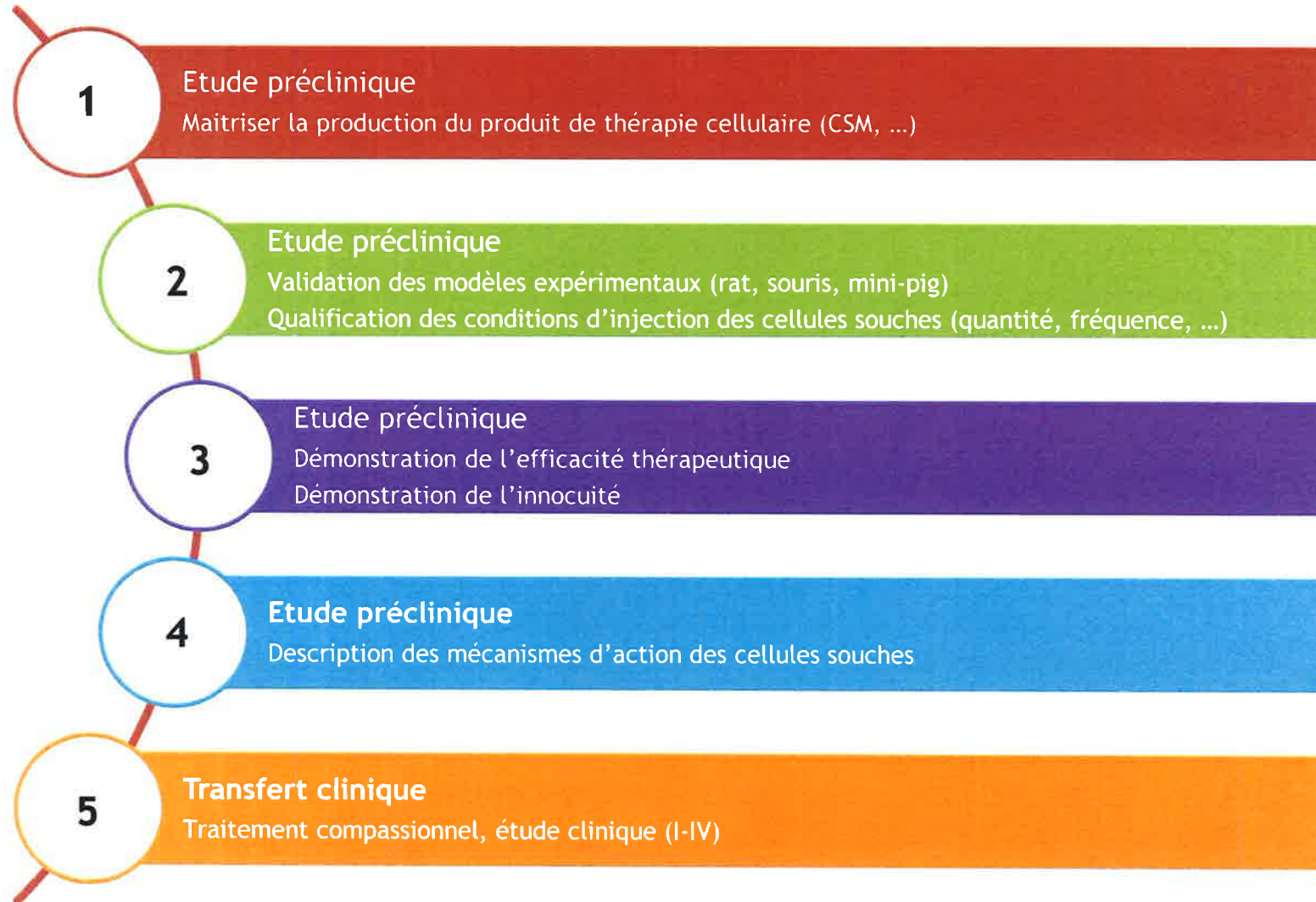
Clin Rev Allergy Immunol (2013) 45:180–192
DOI 10.1007/s12016-012-8347-6

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

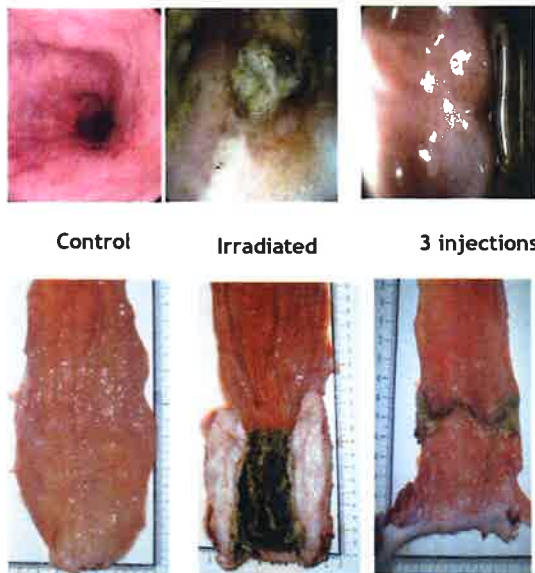
Jan Vowinkel · Sabine François · Jean-Marc Simon · Marc Benderitter · Norbert-Claude Gorio · Mohamad Mobty · Loïc Foulard · Alain Chapel



Plan de développement



Démonstration du bénéfice thérapeutique



Control

Irradiated

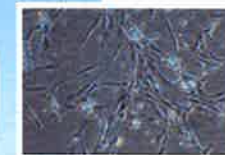
3 injections

Ponction
de MO



Production de cellule souche
(IRSN-CTSA)

Culture_{mp} CSM



Contrôle qualité

(Stérilité, numération, CFU-F, prolifération, différentiation, pureté : phenotype, caryotype)

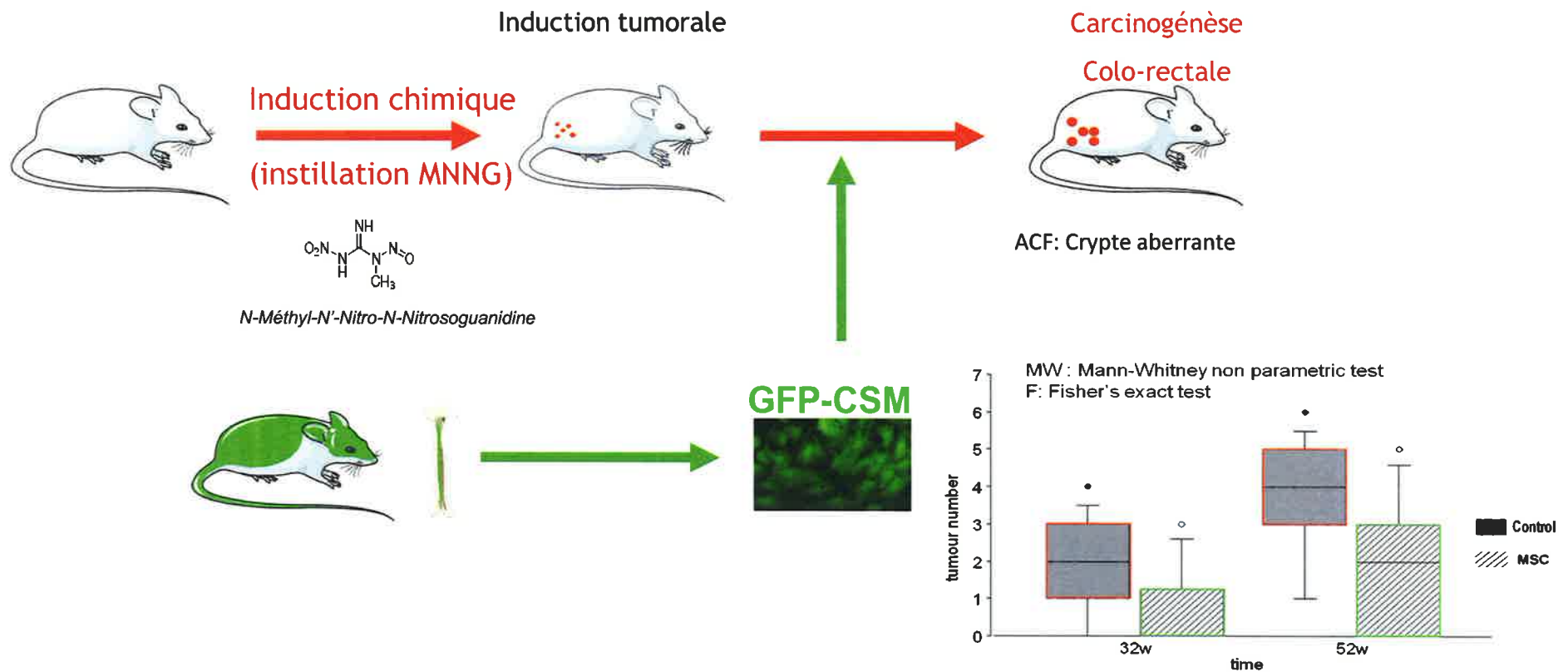
10 days



Injection
IV_{mp} CSM

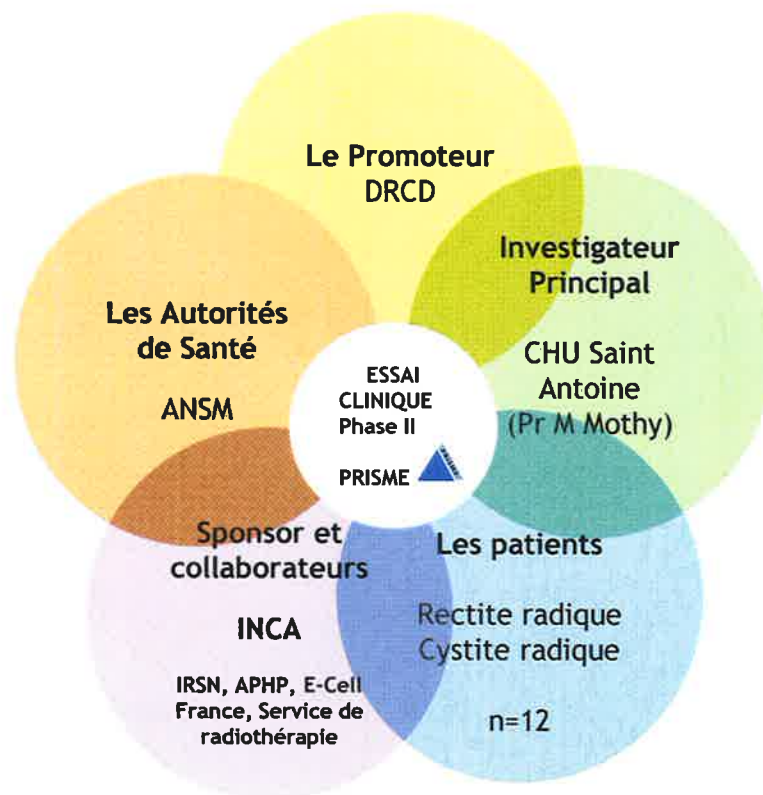
Bénéfice thérapeutique significatif ... mais incomplet

Démonstration de l'innocuité



Effet anti-tumoral

« 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 »



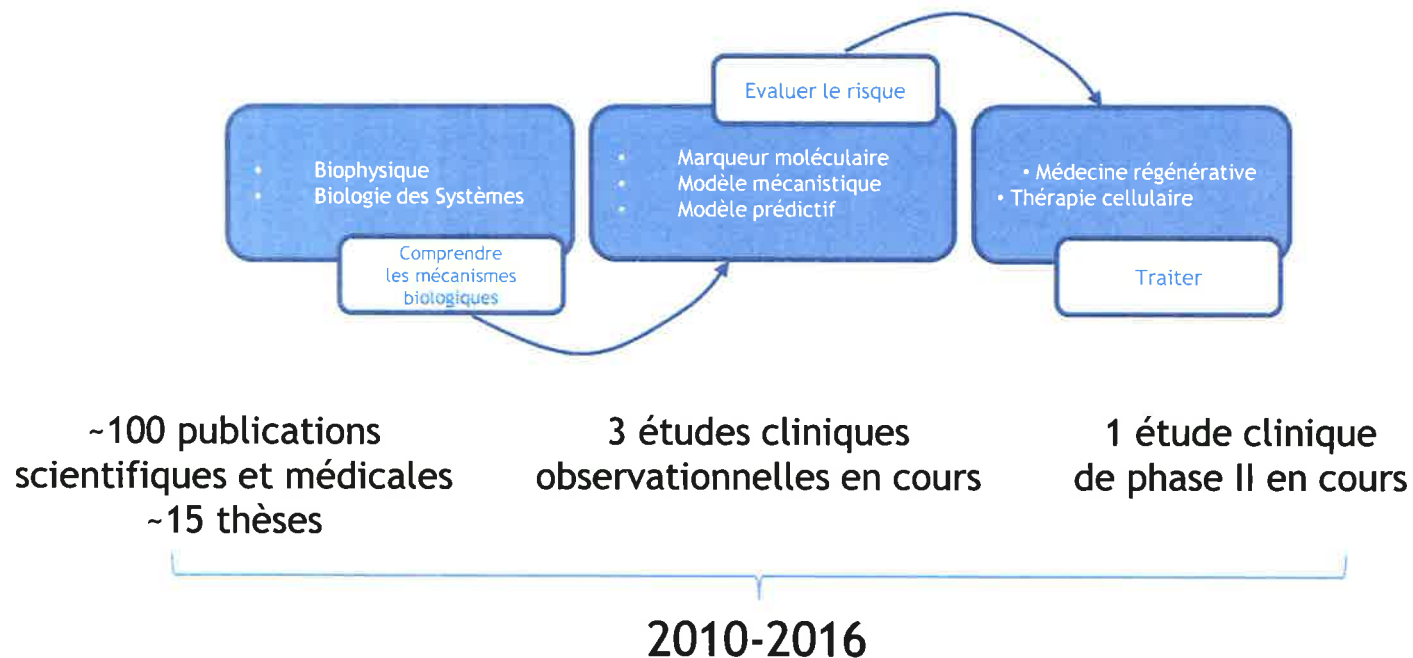
 EU Clinical Trials Register

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



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.



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»»

