

Akynzeo®

netupitant 300 mg / palonosétron 0,5 mg
Gélules



GÉLULE

environ 1 heure
avant la chimiothérapie¹



JOURS

de prévention efficace
contre les NVCI* aigus
et retardés¹

1^{ère} association de 2 antiémétiques¹

Indiqué chez les adultes dans¹ :

- la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine,
- la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

Stratégie thérapeutique² :

- Traitement de 1^{ère} intention en prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine.
- Dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine, **Akynzeo® représente une alternative au traitement de référence comprenant un sétron + aprépitant + dexaméthasone.**
- La place d'Akynzeo® dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante ne peut être précisée.

Remboursé à 65% pour les chimiothérapies hautement émétisantes à base de cisplatine.
Agréé aux collectivités.

Médicament d'exception³

Prescription sur ordonnance de médicament d'exception en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit **sur la base de données publique du médicament**, directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

1. RCP Akynzeo®. 2. HAS - Avis de la Commission de la Transparence d'Akynzeo®, 22 mars 2017. 3. FIT netupitant+palonosétron : 27 septembre 2017.
* NVCI : Nausées et vomissements chimio-induits.

Akynzeo® est distribué sous licence d'Helsinn Healthcare SA, Suisse.

VIFOR FRANCE

Groupe  VIFOR PHARMA

ITO

Innovations & Thérapeutiques en Oncologie

VOLUME 6
SEPT-OCT 2020
N°

5

 unicancer La revue scientifique d'Unicancer

■ Éditorial

De l'art de publier en médecine et en sciences :
bénéfices et inconvénients de l'innovation

■ Sélection et décodage

■ Comptes rendus de congrès

Brèves de l'ASCO 2020

Brèves de l'ASCO GU 2020

■ Les biotechs au cœur de l'innovation

Laboratoire CTRS, le défi des maladies orphelines

■ Analyse d'ouvrage

Oncogénèse et progression des cancers

Bases biologiques de la cancérologie

PAKY 20 03 413 - Visa n° 20/07167693946/PM/003 - Juillet 2020



ISSN 2431-3203
Prix au numéro : 77 €



Innovations & Thérapeutiques en Oncologie

La revue scientifique d'Unicancer
www.itoncologie.com

Comité exécutif

Jean-Pierre Armand (Gustave-Roussy, Villejuif)
Aron-Ariel Cohen (Hôpital Saint-Antoine, Paris)
Joseph Gligorov (Hôpital Tenon, Paris)
Claude Linassier (CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, Tours)
Anne-Laure Martin (Unicancer, Paris)
Julien Péron (Hospices civils de Lyon, Lyon)
Jacques Robert (Université de Bordeaux, Bordeaux)
Jean-Philippe Spano (Hôpital de la Salpêtrière, Paris)

Comité de rédaction

Sandrine Aspeslagh (Institut Bordet, Bruxelles)
Capucine Baldini (Gustave-Roussy, Villejuif)
Patricia de Cremoux (Hôpital Saint-Louis, Paris)
Youlia Kirova (Institut Curie, Paris)
Claire Labreux (Unicancer, Paris)
Paul Lesueur (SFJRO, Paris)
Yohann Lorient (Gustave-Roussy, Villejuif)
Jean-Philippe Metges (CHRU de Brest, Brest)
Sophie Park (CHU Grenoble, Grenoble)
Adrien Procureur (AERIO, Paris)

Correspondant international

Olivier Rixe (UNM Cancer Center, Albuquerque)

6 numéros par an. Tarifs France : 461 euros TTC. Voir conditions et tarifs complets sur la page d'abonnement insérée dans ce numéro.

Innovations & Thérapeutiques en Oncologie (ITO) est un journal indépendant avec comité de lecture et sa diffusion est liée aux abonnements.

Revue adhérente au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé).

REVUE BIMESTRIELLE : 6 numéros par an – ISSN (ITO) : 2431-3203 – ISSN (ITO en ligne) : 2491-7028 – Commission paritaire : 1117 T 92900

Dépôt légal : à parution

ANNONCEURS : Gilead : 2^e de couv. ; Vifor : 4^e de couv. ; John Libbey Eurotext : p. 170 et 178.

Papier certifié PEFC (fibres issues de forêts gérées durablement)

Origine du papier : Allemagne

Eutrophisation : 0,01 kg/T

Taux de fibres recyclées : 0 %



Partenariats

ITO est la revue scientifique d'Unicancer.
ITO est réalisé en partenariat avec l'AERIO et la SFJRO.

Directeur de la publication

Gilles Cahn

Éditeur

John Libbey Eurotext Limited
Bâtiment A - 30, rue Berthollet
94110 Arcueil, France
Tél. : 01 46 73 06 60 – Fax : 01 40 84 09 99
<contact@jle.com>
www.jle.com

Secrétaire de rédaction

Marine Rivière <marine.riviere@jle.com>

Marketing

Bérengère Brun <berengere.brun@jle.com>

Département partenariats et publicités

David Laifer (publicités)
<david.laifer@jle.com>
Noëlle Croisat (partenariats)
<noelle.croisat@jle.com>

Préresse

Thomson Digital (Mauritius Ltd, Île Maurice)

Maquette

Scriptoria

Imprimeur

Corlet, S.A. N° XXX
Z.I. route de Vire – 14110 Condé-en-Normandie
France

Abonnements

ABOSIRIS
Service abonnements John Libbey
BP 53
91540 Mennecy
France
Tél. : 01 84 18 10 50
<abonnements@jle.com>

Copyright ©

« ITO, Innovations & Thérapeutiques en Oncologie »

Tous droits de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Sommaire

Éditorial / *Editorial*

- De l'art de publier en médecine et en sciences : bénéfices et inconvénients de l'innovation 173
About publishing in medicine and science: advantages and drawbacks of innovation
 Jacques Robert

Humeur / *Opinion column*

- Au temps du coronavirus 179
 Scènes de la vie de province en ce mois de mars 2028
Life in the time of coronavirus. Scenes of provincial life in March 2028
 Jacques Robert

Sélection et décryptage / *Comments and Analysis*

- Cancers chez l'homme, cancers chez la femme : existe-t-il des différences sur le plan moléculaire ? 181
 Un peu de lumière dans le noir : pleins feux sur le *dark genome* 182
 Associations fonctionnelles entre gènes de cancer 184
 Mutations oncogéniques et organisation spatiale de la chromatine 186
 Jacques Robert

Comptes rendus de congrès / *Congress Reports*

- Brèves de l'ASCO 2020 189
ASCO 2020 news
 Romain Levard
 Cancer de la prostate 189

Tumeurs vésicales	191
Tumeurs rénales	194
Tumeurs testiculaires	195
Brèves de l'ASCO GU 2020 <i>ASCO GU 2020 news</i> Romain Levard	197
Cancer de la prostate	197
Cancer de la vessie	201
Tumeurs rénales	202
Tumeurs testiculaires	204

Les biotechs au coeur de l'innovation / *Biotechnology and Innovation*

Laboratoire CTRS, le défi des maladies orphelines <i>Laboratoires CTRS: the challenge in orphan diseases</i> Christian Cailliot, Christophe Pompon, Antoine Ferry	207
---	-----

Analyse d'ouvrage / *Book Review*

Oncogénèse et progression des cancers. Bases biologiques de la cancérologie Claude Linassier	215
---	-----

Retrouvez

Innovations & Thérapeutiques en Oncologie

sur www.itoncologie.com

L'accès aux articles de la revue sur le site est réservé aux abonnements incluant la version Internet



Innovations
& Thérapeutiques
en Oncologie

La revue scientifique



OFFRE DÉCOUVERTE SPÉCIALE CONGRÈS *

37ème Congrès de la SFFPO, 17-18 MARS 2021

Profitez du congrès pour vous abonner



6 numéros
par an

Toutes les
archives
en ligne

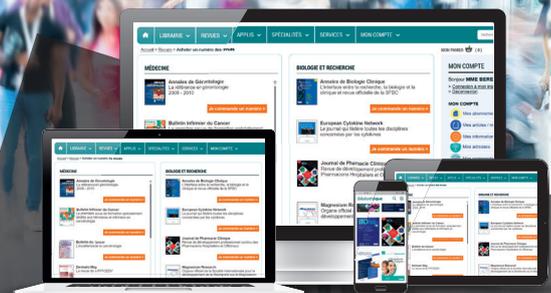
1 site
internet
et 1
application



LA REVUE INDISPENSABLE À VOTRE PRATIQUE

- > Des offres papier et digitales, c'est vous qui choisissez
- > 20 % de remise sur votre abonnement* avec le code : CONGSFFPO21

JE M'ABONNE



ACCÉDEZ À VOTRE REVUE À TOUT MOMENT, OÙ QUE VOUS SOYEZ.

Le site www.jle.com et l'application Kiosque John Libbey (ici)



SUIVEZ-NOUS



*Offre valable, du 17 au 18 mars 2021, uniquement sur les tarifs particuliers et institutionnels disponibles sur le site www.jle.com

De l'art de publier en médecine et en sciences : bénéfiques et inconvénients de l'innovation

About publishing in medicine and science: advantages and drawbacks of innovation

Jacques Robert

Université de Bordeaux
INSERM U1218
229, cours de l'Argonne
33000 Bordeaux
France
<j.robert@bordeaux.unicancer.fr>

Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Publish or perish : l'adage est connu de tous. Il faut publier pour pouvoir faire carrière, certes, mais l'objectif premier de la publication en médecine et en sciences est de faire part de son expérience afin d'améliorer la prise en charge des patients et d'apporter sa pierre à l'édifice de la connaissance. Je ne discuterai pas ici du *pourquoi* de la publication, mais du *comment* publier. J'évoquerai seulement quelques points de ce vaste problème : un livre entier serait nécessaire (il en existe). Je conseille à tous ceux qu'intéressent ces questions de suivre régulièrement le blog d'Hervé Maisonneuve¹, dont la pertinence n'est plus à prouver. Mon propos n'est pas d'embrasser la totalité du champ, mais de décrire, dans un premier temps, de façon informelle, les changements de quelques règles non écrites de présentation, que j'ai vus se produire au fil de 40 années de vie médicale et scientifique. Mais mon objectif est surtout de relever les dysfonctionnements les plus importants que subit le processus de publication médicale et scientifique, qui portent un préjudice grave aux auteurs sincères comme aux éditeurs sérieux.

Certaines règles de présentation avaient été édictées de façon empirique, et je les ai vues changer périodiquement. Je me souviens qu'il était déconseillé d'utiliser comme titre ou sous-titre une phrase avec un verbe, décrivant le contenu de l'article ou de la section, et quasiment interdit d'annoncer les résultats à l'avance. C'est exactement l'inverse maintenant². Une autre règle était la suivante : « un résultat, un schéma, une figure » ; maintenant, ce sont trente résultats, quinze schémas, et... une seule figure, hachée en de multiples petits graphiques. Il était habituel, également, de jeter un œil sur la partie « Matériels et méthodes » avant de regarder les résultats : elle est maintenant reléguée en fin d'article, en petits caractères. Il faut s'adapter, bien sûr, mais c'est agaçant d'avoir à changer ses habitudes, qui étaient le reflet de « bonnes pratiques » devenues obsolètes. Une autre nouveauté : pour publier dans certains journaux pourtant sérieux, il faut donner lors de la soumission le nom ou le numéro (je ne sais pas comment ça marche) de son compte Twitter !! Je viens justement de publier dans un tel journal (*British Journal of Cancer*) : j'ai inventé un code, tout simplement, et ils n'ont pas vérifié... N'allez pas me dénoncer, ils pourraient me forcer à rétracter mon article, qui sait ?

Depuis maintenant de nombreuses années, un ensemble de règles strictes ont été mises en place pour les publications médicales, et c'est une excellente chose. Les éditeurs de la plupart des journaux médicaux se sont associés dans un comité international, l'ICMJE (*International Committee of Medical*

¹ <https://www.h2mw.eu/about.html>

² Il ne faut plus écrire de façon neutre, « *Role of cytochrome P450 1B1 polymorphism in phenotypic properties of cancer cells of various origins* », mais en dévoilant le résultat principal : « *Cytochrome P450 1B1 polymorphism drives cancer cell stemness in various carcinoma cells* ».

Tirés à part : J. Robert

Pour citer cet article : Robert J. De l'art de publier en médecine et en sciences : bénéfiques et inconvénients de l'innovation. *Innov Ther Oncol* 2020 ; 6 : 173-177. doi : 10.1684/ito.2020.0226

Journal Editors), pour mettre au point ces règles communes que doivent respecter cet ensemble de partenaires que sont les éditeurs (*publishers*), les rédacteurs (*editors*), les relecteurs (*reviewers* ou *referees*) et les auteurs³. J'encourage vivement tous ceux qui ont de telles activités à lire ces recommandations. La rigueur réside, par exemple, dans la description exacte de toutes les étapes d'un essai clinique : à combien de patients on a proposé une inclusion, combien d'entre eux ont été exclus, et pour quelle(s) raison(s), combien ont été analysés pour l'évaluation de l'efficacité, de la survie, de la toxicité... Je mesure, en relisant des articles anciens, combien de progrès ont été réalisés, et combien cette rigueur est profitable à la médecine et à la science. Elle n'est malheureusement pas toujours appliquée, et on s'aperçoit parfois (souvent, dit Hervé Maisonneuve) que le protocole de l'essai clinique publié sur le site *ad hoc* (<http://clinicaltrials.gov>) n'a pas été respecté lors de sa mise en application, sans que cela soit signalé par les auteurs, ni relevé par les relecteurs...

Si les éditeurs doivent respecter les auteurs, l'inverse est également vrai : il est nécessaire de préciser le rôle de chaque auteur dans un manuscrit, il est nécessaire d'affirmer que le travail est original et n'est pas soumis simultanément à un autre journal (la mésaventure vient de nous arriver...), il est nécessaire de préciser les liens d'intérêts de chaque auteur. Les éditeurs sont particulièrement vigilants sur les liens d'intérêts des auteurs quand ils travaillent sur un procédé ou une substance brevetée. Recevoir une subvention d'un laboratoire pharmaceutique n'est pas interdit, à condition de ne pas le cacher. Ils sont également vigilants quant au rôle précis de chaque auteur, qui doit être détaillé en fin d'article. Le temps est passé où l'on pouvait associer, presque en catimini, quelques noms « prestigieux » à la liste des auteurs pour faciliter l'acceptation de l'article. On ne devrait plus voir de signature de complaisance. On ne devrait plus voir un patron de labo signer plus d'un article par semaine pendant trente ans (il n'a même pas le temps de les lire...) ⁴. On ne devrait plus voir un scientifique demandant à la rédaction d'un journal de retirer son nom de la liste des auteurs d'un article parce qu'il y figure sans l'avoir su. Il est, hélas, bien des revues qui ne « jouent pas le jeu », dont je parlerai plus loin.

Par ailleurs, dans les aspects positifs de l'évolution de l'art de publier, il faut signaler le respect que doivent manifester les auteurs vis-à-vis des patients : on doit remplacer, par exemple, « Matériels et méthodes » par « Patients et méthodes ». Et rappelons aux oncologues qu'un *patient* souffrant de cancer colorectal n'est pas « *KRAS muté* », comme je le lis régulièrement dans des manuscrits, mais que c'est sa *tumeur* qui l'est... Il arrive souvent que les auteurs, dans les *acknowledgements*, remercient les patients d'avoir accepté, de par leur inclusion dans un essai, de se prêter à l'avancement des connaissances. Cela est préférable à une formule de remerciements qu'incluait régulièrement un collègue anglais à la fin de ses articles, et dont je joins copie ci-dessous. Après tout, pourquoi pas ? Le président d'un grand État a même attribué à Dieu les médicaments qu'il a reçus ⁵... sans se demander si la même instance supérieure ne lui avait pas envoyé certain virus quelques jours plus tôt...

Acknowledgements. We thank Mr. Bob Yardley of the University Computer Unit, University of Bath, for help with the pharmacokinetic analyses, Caroline Henderson, Jean Foden and Susan Forskitt for their help in preparation of the manuscript, Robin Mendelsohn for his technical assistance and him "in whom are hid all the treasures of wisdom and knowledge".

Cancer Chemother Pharmacol 1986; 17: 1

Le problème du *peer reviewing* se pose de façon aiguë. Tant qu'il existait un nombre raisonnable de journaux scientifiques, il était possible de trouver des relecteurs disponibles de bonne qualité. Avec l'afflux des revues prédatrices, nous sommes sollicités par des dizaines de journaux chaque semaine, sollicitations que nous sommes obligés de décliner sans même ouvrir l'e-mail. Les journaux sérieux sont pénalisés, à moins que leur nom prestigieux ne confère à leur demande une attention particulière : être sollicité par le *Lancet* ou le *New England* est un honneur. De nombreux journaux honnêtes, mais pas de tout premier plan, peinent à trouver des relecteurs de qualité, et même des relecteurs tout court : il faut parfois en solliciter cinq ou six pour en trouver un. Quelques questions autour de ce problème : faut-il rompre avec l'anonymat qui est la règle depuis des décennies ? Certains journaux dans le vent l'ont fait, et invitent même la communauté scientifique à apporter sa contribution aux commentaires des *reviewers* identifiés. Autre question : faut-il rétribuer les relecteurs ? On peut peser le pour et le contre ; *contre*, la notion qu'il

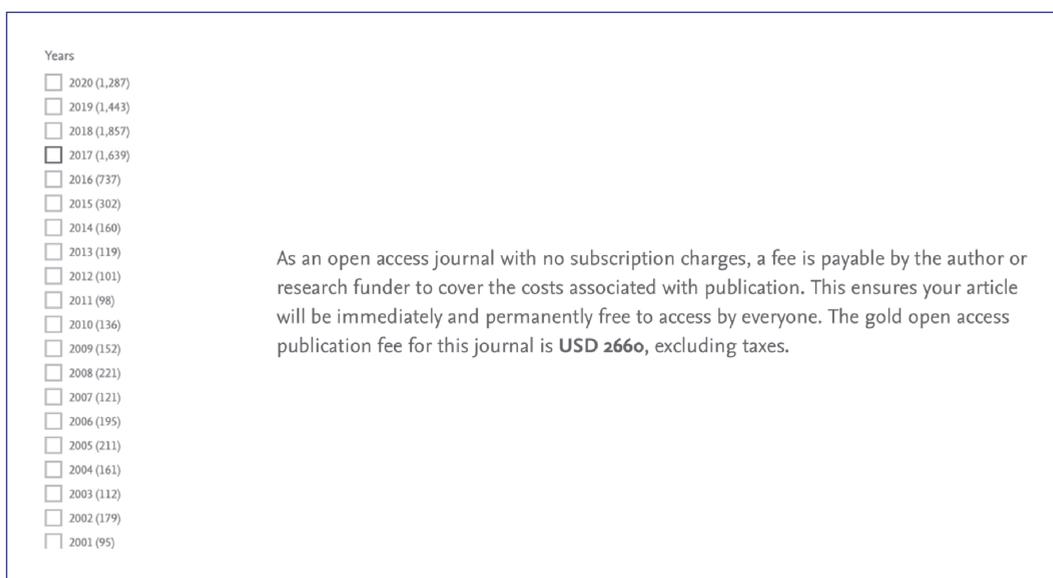
³ <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>

⁴ Je m'étais fait un grand ami du collègue qui dirigeait l'Institut où je travaillais quand il m'a reproché d'avoir moins de « papiers » que lui : je lui ai répondu que ceux qui portaient ma signature, je les avais rédigés, alors que ceux qui portaient la sienne, il ne les avait pas lus...

⁵ https://www.lemonde.fr/international/article/2020/10/05/hospitalisation-de-donald-trump-l-optimisme-affiche-brouille-par-une-communication-erratique_6054756_3210.html

s'agit d'une ancienne tradition de la communauté scientifique que de travailler bénévolement pour un journal et pour ses collègues (c'est-à-dire pour la qualité de la science) ; pour, le fait que tout travail mérite salaire, que la qualité de la relecture sera améliorée par ce genre de contractualisation entre la revue et le relecteur, ou que certains éditeurs, grâce aux journaux prédateurs que même les plus grandes maisons publient, sont devenus d'une incroyable richesse et qu'ils peuvent bien consacrer un peu d'argent à rémunérer les personnes qu'ils font travailler.

J'ai évoqué le problème des revues prédatrices ; elles sont un fléau pour la science. Le fait qu'il suffise de payer pour être publié, quel que soit le contenu de l'article, est inadmissible. Je prends pour exemple la revue *Biomedicine and Pharmacotherapy*, publiée par Elsevier, maison ancienne et respectable. Le seul numéro de septembre 2020 contient 160 articles, dont 65 % proviennent d'auteurs chinois, 7 % d'auteurs iraniens, et le reste provenant de toutes les parties du monde : Qatar, Brésil, Inde, Nigéria, Pologne en particulier. Quand je vois qu'il faut payer \$2 660 (soit environ 2 500 €) pour publier un article et que je calcule que l'éditeur gagne chaque année 4 000 000 d'euros pour une dépense qui ne doit pas dépasser le centième de cette somme (le journal n'est plus imprimé mais seulement disponible *online*), je suis effaré... Je présente ci-dessous quelques copies d'écran montrant que je n'invente rien, tant pour le nombre d'articles publiés par an (le tournant a été pris en 2015) que pour le prix prohibitif de la soumission d'un manuscrit.



Je reçois chaque semaine (et beaucoup de collègues reçoivent également) des dizaines de sollicitations pour publier dans de telles revues, avec la promesse (que leurs éditeurs doivent juger alléchante) que le tarif sera réduit de moitié ou des deux tiers. Je réponds (quand j'ai un peu de temps) que j'accepte d'être rétribué au tarif indiqué si je leur envoie un manuscrit, mais non pas de payer pour cela. Nos relations s'arrêtent là. Il faut cesser ce genre de pratique, il faut que les éditeurs sérieux qui y recourent arrêtent d'engranger des bénéfices aussi faciles et plantureux, et que nous nous battions pour éliminer du paysage les éditeurs qui ne publient que ce type de journaux. Les éditeurs, dès la naissance de l'imprimerie, ont joué un rôle capital de soutien de la pensée, au sens le plus général du terme. Il est désolant que l'aspect éthique du métier ait disparu du monde moderne au seul bénéfice du profit.

Je ne serai pas très original, car tout le monde connaît l'histoire, en rappelant que l'*Asian Journal of Medicine and Health* a publié ce qu'un blogueur nommé Michaël⁶ appelle « *le meilleur article de tous les temps* » [1], dont le propos était de comparer la létalité des trottinettes avec celle du SARS-CoV-2 et dont l'objectif était de prouver que cette revue était une revue prédatrice⁷. L'article a été rétracté depuis par l'éditeur avec la mention : « *This article was retracted after reporting of serious scientific fraud* ». Mais qui a commis la fraude scientifique ? L'éditeur, et non pas les auteurs, bien évidemment ! Le drame est qu'un article publié dans cette revue [2] a été cosigné par divers auteurs se réclamant d'un collectif « *Laissans Les Médecins Prescrire* », ainsi que par un collègue du département de santé publique de l'hôpital Tenon (ce département s'est désolidarisé de ce collègue) et par une députée de notre République... qui s'est distinguée par son opposition au déconfinement lors de la pandémie, par le changement de son étiquette politique au

⁶ <http://www.mimiryudo.com/blog/2020/08/le-meilleur-article-de-tous-les-temps/>

⁷ <https://www.journalajmah.com/index.php/AJMAH/article/view/30232>. L'article a été « rétracté » par l'éditeur.

cours de son mandat, et plus récemment par les insultes qu'elle profère à l'Assemblée nationale à l'encontre du ministre de la Santé⁸. Ce n'est pas ainsi que les politiques aideront les scientifiques à lutter pour l'intégrité scientifique... En guise de consolation, sachez que cette revue prédatrice n'est pas indexée dans *PubMed*, ce qui épargne aux auteurs la honte d'être cités abondamment. Mais... auraient-ils seulement honte de l'être ?

Du temps où Georges Perec était documentaliste au Centre national de la recherche scientifique (CNRS), il avait rédigé lui aussi un article « bidon » sur la « Mise en évidence expérimentale d'une organisation tomatotopique chez la soprano *Cantatrix sopranica L.* » (c'est-à-dire l'art de recevoir des tomates lancées par un public sensible à ses fausses notes), mais cet article ne fut jamais publié dans une revue scientifique (ni même soumis) : c'était l'époque où les éditeurs étaient sérieux. En revanche, le lecteur mélomane pourra le lire *online*⁹ ou dans un recueil posthume paru au Seuil, contenant quelques autres pseudo-articles. Mais dès 1996, avec la publication par Alan Sokal d'un article tout aussi « bidon », mais publié dans la revue *Social Text* [3] ouverte à toutes les dérives du post-modernisme¹⁰, il est devenu évident que le processus même de la publication scientifique était dévoyé par des éditeurs et des rédacteurs indéliçats, qui offrent à des auteurs tout aussi indéliçats la possibilité d'être publiés sans passer par le processus de *peer review*.

Outre les revues prédatrices, nous voyons maintenant éclore des journaux de complaisance, ceux qu'Hervé Maisonneuve nomme les « journaux d'auto-promotion » ou « bulletins paroissiaux »¹¹. Une équipe française de Rennes, associée à un épidémiologiste canadien et une scientifique italienne, a révélé les « associations » entre éditeurs et auteurs¹² (que je qualifierais plutôt de liaisons dangereuses pour la vérité scientifique), dans le cadre, encore une fois, des publications liées à la pandémie de Covid-19. Un article signé en dernier par D. Raoult (Institut hospitalo-universitaire méditerranée infection) a ainsi été publié dans *l'International Journal of Antimicrobial Agents* [4] (journal dont le rédacteur en chef travaille dans ledit institut et est cosignataire de l'article), après un processus de relecture qui a duré... toute une journée. Le cas n'est pas unique pour cette équipe, puisque quatre autres articles ont été publiés ainsi dans d'autres journaux, dans le cadre d'une collusion fructueuse entre auteurs et rédacteurs (*editors*). Si les éditeurs (*publishers*) de ces journaux (ou les sociétés savantes auxquelles ils appartiennent, comme *l'International Society of Antimicrobial Chemotherapy* pour le journal que j'ai cité) étaient vraiment sérieux, ils exigeraient le remplacement de leurs comités de rédaction pour atteinte grave à l'éthique éditoriale. Il ne faut pas rêver, c'est à nous, médecins et scientifiques, de faire le ménage et de porter le fer dans cette plaie qui déshonore notre profession et concourt à la méfiance que le grand public éprouve vis-à-vis de la science et de la publication scientifique.

Ce problème concernant journaux et revues n'est qu'une facette de la perte de l'intégrité scientifique à laquelle nous assistons. Il y a aussi la fraude et la tricherie¹³ (tripoter un Western blot est à la portée d'un stagiaire de M1 et même d'une future ministre de la Recherche¹⁴, l'essentiel est de savoir si son patron le couvre, ferme les yeux, et éventuellement lui suggère de tripatouiller ses résultats pour obtenir ce qu'il pense être conforme à son hypothèse) ; il y a aussi le plagiat, que pourfend, entre autres et avec vigueur, le Pr Michelle Bergadaà, de l'université de Genève¹⁵ ; il y a aussi le charlatanisme et le soutien et la reconnaissance que recherchent les marchands de poudre aux yeux de la part de l'université (exemple : l'université de Bordeaux a créé un « pôle de compétence pour les compléments alimentaires » et organise une « journée thématique » avec des industriels du Syndicat français des compléments alimentaires ; le message scandalisé que j'ai fait passer aux organisateurs est resté sans réponse).

À l'heure où j'écris ces lignes, le Parlement travaille sur une loi de programmation de la recherche scientifique : belle occasion de réaffirmer les exigences de l'intégrité, de l'honnêteté, de l'éthique. Le croirez-vous ? Le Gouvernement a refusé d'inclure ce problème, vital pour la science, du champ de la loi. Les escrocs et les charlatans, les tricheurs et les fraudeurs, les menteurs et les bluffeurs ont de beaux jours devant eux... Hervé Maisonneuve a pourtant recueilli le soutien de nombreuses sociétés savantes (dont la Société française du cancer, dont j'ai été le président et dont j'assume, par intérim, le secrétariat général) à une pétition visant à inclure le problème de l'intégrité scientifique dans la loi en gestation¹⁶. Mais il se trouve que, comme nous l'avons vu, certains députés ont un conflit d'intérêt majeur

⁸ https://www.huffingtonpost.fr/entry/covid-19-wonner-accuse-veran-de-souhaiter-faire-mourir-des-patients_fr_5f940d3ec5b673c6082405e8

⁹ <http://www.bevernage.com/humour/tomatotopic.htm>

¹⁰ https://fr.wikipedia.org/wiki/Alan_Sokal

¹¹ <https://www.redactionmedicale.fr/2020/08/covid-19-les-revues-dauto-promotion-est-une-bonne-appellation-pour-les-bulletins-paroissiaux-raoultie.html> [sic, les fautes d'orthographe ne sont pas mon fait]

¹² <https://osf.io/preprints/metaarxiv/64u3s/>

¹³ J'ai évoqué ce problème dans un billet de 2018 (Robert J, Gligorov J, Linossier C. De la fraude scientifique à l'optimisation des résultats. *Innov Ther Oncol* 2018 ; 4 : 5-7).

¹⁴ <https://www.redactionmedicale.fr/2020/10/revitaliser-un-fantôme-lofis-devrait-etre-independant-malgré-une-ministre-frileuse-en-matère-dintégr.html>

¹⁵ Voir le site : http://corist-shs.cnrs.fr/Plagiat_Berdagaa_2015

¹⁶ https://www.lemonde.fr/sciences/article/2020/10/13/nous-demandons-la-definition-dans-la-loi-de-regles-garantissant-l-honnetete-et-la-rigueur-scientifique_6055844_1650684.html

lorsqu'eux-mêmes publient dans des revues prédatrices ou soutiennent mordicus et contre toute raison les hurluberlus de leur circonscription électorale. Le ver est dans le fruit...

Je voudrais, pour terminer sur une note optimiste, saluer les *National Institutes of Health* et la *National Library of Medicine*. Pour qui a connu les énormes volumes du *Cumulated Index Medicus*, qu'il fallait aller consulter dans la bibliothèque de l'université (et il fallait de bons yeux) ; pour qui a connu les *Current Contents* hebdomadaires dans lesquels on cherchait l'actualité, sommaire de journal après sommaire ; pour qui a connu les disquettes que la bibliothécaire installait sur le réseau (ou ce qui en tenait lieu) : l'accès libre et gratuit à *PubMed* est une bénédiction. Toute la littérature médicale et biologique est accessible en quelques clics (à l'exception, fort heureuse, d'un bon nombre de revues prédatrices...), les articles sont souvent disponibles directement grâce au système PMC (*PubMed Central*) de sorte que le travail de bibliographie préalable à toute recherche est devenu simple et exhaustif. Le temps n'est plus où un grand hématologue de province disposait d'un abonnement personnel à *Blood*, qu'il recevait par avion : il savait avant toute son équipe quelles étaient les avancées « tendance » de la discipline et il épatait ses collaborateurs par ce qu'ils croyaient être son « flair ». Je n'invente rien : c'est lui qui m'a confié sa petite astuce ! Les temps changent : depuis bien des années, ce sont mes étudiants qui me signalent tel ou tel article qui leur paraît important pour leur thèse, bien avant que je l'aie découvert...

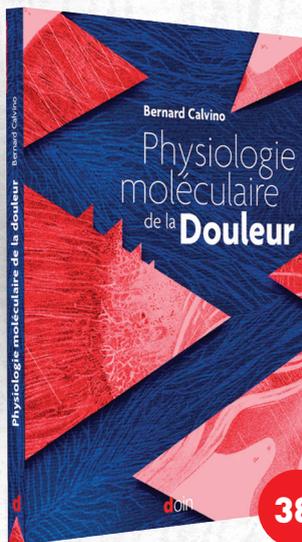
Mieux encore, si c'est possible : la disponibilité des articles en PDF évite les heures perdues devant la photocopieuse ; je fournissais à chacun de mes collaborateurs leur ration d'articles à avoir lu dans la semaine, et il fut une époque, pas si ancienne, où j'allais les photocopier moi-même, l'université ayant rapatrié vers l'administration centrale les postes de « garçon de labo » partant à la retraite : double perte pour les enseignants-chercheurs, privés d'une part de collaborateurs (« petites mains » efficaces), et chargés d'autre part, par le personnel administratif nouvellement recruté et cherchant à quoi passer son temps, de remplir questionnaires, états et rapports divers qui font perdre un temps fou... J'ai conservé longtemps (et mes anciens étudiants s'en souviennent) les gros classeurs contenant les articles pertinents, rangés par numéros. Ce genre de choses est maintenant inutile : un bon classement des PDF sur un disque dur pallie tous les oublis, toutes les recherches infructueuses de ce maudit article que quelqu'un a extrait du classeur et n'a pas remis en place.

Et, puisque l'on est entré dans le domaine de l'anecdote, je raconterai l'histoire de ce chirurgien-dentiste corse candidat à un poste de Professeur dans une université du sud de la France ; il annonçait devant le Comité consultatif des universités (CCU) (l'ancêtre du Conseil national des universités [CNU] : je vous parle de la fin des années 1970) des travaux personnels impressionnants, avec des publications dans de bonnes revues de la discipline, dont j'ai oublié s'il s'agissait de la parodontologie ou de l'orthodontie. Personne n'avait pu vérifier si ces articles existaient, sauf un professeur de médecine qui avait été nommé pour « surveiller » en somme cette nouvelle procédure de recrutement de professeurs en « sciences odontologiques » et qui m'a raconté l'histoire. À cette époque préhistorique de la documentation scientifique, il était allé consulter les revues à la bibliothèque mais n'avait pas trouvé ces articles ; il s'en est ouvert en séance en reprochant au candidat d'avoir fait des erreurs dans sa propre bibliographie. Après quelques échanges, l'impétrant a fini par avouer avoir tout inventé, sur les conseils du (ou plus exactement de la) ministre des Universités de l'époque, dont il était le chirurgien-dentiste attiré quand elle séjournait dans l'Île de Beauté... Elle lui avait dit en substance que ces vieux schnocks du CCU n'iraient pas vérifier l'existence de ses publications. L'exemple (le mauvais) venait de haut : ne soyons pas surpris des dérives actuelles de certains élus ou ministres, dérives qui concourent au mépris de l'intégrité scientifique.

RÉFÉRENCES

1. Oodendijk W, Rochoy M, Ruggeri V, Cova F, Lembrouille D, Trottinetta S, Hantome OF, Macron N, Javanica M. SARS-CoV-2 was unexpectedly deadlier than push-scooters: Could hydroxychloroquine be the unique solution? *Asian Journal of Medicine and Health* 2020 ; 18 : 14-21.
2. Guérin V, Lévy P, Thomas JL, Lardenois T, Lacrosse P, Sarrazin E, Regensberg-de Andreis N, Wonner M. Azithromycin and hydroxychloroquine accelerate recovery of outpatients with mild/moderate COVID-19. *Asian Journal of Medicine and Health* 2020 ; 18 : 45-55.
3. Sokal A. Transgressing the boundaries: Toward a transformative hermeneutics of quantum gravity. *Social Text* 1996 ; 46/47 : 217-52.
4. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doucier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Tissot Dupont H, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020 ; 56 (1) : 105949.

Physiologie moléculaire de la Douleur



- Décembre 2019
- 17 x 24 cm, 256 pages
- ISBN : 978-2-7040-1619-8

doin

COMMENT COMMANDER ?

- Sur Internet
www.jle.com



- Par courrier, à l'aide
du bon de commande ci-contre
John Libbey Eurotext
Bâtiment A
30 rue Berthollet
94110 Arcueil, France

Pour tout renseignement

- contact@jle.com
- +33 (0) 1 46 73 06 60

 **doin**



COMPRENDRE LA COMPLEXITÉ DE LA DOULEUR ET SES MÉCANISMES : ASPECTS PHYSIOLOGIQUES ET MOLÉCULAIRES.

Fort de son expérience dans la conduite de **travaux de recherche sur les mécanismes de la douleur**, **Bernard Calvino** met à disposition un **ouvrage inédit**, le seul en langue française, permettant de mieux appréhender la douleur en abordant ses **aspects neurobiologiques, physiologiques et moléculaires**.

Il expose ici les **apports principaux et récents de la recherche** et pointe notamment sur la **complexité du passage de la douleur aiguë à la douleur chronique**.

Les praticiens, chercheurs et étudiants en feront une référence pour leur formation initiale ou leur perfectionnement.



AUTEUR

• Bernard Calvino

Professeur honoraire des universités en neurosciences, ancien professeur à l'Université Paris XII-Créteil et ancien titulaire de la chaire de physiologie à l'ESPCI (École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles, Paris)

EN SAVOIR +



- Je souhaite commander

..... ex. de
Physiologie moléculaire de la douleur 38 €

Frais de port* :	_____
France / Corse / Andorre / Monaco :	+ 0,01 €
Belgique / Suisse / Luxembourg :	+ 3,98 €
Autres pays de l'UE :	+ 5,99 €
Outre-Mer :	+ 9,98 €
Reste du monde :	+ 14,99 €

Montant Total : _____ €

- Règlement :

Ci-joint mon règlement d'un montant de _____ €

Par chèque à l'ordre de John Libbey Eurotext

Par carte bancaire

Visa

Eurocard/Mastercard

Carte N° _____

Saisissez les 3 derniers chiffres inscrits au dos de votre carte

Date d'expiration [] [] [] [] Signature : _____

N° de TVA : _____
(uniquement pour institutions)

M. Mme Mlle Nom _____ Prénom _____

Adresse _____

CP [] [] [] [] Ville _____ Pays _____

Tél. _____ E-mail _____

Je désire recevoir une facture acquittée pour ma déclaration de frais professionnels

Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6/01/1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données personnelles vous concernant. Pour l'exercer, adressez-vous aux Éditions John Libbey Eurotext - Bâtiment A - 30 rue Berthollet - 94110 Arcueil - France

www.jle.com

Au temps du coronavirus

Scènes de la vie de province en ce mois de mars 2028

Life in the time of coronavirus. Scenes of provincial life in March 2028

Jacques Robert

Université de Bordeaux
INSERM U1218
229, cours de l'Argonne
33000 Bordeaux
France
<j.robert@bordeaux.unicancer.fr>

Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

La nouvelle camionnette, flambant neuve, venait d'être livrée à la gendarmerie de Gleux-les-Lure. Avec tous les équipements rendus nécessaires par les nouvelles réglementations sanitaires. Depuis huit ans que la pandémie sévissait, et après avoir tenté 23 mesures différentes relatives au confinement total, partiel, restreint ou global selon les années et les saisons, et 18 mesures de couvre-feu à des horaires variables, le gouvernement avait enfin trouvé ce qu'il pensait être la bonne martingale, après des études statistiques poussées quant aux facteurs de mortalité : confiner les personnes âgées de plus de 62 ans et 4 mois (pour faire simple, les jours n'avaient pas été pris en compte) si elles présentaient des signes objectifs de diabète, d'obésité ou d'hypertension. « *Oui, chef, mais que sont les "signes objectifs" de ces maladies ?* » avait demandé le ministre de la Guerre sanitaire et de l'Intérieur. Le ministre de la Santé et du Contrôle du revenu des médecins¹, qui se trouvait, cette année-là, être médecin, comme aux premiers temps de la pandémie, avait répondu : « *Sont obèses ceux qui ont un indice de masse corporelle supérieur à 30 ; sont diabétiques ceux qui ont une glycémie à jeun supérieure à 1,3 gramme par litre ; sont hypertendus ceux qui ont une pression artérielle supérieure à 14 mmHg après un quart d'heure de repos allongé* ». C'était, bien sûr, le B A BA de la médecine praticienne qu'exerçaient maintenant de simples officiers de santé, un nouveau corps intermédiaire créé six ans auparavant sous l'impulsion d'une députée de la majorité² en raison du fait que la plupart des vrais docteurs en médecine avaient déclaré forfait ou étaient morts au front en combattant la maladie.

« *Oui, chef, on a les consignes mais, en pratique, comment on va faire ?* », avait demandé le sous-officier de gendarmerie qui était planton de service devant le ministère de la Guerre sanitaire et de l'Intérieur. Il avait été alors décidé que chaque brigade de gendarmerie recevrait une camionnette équipée de tout le matériel nécessaire : une toise, une balance et une calculatrice pour l'indice de masse corporelle, un brassard³ et un stéthoscope pour prendre la tension et un petit appareil automatique pour la mesure de la glycémie sur une goutte de sang obtenue par une piqûre dans la pulpe de l'index. Le ministre de la Santé et du Contrôle du revenu des médecins avait suggéré que l'on affecte un officier de santé à chaque brigade de gendarmerie, mais sa demande avait été refusée : le déficit budgétaire avait atteint l'année précédente le seuil symbolique de 100 % et l'endettement représentait dix fois le PNB de la France. Ce serait donc les gendarmes qui évalueraient eux-mêmes les paramètres témoignant de la situation illégale des personnes qu'ils contrôlèrent. Le suspect pouvait échapper à cette intrusion en présentant un certificat médical datant de moins de six heures.

¹ Le ministère avait été ainsi renommé à la demande du représentant permanent des Gilets jaunes au gouvernement.

² https://www.lemonde.fr/societe/article/2020/11/24/la-creation-d-une-profession-medicale-intermediaire-sur-le-point-d-etre-entreee_6060945_3224.html

³ Le terme sphygmomanomètre avait été jugé trop savant pour figurer dans un arrêté ministériel.

Tirés à part : J. Robert

Pour citer cet article : Robert J. Au temps du coronavirus. Scènes de la vie de province en ce mois de mars 2028. *Innov Ther Oncol* 2020 ; 6 : 179-180. doi : 10.1684/ito.2020.0234

Les problèmes allaient commencer dès le lendemain pour les malheureux gendarmes de Gleux-les-Lure, lorsqu'ils s'installèrent à l'entrée du chef-lieu de canton, au niveau du rond-point où l'on voyait encore les restes des braseros allumés au cours de l'hiver 2018 par les Gilets jaunes : ils avaient l'habitude d'y arrêter les automobilistes et n'entendaient pas en changer.

La première personne rencontrée par l'équipe chargée de débusquer les contrevenants était la femme du charcutier. Comme toute femme de charcutier qui se respecte, elle avait la langue bien pendue (je parle de la sienne) et une corpulence témoignant de ses efforts à valoriser la production familiale. Les gendarmes hésitèrent à la faire monter sur la balance de crainte d'endommager le matériel de l'État. Mais le fait d'être charcutière ne l'empêchait pas d'être féministe et procédurière : elle leur montra le texte réglementaire, entièrement rédigé au masculin, comme on peut s'en rendre compte en relisant le premier paragraphe de ce récit ou la page *ad hoc* du *Journal Officiel*. Il était bien écrit « ceux » et non « ceux et celles » pour définir l'obésité, le diabète ou l'hypertension. Ce texte ne pouvait donc concerner la gent féminine : les gendarmes furent bien obligés de le reconnaître et de la laisser partir sans verbaliser. Le capitaine de la brigade fut informé, il informa à son tour le commandant du département, qui informa... etc., etc. Le millefeuille administratif était tel que le ministre de la Guerre sanitaire et de l'Intérieur ne fut informé, pour sa part, que trois semaines après l'événement. Il fallait prendre un nouveau décret et surtout annuler les 38 283 contraventions qui avaient été dressées à l'encontre de femmes moins vigilantes que la charcutière de Gleux-les-Lure. « *De toute façon, dit le jeune pandore qui faisait partie de l'équipe ayant contrôlé cette dame, on avait oublié de lui demander son âge et, comme elle a 38 ans (c'est une amie de ma femme), le procès-verbal aurait été sûrement annulé.* »

Le deuxième « client » de l'équipe de Gleux-les-Lure était l'ancien instituteur du village. Pas de problème, il était bien au-dessus de l'âge requis pour verbaliser. Il était maigre et échappait au second critère permettant de le contraindre à rester chez lui. Il était fortement hypertendu, mais comme c'est lui qui dut apprendre au plus jeune des gendarmes comment se servir d'un tensiomètre et ce qu'étaient ces mystérieux millimètres de mercure, il réussit à lui faire croire que c'est seulement le deuxième changement de bruit qu'il fallait retenir et noter, de sorte qu'avec une tension estimée de 11 mmHg, ils ne lui cherchèrent pas noise et oublièrent la glycémie.

Le troisième était vétérinaire et, en ces temps cruels de manque de médecins, c'est lui qui avait accouché la femme du brigadier-chef : on le laissa repartir sans rien lui demander. Il se savait obèse, diabétique et hypertendu, et le malheureux mourut de la Covid-19 le mois suivant, après avoir contaminé tous les éleveurs du canton.

Le quatrième sortait du laboratoire d'analyses et montra un magnifique résultat de 5,5 mmoles par litre qui faillit le conduire directement en prison, personne ne sachant dans la brigade ce que pouvaient bien être ces millimoles : il fallut téléphoner à l'ancien instituteur, si complaisant, pour apprendre que ces 5,5 étaient une valeur parfaitement normale, à condition de l'exprimer ainsi, ce qui aggrava la confusion dans le cerveau des gendarmes.

Il y eut encore bien des clients potentiels qu'ils ne purent verbaliser : une femme élégante gifla le brigadier-chef qui lui avait demandé son âge ; une vieille dame s'endormit dans la camionnette au cours du quart d'heure de repos obligatoire avant la prise de tension et elle ne se réveilla que le soir, bien après que les gendarmes eurent replié tout le matériel ; un beau vieillard entreprit de séduire la gendarmette qui accompagnait l'équipe et elle lui donna son 06 sans méfiance : il ne le lui rendit qu'avec la promesse qu'il ne serait pas poursuivi ; un autre homme contesta son âge, car le fait que l'année était bissextile n'avait pas été pris en compte : il avait, selon lui, 62 ans, trois mois et 28 jours ; le sapeur Camember lui-même, natif de ce village comme chacun sait, échappa au procès-verbal, bien qu'il fût fort âgé et que les ragoûts de son épouse Victoire lui eussent profité au-delà du raisonnable : étant né un 29 février, il n'avait revu que 18 fois le jour de sa naissance ; un phobique obligea les gendarmes à passer tout le matériel, leurs mains comprises, au gel hydroalcoolique, à mettre correctement leur masque qui leur pendait sous le nez, à se tenir à au moins un mètre de lui pour lui prendre la tension : c'était chose impossible et il le relâchèrent, épuisés ; un homme, enfin, échappa à la mesure de sa glycémie : il en était à son 12^e verre de gnôle depuis le matin, et ne pouvait être considéré comme étant à jeun – on le laissa repartir, à sa grande surprise...

L'équipe rentra bredouille, le brigadier-chef n'eut pas l'avancement espéré et conseilla à son épouse une contraception efficace ; la gendarmette reçut des propositions de tous les mâles du canton car le beau vieillard avait mémorisé et diffusé son 06 ; seul le jeune pandore tira son épingle du jeu : comme il savait prendre la tension, il fut nommé officier de santé à la fin du printemps, et tous les habitants de Gleux-les-Lure et des communes avoisinantes se réjouissent qu'il ait fait disparaître tous les problèmes d'hypertension, à l'exception des morts subites, et au grand dam du pharmacien dont le chiffre d'affaire a considérablement chuté.

Sélection et décryptage

L'innovation en cancérologie à travers la presse scientifique et médicale

Cancers chez l'homme, cancers chez la femme : existe-t-il des différences sur le plan moléculaire ?*

Les *gender studies* sont à la mode ! La cancérologie n'y échappe pas... Sur le plan épidémiologique, il existe des différences majeures entre l'homme et la femme : l'incidence des cancers (sans prendre en compte les cancers propres à chaque sexe) chez les femmes est globalement inférieure à celle observée chez les hommes, de même que la mortalité. On attribue ces différences à l'attitude plus « raisonnable » des femmes face aux risques de cancer, pour ce qui concerne en tous cas les cancers « évitables » : les femmes fument traditionnellement moins que les hommes (mais elles cherchent à les rattraper...), boivent moins d'alcool, se nourrissent de façon plus équilibrée, exercent moins souvent des métiers exposant à des risques toxiques. Mais qu'en est-il au juste sur le plan moléculaire ? On pense d'emblée au fait que l'inactivation d'un chromosome X chez la femme peut éliminer ou conserver certains gènes suppresseurs de tumeurs, mais il faut aller bien au-delà. Le travail présenté ici n'est certes pas le premier sur le sujet, mais il aborde le séquençage du génome entier et non du seul exome, et dévoile ainsi bien des différences qui étaient restées cachées dans les études précédentes.

Les auteurs ont séquencé le génome de 1 983 personnes (1 213 hommes, 770 femmes) de 28 types tumoraux distincts. Dans une exploration préliminaire de 165 mutations *driver*, en excluant les mutations affectant les chromosomes X et Y, les auteurs observent par exemple que les mutations codantes du gène *CTNNB1* (β -caténine) sont rencontrées dans 31 % des hépatocarcinomes masculins et 13 % des féminins, et que les mutations non codantes du gène *TERT* (télomérase) sont présentes dans 64 % des cancers thyroïdiens de l'homme et 11 % de ces mêmes cancers chez la femme, sans qu'il n'y ait de mutations germinales identifiées dans ces gènes.

Le calcul de la charge mutationnelle totale montre d'importantes disparités : la fréquence des mutations ponctuelles (SNV) codantes et non codantes est plus faible chez la femme que chez l'homme (*figure 1*), sur le plan global comme au niveau de quelques cancers précis : thyroïdiens, rénaux et hépatiques. En ce qui concerne les gains et pertes de régions chromosomiques (CNV), on ne note pas de différences globales entre tumeurs des hommes et tumeurs des femmes, mais quelques gènes *driver* montrent une prédominance masculine de gains : c'est le cas des gènes *MYC* (37 % contre 28 % des échantillons) et *CTNNB1* (8,9 % contre 5,2 %). Ce sont, là

encore, les carcinomes rénaux et hépatiques qui présentent le plus de différences entre sexes : les gains concernent 1 986 gènes, prédominant chez les hommes, et la différence entre les tumeurs des hommes et des femmes atteint 35 % pour certains gènes, principalement localisés dans les chromosomes 7 et 12 qui se montrent les plus instables. En revanche, dans les hépatocarcinomes, les gains concernent 2 226 gènes, prédominant chez les femmes et sont surtout localisés dans les chromosomes 3 et 16.

J'ai indiqué ces données précises afin de bien montrer qu'elles ne sont pas aléatoires mais témoignent bien de différences dans les processus mutationnels entre hommes et femmes. Pour l'affirmer, les auteurs ont analysé les signatures mutationnelles dont on sait qu'elles reflètent le mécanisme oncogénique (par exemple, parmi les signatures concernant un seul nucléotide [SBS], la signature SBS4 est caractéristique des mutations dues au benzo[a]pyrène de la fumée du tabac, la signature SBS7 des mutations dues aux UV, etc.) Dans l'ensemble des cancers, la signature SBS1, associée à la désamination spontanée de la 5-méthylcytosine, est ainsi rencontrée plus fréquemment dans les tumeurs des femmes (97 %) que dans celles des hommes (88 %) ; les signatures 17a et 17b, d'étiologie inconnue, sont en revanche rencontrées plus fréquemment dans les cancers masculins (16 %) que dans les cancers féminins (7,2 %). Il en est de même d'une signature de type insertion/délétion, la signature ID5 (*figure 2*). Ce sont les carcinomes hépatocellulaires qui comptent le plus de différences dans la fréquence des signatures mutationnelles diverses : les signatures SBS16, ID3, ID8, ID11 sont plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes.

À ce stade, il est certes possible d'attribuer les différences entre sexes à la prédominance de certains mécanismes oncogéniques dans l'un ou l'autre sexe, mais il n'est pas possible de déterminer avec précision ces mécanismes pour chaque différence observée. Différences hormonales, bien sûr, différences d'exposition aux facteurs cancérigènes (tabac en particulier), différences autres ? Cela reste à définir. Notons que la plupart de ces différences sont certes significatives mais pas de façon « explosive » : sur près de 2 000 échantillons répartis en deux groupes de taille inégale, trouver des valeurs de p de l'ordre de 10^{-3} ou 10^{-4} (*figure 1*) ne témoigne pas d'un effet majeur. Que faire de ces observations ? Doit-on

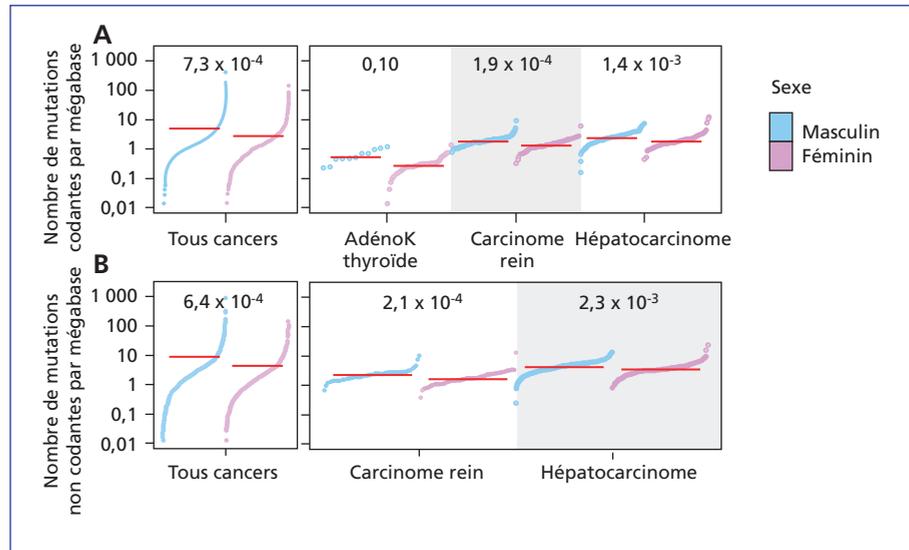


Figure 1. Nombre de mutations codantes (A) et non codantes (B) par million de paires de bases rencontrées dans l'ensemble des cancers masculins (en bleu) et féminins (en rose) et dans quelques types de cancers.
Figure 1. Number of coding (A) and non-coding (B) mutations per million base pairs in all cancers in males (blue) and females (pink), and in some cancer types.

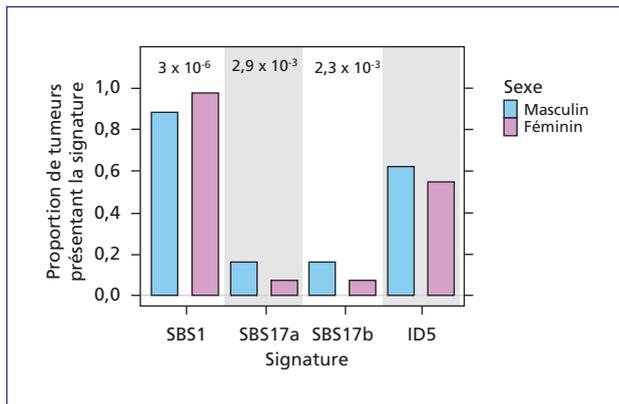


Figure 2. Proportion de tumeurs présentant les signatures SBS1, SBS17a, SBS17b et ID5 chez les hommes (en bleu) et chez les femmes (en rose).
Figure 2. Proportion of tumours presenting with the signatures SBS1, SBS17a, SBS17b and ID5 in males (blue) and females (pink).

prendre en charge les cancers du rein et les hépatocarcinomes différemment chez les hommes et chez les femmes ? Cela me paraît difficile. Lorsque toutes les signatures seront imputables à un mécanisme oncogénique précis, alors des actions de prévention spécifiques pourront être proposées, plus vraisemblablement que des solutions thérapeutiques distinctes.

*Li CH, Prokopec SD, Sun RX, et al. Sex differences in oncogenic mutational processes. *Nat Commun* 2020 ; 11 : 4330. Doi : 10.1038/s41467-020-17359-2

Jacques Robert

Un peu de lumière dans le noir : pleins feux sur le dark genome*

Une toute petite fraction, de l'ordre de 2 %, de nos trois milliards de paires de bases servent à coder des séquences protéiques. Que faire de tout le reste ? Bien sûr, en plus des gènes codant des ARN messagers, et donc des protéines, il y a les gènes codant les ARN ribosomiques, les ARN de transfert, il y a les séquences régulatrices codant promoteurs, *enhancers* et *silencers*, celles codant

les micro-ARN, mais encore ? Une bonne partie de notre génome sert également à coder des longs ARN non codants (lncRNA) ; les rares dont la fonction précise est connue jouent un rôle majeur dans la régulation de la transcription, de l'épissage, de la traduction. Il existe aussi des régions de l'ADN impliquées dans une fonction structurale, régulant la topologie de la chromatine et

jouant le rôle d'isolateurs (*insulators*) entre séquences transcrites en divers types d'ARN.

Les cancers résultent de diverses altérations génomiques et des centaines de gènes codant des protéines sont susceptibles de porter des altérations favorisant la survie, la prolifération et la motilité des cellules, trois propriétés fondamentales caractérisant les cancers. Toutefois, notre compréhension de l'oncogenèse et de la progression des cancers serait bien incomplète si l'on ignorait le reste du génome. Par ailleurs, on sait bien que les polymorphismes génétiques liés au risque de cancers sont souvent localisés dans des régions non codantes. L'objectif de cette revue est de donner quelques exemples du rôle oncogénique joué par ce génome « caché » (*dark genome*) ; une importante journée scientifique de la Société française du cancer (SFC), la journée Louise-Harel, s'est tenue à Paris en février 2020, et un remarquable bilan de cette journée vient d'être publié [1]. Je préfère d'ordinaire décrypter dans ces brèves des travaux originaux ; je ferai une exception pour présenter cette intéressante revue dans ce numéro d'ITO.

Les auteurs décrivent dans un premier temps quelques mutations oncogéniques survenant dans des promoteurs, les plus connues ayant été identifiées dans celui du gène *TERT*, qui code la partie protéique de la télomérase. Environ 70 % des mélanomes et 80 % des glioblastomes portent une mutation de ce promoteur, qui modifie le site de reconnaissance du facteur de transcription GABP et permet l'expression de cette protéine d'immortalité cellulaire dans les cellules somatiques adultes. Mais il existe bien d'autres exemples lorsqu'on utilise le séquençage du génome tumoral entier pour les découvrir : un variant du promoteur du gène *TP53* peut entraîner une diminution de son expression. De même, des variants de certains *enhancers* sont responsables d'une exacerbation de leur activité et résultent en une augmentation de la transcription des gènes activés par ces *enhancers* : c'est le cas de l'oncogène *MYC*, du gène codant le facteur de transcription FOXA1 et du gène codant le récepteur des œstrogènes, *ESR1*.

S'ajoutent à ces mutations ponctuelles (SNV) des altérations du nombre de copies (CNV) de certains *enhancers*. Il existe des *super-enhancers* du gène *MYC* dont l'amplification se rencontre dans des cancers variés (adénocarcinomes du poumon, cancers de l'endomètre, leucémies aiguës myéloïdes, cancers de la prostate). Il arrive dans certains cas que le gène et son *enhancer* soient co-amplifiés dans du matériel extrachromosomique circulaire. Des réarrangements peuvent avoir une action pro-oncogénique pour certains promoteurs ou *enhancers* : il est bien connu que de tels éléments peuvent être transloqués du locus codant les chaînes lourdes d'immunoglobulines sur le chromosome 14 à celui codant l'oncogène *MYC* sur le chromosome 8, donnant naissance à un lymphome B.

Moins connus sont les événements concernant les isolateurs. Ces derniers ont pour rôle d'empêcher l'action

d'un *enhancer* sur une séquence codante ; des mutations ont été trouvées dans l'isolateur CTCF dans divers types de cancers, à différents niveaux du génome, en particulier près des gènes *TGFB1* et *FGFR1*, le premier étant un gène suppresseur de tumeurs putatif et le second un oncogène. Des pertes locales de séquences d'isolateurs ont également été observées dans les leucémies lymphoblastiques aiguës de type T, permettant ainsi à des *enhancers* d'activer la transcription de l'oncogène *TAL1*.

Des altérations multiples peuvent être rencontrées dans les régions en 3' non traduites (3'UTR). Récemment, on en a identifié à ce niveau, jouxtant le gène *CD274*, codant la protéine PDL1, cible bien connue pour l'immunothérapie : duplications, inversions, délétions entraînent la perte partielle de cette région, conduisant à une surexpression de la protéine et à une diminution du potentiel d'immunosurveillance des lymphocytes. Certaines altérations du *dark genome* sont difficiles à identifier ; on a récemment observé des mutations d'un petit ARN nucléaire (snRNA) impliqué dans le contrôle de l'épissage du gène *PTCH1* : il en résulte une inactivation de ce gène conduisant, comme ses mutations propres, au syndrome de Gorlin, qui associe médulloblastome et carcinomes basocellulaires cutanés. Ces mutations étaient restées inconnues en raison du fait que les gènes codant les snRNA sont situés dans des séquences répétitives de l'ADN.

Il est certain que l'exploration du génome non transcrit, ou transcrit mais non traduit, permettra de découvrir de nouveaux mécanismes d'oncogenèse et on peut se préparer à dresser des listes aussi fournies que celles répertoriant les mutations des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs... Une étude à peine plus ancienne que celle que je décris ici en recense déjà de nombreuses [2]. Toutefois, le lecteur restera sur sa faim s'il veut tout savoir sur le rôle oncogénique des principaux ARN non codants, micro-RNA et lncRNA : voici deux références complémentaires pour combler cette lacune [3, 4].

* Zhang X, Meyerson M. Illuminating the noncoding genome in cancer. *Nature Cancer* 2020 ; 1 : 864-72. Doi : 10.1038/s43018-020-00114-3

RÉFÉRENCES

1. Kleshnin A, Monet L, Plays M, Vayset H, Rougeulle C, Vagner S. Amid darkness, light will prevail - a report on the 2020 annual SFC Journée Louise Harel on Dark Genome and Cancer. *Bull Cancer* 2020, sous presse.
2. Rheinbay E, Nielsen MM, Abascal F, et al. Analyses of non-coding somatic drivers in 2,658 cancer whole genomes. *Nature* 2020 ; 578 : 102-11.
3. Barbato S, Solaini G, Fabbri M. MicroRNAs in oncogenesis and tumor suppression. *Int Rev Cell Mol Biol* 2017 ; 333 : 229-68.
4. Schmitt AM, Chang HY. Long noncoding RNAs in cancer pathways. *Cancer Cell* 2016 ; 29 : 452-63.

Jacques Robert

Associations fonctionnelles entre gènes de cancer*

Les tumeurs contiennent de multiples altérations génomiques qui contribuent, à des degrés divers, au phénotype cancéreux. *A priori*, cette multiplicité des altérations suggère qu'elles agissent de façon concertée. L'extrême hétérogénéité qui existe dans les génomes tumoraux montre que de nombreuses voies sont susceptibles de conduire à la survenue d'un cancer et à sa progression : la sélection de chaque altération dépend de l'organe et du type cellulaire où elle survient, du micro-environnement de la cellule, des autres altérations génomiques déjà présentes, du stade auquel est parvenue la tumeur au moment où elle survient, etc. À côté de la question primaire – à quel phénotype correspondent les altérations oncogéniques ? (autrement dit : quelle est la

fonction de ces altérations ?) – se pose la question de savoir comment interagissent les altérations multiples : sont-elles synergiques, additives, antagonistes ? L'avantage évolutif que confère une altération spécifique à une cellule cancéreuse peut varier en présence d'autres altérations. Les *patterns* d'exclusion mutuelle et de co-occurrence doivent être étudiés dans des grandes collections de tumeurs afin de minimiser l'influence des covariables ; ils peuvent apporter, en lien avec la connaissance du devenir des patients porteurs de ces tumeurs, des pistes nouvelles pour le traitement ciblé des cancers.

À partir de l'immense collection du *Cancer Genome Atlas* (TCGA), les auteurs ont ainsi recherché les

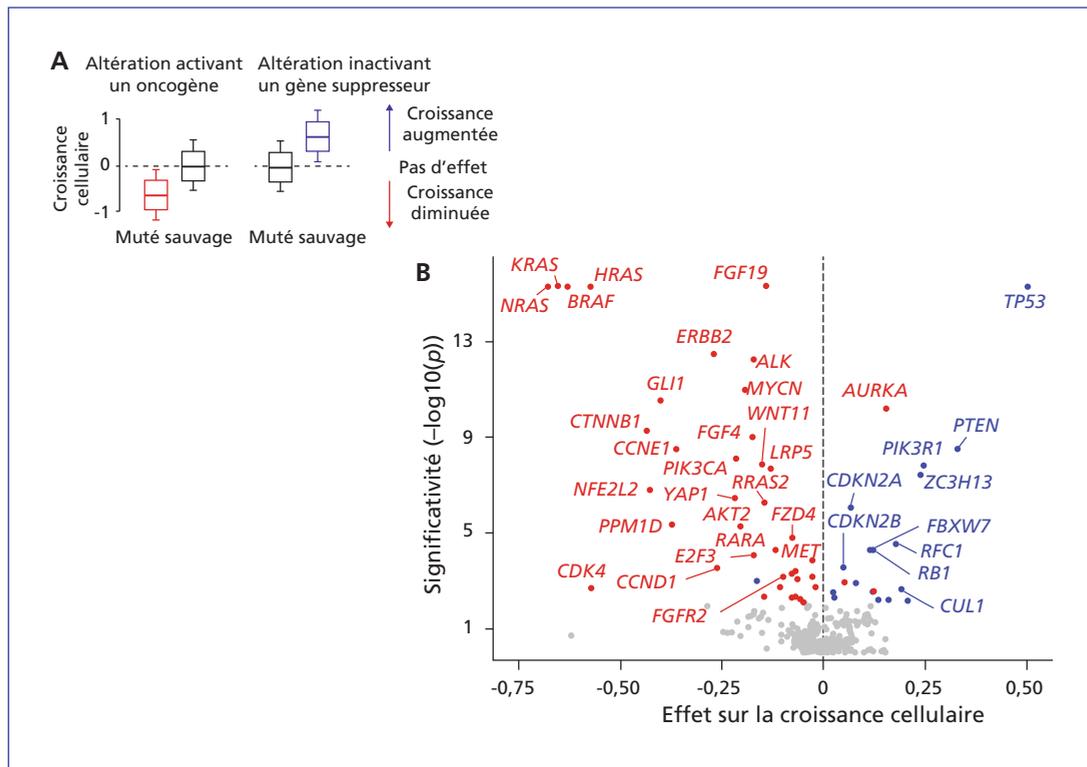


Figure 1. (A) Schéma montrant que le *knock-out* (réalisé par CRISPR) d'un oncogène muté (activé) altère l'aptitude à la croissance (*fitness*) mais n'a aucun effet lorsque l'oncogène n'est pas muté. À l'inverse, le *knock-out* d'un gène suppresseur de tumeurs muté (inactivé) n'a pas d'effet additionnel mais cette extinction augmente l'aptitude à la croissance lorsqu'il n'est pas muté. (B) Représentation en volcan (*volcano plot*) des effets de l'extinction d'oncogènes et de gènes suppresseurs sur l'aptitude à la croissance. Les oncogènes sont en rouge, les gènes suppresseurs de tumeurs en bleu.

En abscisses : aptitude à la croissance sur une échelle centrée sur 0 (les valeurs positives notent une augmentation de cette aptitude, les valeurs négatives une diminution). En ordonnées : valeur de *p* sur une échelle logarithmique inversée.

Les oncogènes les plus touchés quantitativement et significativement par le *knock-out* sont les gènes *RAS* et *BRAF* ; le gène suppresseur de tumeurs le plus touché est *TP53*.

Figure 1. (A) Schematic representation showing that the *knock-out* (using CRISPR technology) of a mutated (activated) oncogene decreases growth characteristics (cell fitness) but has no effect when the oncogene is not mutated (WT). Conversely, the *knock-out* of a mutated (inactivated) tumour suppressor gene has no additional effect, but increases fitness when this gene is not mutated. (B) Volcano plot of the effects of oncogene and tumour suppressor gene ablation on cell fitness. Oncogenes are in red and tumour suppressor genes in blue. X axis: zero-centred scale for cell fitness (positive values: increase in fitness; negative values: decrease in fitness). P values are based on a logarithmic inverted scale. The oncogenes most significantly affected by *knock-out*, quantitatively, are *RAS* and *BRAF* genes; the tumour suppressor gene most affected is *TP53*.

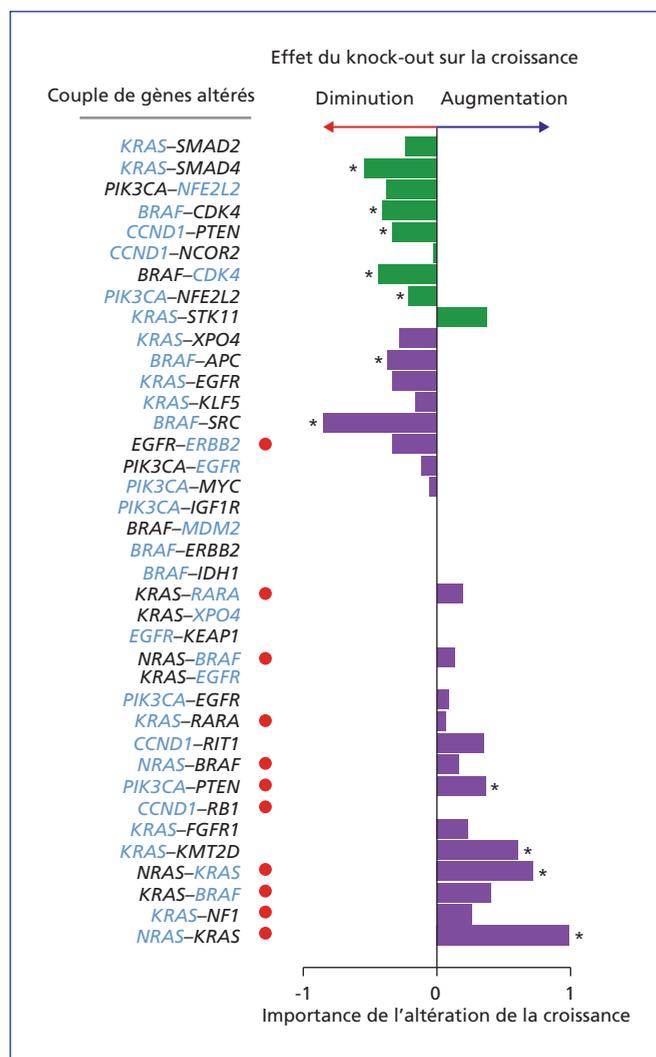


Figure 2. Effets de l'altération concomitante d'oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs sur l'aptitude à la croissance, par rapport à l'effet obtenu sur un seul gène. Le gène indiqué en bleu est celui que l'on a expérimentalement éteint (par CRISPR), celui indiqué en noir est celui qui est muté. Les exclusions mutuelles sont en violet, les co-occurrences en vert. Un astérisque signale les différences significatives, un point rouge les gènes appartenant à la même voie de signalisation. On peut voir par exemple que le *knock-out* de l'oncogène *KRAS* a un effet plus important sur la croissance lorsque le gène suppresseur *SMAD4* est muté que lorsqu'il ne l'est pas : ces deux gènes sont fréquemment mutés simultanément dans les cancers colorectaux ; ou que le *knock-out* de l'oncogène *BRAF* a moins d'effet lorsque l'oncogène *KRAS* est muté que lorsqu'il ne l'est pas : ces deux gènes appartiennent à la même voie de signalisation et leurs mutations sont, dans les tumeurs, en situation d'exclusion mutuelle.

Figure 2. Effects of concomitant alterations of oncogenes or tumour suppressor genes on cell fitness, compared to that of a single gene. Blue: experimentally switched-off gene (using CRISPR technology); black: mutated gene. Mutually excluded alterations are in purple, and concomitant alterations in green. An asterisk indicates significant differences, and a red dot signifies genes belonging to the same pathway. One can see, for instance, that the *KRAS* oncogene knock-out has a greater effect on cell growth when the tumour suppressor gene *SMAD4* is mutated than non-mutated (these two genes are frequently simultaneously mutated in colorectal cancers). Also, the *BRAF* oncogene knock-out has less effect when the *KRAS* oncogene is mutated than non-mutated (these two genes belong to the same signalling pathway and mutations are mutually exclusive in tumours).

altérations oncogéniques (mutations, variations du nombre de copies, fusions) dans un total de 9 083 tumeurs appartenant à 32 types de cancers distincts. Ils ont identifié 399 gènes porteurs de mutations récurrentes, 122 fusions géniques, 124 régions avec perte et 104

régions avec gain de matériel chromosomique, englobant ainsi 230 oncogènes et 279 gènes suppresseurs de tumeurs. Je ne détaillerai pas les algorithmes qui leur ont permis de sélectionner ainsi les « gènes de cancer » parmi 31 000 mutations *a priori* fonctionnelles et 60 000

a priori neutres... Pour valider cette sélection, ils ont interrogé plusieurs bases de données présentant le résultat du *knock-out* (par CRISPR) ou du *knock-down* (par shRNA) de ces gènes. Ainsi, l'extinction d'un oncogène muté diminue l'aptitude à la croissance des cellules (*cell fitness*) par rapport à l'extinction de l'oncogène sauvage, celle d'un gène suppresseur de tumeurs muté (inactivé) n'a pas d'effet additionnel mais augmente les paramètres de croissance si ce gène n'est pas muté (*figure 1A*). Les résultats fournis par une de ces bases de données (AVANA) sont présentés sur la *figure 1B* sous forme de *volcano plot* qui indique quels sont les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs qui jouent le rôle fonctionnel le plus important.

La partie la plus originale de l'article concerne les effets fonctionnels des altérations combinées, qu'il y ait exclusion mutuelle (deux gènes donnés ne sont jamais mutés simultanément) ou co-occurrence : les auteurs ont identifié 476 exclusions mutuelles et 376 co-occurrences... dont je ne donnerai bien sûr pas la liste, bien que je l'aie téléchargée pour mon usage personnel. Leurs effets fonctionnels vont généralement dans le sens d'une synergie : par exemple, les mutations simultanées des gènes *KRAS* et *SMAD4* sont fréquentes, et la mutation de ce dernier augmente l'effet du *knock-out* de *KRAS* sur la viabilité cellulaire. Toutefois, la double mutation des gènes *KRAS* et *STK11* (qui code la protéine LKB1) a une conséquence opposée, ce qui est à mettre en relation avec le fait que la survenue de mutations de *STK11* dans les adénocarcinomes du poumon ayant une mutation de *KRAS* s'accompagne d'une résistance à la chimiothérapie. Les exclusions mutuelles se rencontrent au niveau des gènes impliqués dans la même voie de prolifération : par

exemple, la mutation de *BRAF* ne donne aucun avantage sélectif supplémentaire lorsque *KRAS* est muté. La *figure 2* montre les effets fonctionnels d'une série d'altérations combinées des deux types (exclusion mutuelle et co-occurrence), selon que le *knock-out* du gène considéré entraîne une augmentation ou une diminution de la croissance cellulaire.

Ce qu'il faut sans doute retenir de cet article, c'est d'abord l'existence de trajectoires évolutives variées des cancers. Par exemple, dans le cas des cancers colorectaux, l'exclusion mutuelle des mutations des gènes *CTNNB1* et *APC* est courante, de même que l'exclusion mutuelle des mutations des gènes *KRAS* et *BRAF* : dans les deux cas, les deux gènes appartiennent à la même voie de signalisation et ces exclusions sont logiques dans une perspective évolutive. On retrouve dans de nombreux types de cancers cette variété de trajectoires, et les cancers du poumon offrent de tels exemples d'altérations combinées, communes ou distinctes dans les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes. En outre, cette étude met en évidence des différences dans la réponse thérapeutique des cancers : les lignées portant simultanément une mutation des gènes *PIK3CA* et *NFE2L2* sont plus sensibles aux inhibiteurs d'EGFR que celles portant seulement la mutation de *PIK3CA*. Cela nous encourage, dans le développement des thérapies ciblées, à prendre en compte non pas des mutations précises, mais des associations de mutations révélant des trajectoires distinctes.

* Mina M, Iyer A, Tavernari D, Raynaud F, Ciriello G. Discovering functional evolutionary dependencies in human cancers. *Nat Genet* 2020 ; 52 : 1198-207. Doi : 10.1038/s41588-020-0703-5

Jacques Robert

Mutations oncogéniques et organisation spatiale de la chromatine*

Les généticiens et les génomistes purs et durs ne jurent que par la séquence de l'ADN, clef de la séquence des protéines et par conséquent de leur activité. Les choses sont bien plus compliquées que cela. L'organisation spatiale du noyau est grandement ignorée des biologistes et, pourtant, elle joue un rôle majeur. Les régulations chromatiniques sont fondamentales pour l'expression des protéines et, comme nous le verrons dans cet article, pour l'acquisition même des mutations oncogéniques.

La conformation de la chromatine permet de distinguer les régions actives et les régions inactives ; ces dernières semblant exclues, au moins temporairement, des processus transcriptionnels. À un niveau plus fin, les chromosomes sont organisés en domaines topologiques distincts, les TAD (*Topologically Associating Domains*), les gènes appartenant au même TAD ayant une expression coordonnée répondant au même *pattern* de méthylation et d'acétylation des histones. Ces *patterns* sont associés

aux processus de réplication et de transcription. Les processus mutationnels somatiques à l'œuvre dans les cancers ont été peu étudiés en ce qui concerne leur survenue dans les TAD. L'article que j'analyse ici a pour objectif de rechercher les liens potentiels entre les mutations oncogéniques et l'organisation tridimensionnelle de la chromatine. Il repose sur l'analyse à haut débit de plus de 60 millions de mutations présentes dans 42 types de cancers.

Un premier travail a été réalisé en choisissant de ne retenir que deux catégories de chromatine : active et inactive, représentant respectivement 70 et 30 % du génome codant. C'est au niveau de leurs zones de jonction que la charge mutationnelle est maximale, alors qu'elle ne varie pas au niveau des jonctions entre TAD actifs ou entre TAD inactifs (*figure 1*). Cela ne semble pas dépendant du type de cancer étudié mais représente un phénomène très général. Il apparaît très vite que les

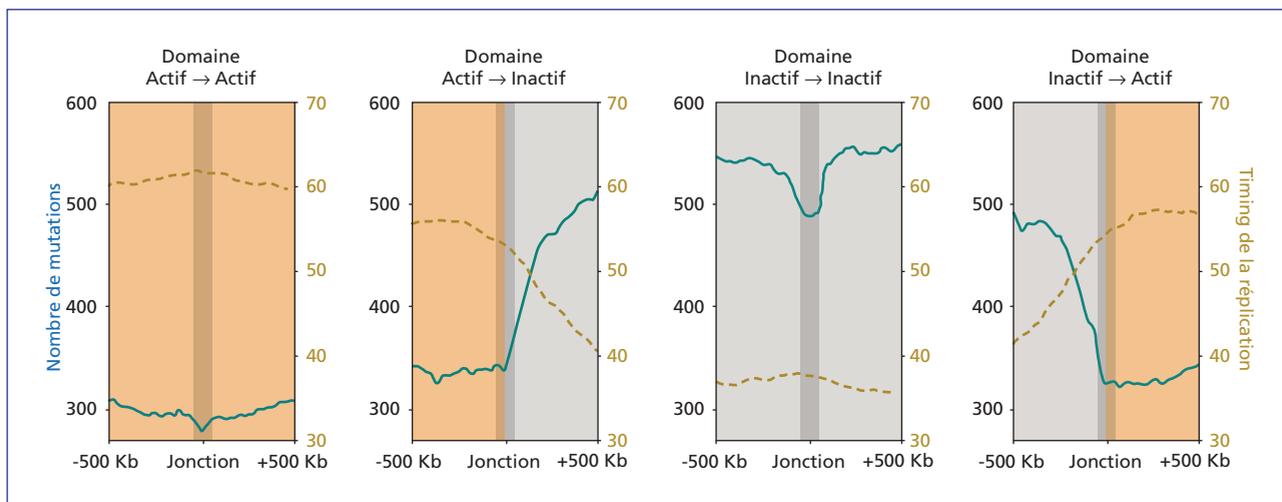


Figure 1. Nombre de mutations (courbes bleues) rencontrées dans les domaines topologiques actifs (beiges) et inactifs (gris) et à leurs jonctions ; et timing de l’initiation de la réplication (courbes brunes) dans ces mêmes domaines.

Figure 1. Number of mutations (blue curves) found within active (beige) or inactive (grey) topological associating domains and at junctional boundaries; and timing of initiation of replication (brown curves) within these domains.

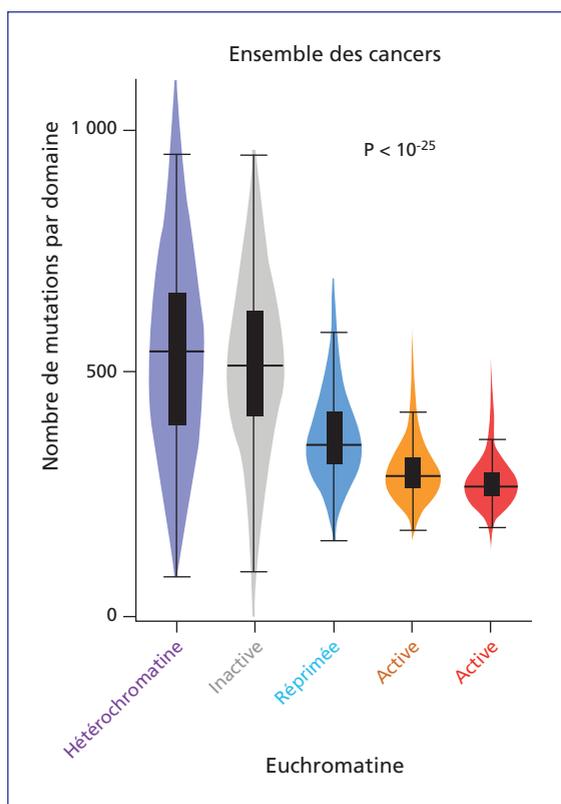


Figure 2. Nombre de mutations par domaine (normalisé sur la taille des domaines) dans l’hétérochromatine et divers états d’euchromatine (domaines non transcrits, réprimés et transcrits).

Figure 2. Number of mutations per domain (normalised according to domain size) in heterochromatin and diverse states of euchromatin (non-transcribed, repressed or transcribed domains).

domaines présentant une charge mutationnelle élevée sont les domaines « inactifs » (figure 2). Cette situation n’est pas spécifique des tissus cancéreux : toutes choses égales par ailleurs (c’est-à-dire avec une charge mutationnelle bien inférieure), on l’observe également dans les tissus sains. Cette différence du nombre de mutations entre hétérochromatine et euchromatine est bien liée à la structure chromatinienne et non au fait que les gènes soient ou non transcrits : les zones d’euchromatine où la transcription est réprimée ne sont pas plus sujettes aux mutations que les zones où la transcription est efficace (figure 2).

Un outil de confirmation de ces différences de charge mutationnelle est apporté par l’étude du chromosome X des femmes et des hommes. Un des chromosomes X est inactivé chez les femmes, alors que le chromosome X des hommes ne l’est bien sûr pas. De ce fait, la charge mutationnelle globale portée par le chromosome X est plus élevée chez les femmes, et les zones de jonction entre TAD sont moins riches en mutations (puisque le chromosome X inactivé, dépourvu d’euchromatine, ne comporte pas de telles jonctions) (figure 3A). Dans les leucémies lymphoïdes chroniques, on remarque que, chez les hommes, la charge mutationnelle portée par l’X est très inférieure à celle observée chez les femmes, même dans le cas de duplication du chromosome X (figure 3B).

L’étape suivante a été de comparer les signatures mutationnelles présentes dans les TAD actifs et inactifs de la chromatine. Les signatures liées aux agents induisant des cassures de l’ADN (SBS4 pour le tabac, SBS7 pour les UV, SBS17 pour d’autres dommages de l’ADN) se rencontrent de préférence dans les domaines inactifs, alors que les signatures associées à la perte de mécanismes

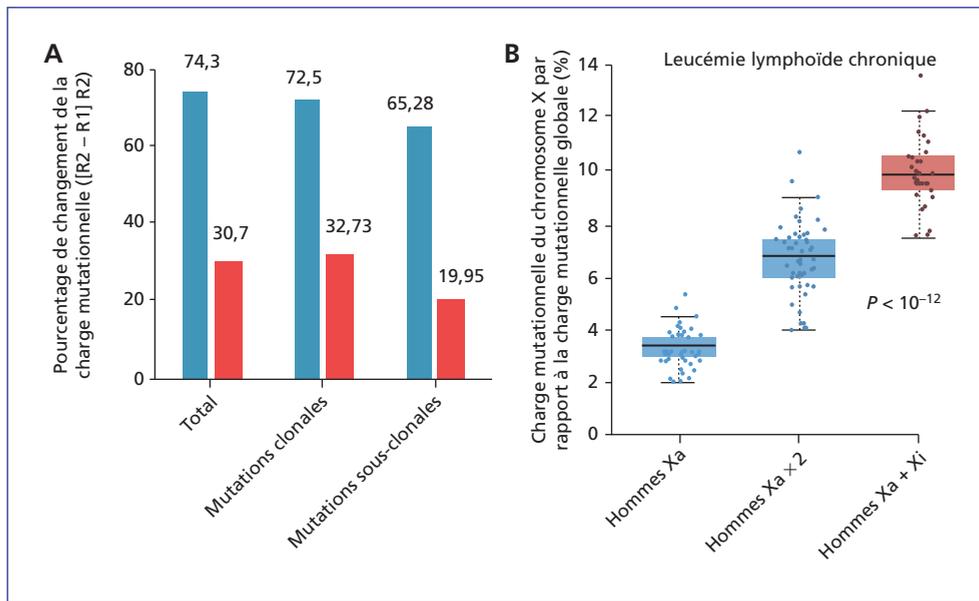


Figure 3. (A) Changement de la charge mutationnelle entre une région active de 500 kb (R1) et une région inactive adjacente de même taille (R2), chez les hommes (en bleu) et les femmes (en rouge). Ce changement est plus de deux fois plus faible chez les femmes que chez les hommes en raison du fait que le chromosome X inactif ne porte pas de TAD (*Topologically Associating Domains*), et cela est encore plus marqué pour les mutations sous-clonales. (B) Charge mutationnelle portée par le chromosome X par rapport à la charge mutationnelle totale chez les hommes et les femmes dans l'ADN tumoral de leucémies lymphoïdes chroniques. La charge mutationnelle est supérieure chez les femmes, même lorsque l'échantillon masculin porte deux chromosomes X.

Figure 3. (A) Change of mutational load between an active 500 kb region (R1) and an inactive adjacent 500 kb region (R2). This change is more than twofold higher in females than in males because the inactive chromosome X does not contain TADs; this is even more striking for subclonal mutations. (B) Ratio of the mutational load of chromosome X to total mutational load in tumour DNA of chronic lymphoid leukaemia. The mutational load is higher in females, even when the male sample bears two chromosomes X.

de réparation (SBS3 pour la recombinaison homologue, SBS30 et SBS36 pour le *base-excision repair*) sont rencontrées dans les domaines actifs de la chromatine. Cela est à mettre en rapport avec le fait que les mutations des gènes de réparation (recombinaison homologue, *mismatch repair*, *base-excision repair*) se rencontrent de préférence dans ces mêmes domaines actifs.

Une observation importante concerne les hépatocarcinomes, qui abritent classiquement deux signatures d'étiologie inconnue, SBS12 et SBS16. La première se rencontre dans les domaines inactifs, et la seconde dans les domaines actifs : cela permet de postuler que les processus mutationnels à l'œuvre sont différents et de fournir des pistes pour l'identification de leur étiologie. Enfin, l'étude des hypermutations rencontrées dans les tumeurs présentant le phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI) lié à des erreurs du *mismatch repair* révèle une distribution identique dans les TAD actifs et inactifs. Cela peut être attribué au fait, déjà connu, que, dans les

cancers MSI, le *mismatch repair* est altéré de façon prépondérante au niveau des TAD actifs.

L'ensemble de ces résultats montre bien l'importance de l'organisation structurale de la chromatine dans le noyau pour le maintien de l'intégrité du génome dans les tissus normaux. Ils suggèrent que la chromatine exerce, selon des mécanismes à élucider, une protection des gènes qui doivent être transcrits contre la survenue de mutations induites par les agents cancérigènes. Bien sûr, ce système de protection est débordé dans les cancers, où l'on rencontre des mutations dans les domaines actifs et inactifs, mais avec une distribution distincte qui rappelle cette fonction de protection.

* Akdemir KC, Le VT, Kim JM, et al. Somatic mutation distributions in cancer genomes vary with three-dimensional chromatin structure. *Nat Genet* 2020 ; 52 : 1178-88. Doi : 10.1038/s41588-020-0708-0

Jacques Robert

Cancer de la prostate

Études ARAMIS (darolutamide) [1], PROSPER (enzalutamide) [2] et SPARTAN (apalutamide) [3] : la survie globale des patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration est significativement augmentée par l'association d'une hormonothérapie de première génération et d'un anti-androgène de type darolutamide, enzalutamide ou apalutamide si le temps de doublement du PSA est inférieur à 10 mois

Ces trois essais de phase III, qui regroupent chacun environ 1 500 patients, ont permis de mettre en évidence un doublement de la période sans évolution métastatique détectable (40 mois contre 18 mois).

L'étude ARAMIS rapporte une médiane jusqu'à l'apparition de douleurs de 40,3 mois contre 25,4 avec placebo (figure 1).

L'étude PROSPER montre une médiane de survie globale de 67 mois contre 56,3 avec placebo et de 66,7 mois contre 19,1 avec placebo avant que soit nécessaire l'administration d'un autre traitement (figure 2).

L'étude SPARTAN montre une médiane de survie globale de 73,9 mois contre 59,9 avec placebo et une médiane de survie sans progression de 55,6 mois contre 41,2 avec placebo (figure 3). Par ailleurs, les patients de cette étude présentent un bon profil de tolérance (entre 8 et 9 % d'arrêt de traitement pour cause de toxicité). Les principaux effets secondaires observés sont des rashs cutanés et une asthénie.

L'enzalutamide et l'apalutamide disposent déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette

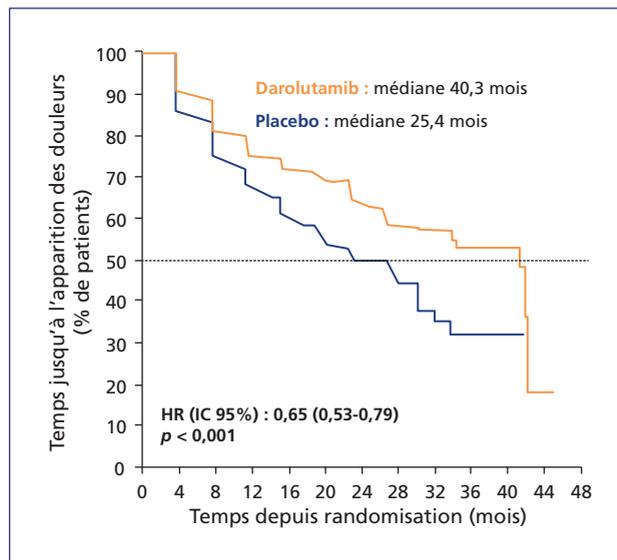


Figure 1. ARAMIS, temps à l'apparition des douleurs.
Figure 1. The ARAMIS trial: time to feeling pain.

indication mais attendent leur remboursement, ce qui n'est pas encore le cas pour le darolutamide.

La population cible de ces traitements pourrait néanmoins être plus restreinte dans les années à venir compte tenu du développement de techniques d'imagerie comme le TEP scanner (tomographie par émission de positons) au ⁶⁸Ga-PSMA permettant la détection plus précoce des sites métastatiques.

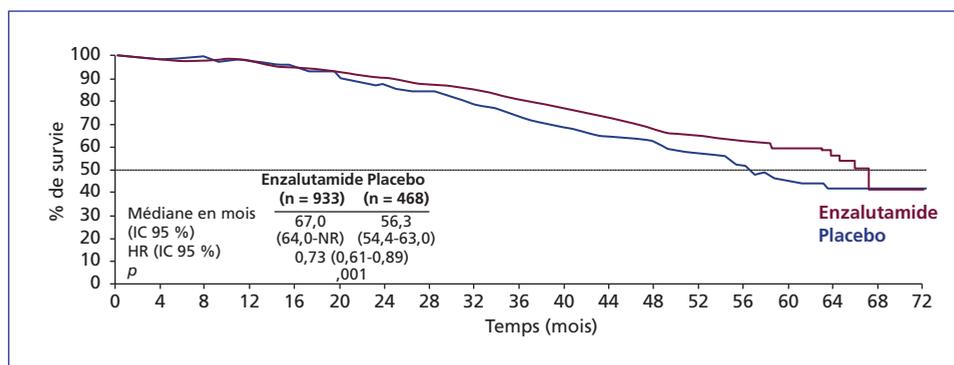


Figure 2. PROSPER, survie globale.
Figure 2. The PROSPER trial: overall survival.

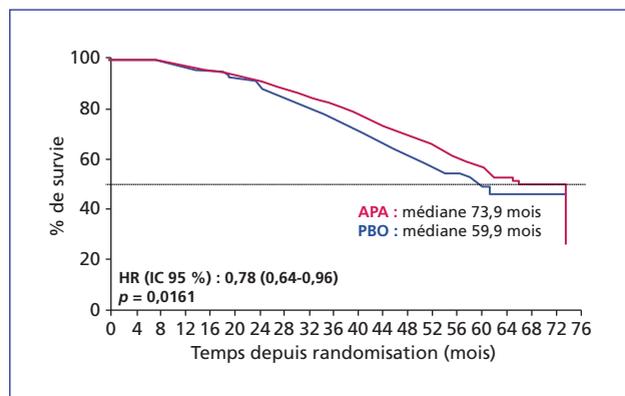


Figure 3. SPARTAN, survie globale.
Figure 3. The SPARTAN trial: overall survival.

Romain Levard

RÉFÉRENCES

1. Fizazi K, Shore ND, Tammela T, *et al.* Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (15 suppl) : 5514.
2. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, *et al.* Final overall survival (OS) from PROSPER : A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (15 suppl) : 5515.
3. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, *et al.* Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (15 suppl) : 5516.

Étude HERO [1] : le rélugolix, une nouvelle hormono-thérapie orale

Il s'agit d'une étude de phase III comparant un nouvel antagoniste de LH-RH, le rélugolix, à un agoniste de LH-RH, le leuprolide.

Le rélugolix se place comme une alternative au seul antagoniste de LH-RH utilisé pour le moment, le dégarelix. Il se distingue dans ses modalités d'administration par une prise unique quotidienne par voie orale. Cette alternative pourrait donc être intéressante compte tenu du caractère potentiellement douloureux des injections de dégarelix.

Il s'agissait d'une étude de non-infériorité. Le critère de jugement principal était l'obtention d'une

castration persistante à 48 semaines (taux de testostérone < 50 ng/dl).

Ainsi, le taux de castration à 48 semaines était de 96,7 % pour les patients sous rélugolix contre 89 % pour ceux sous leuprolide ; un résultat nettement en faveur du rélugolix qui permet d'envisager une supériorité de ce dernier par rapport au leuprolide (*figure 1*).

Autre élément intéressant apporté par cette étude : après l'arrêt du traitement, les patients sous rélugolix recouvraient rapidement un taux physiologique de testostérone (*figure 2*). En effet, on notait une concentration moyenne d'un peu plus de 280 ng/dl après seulement 90 jours d'arrêt. À ce même stade, en comparaison, les patients sous leuprolide continuaient d'avoir une testostéronémie oscillant autour du seuil de castration (soit 50 ng/dl).

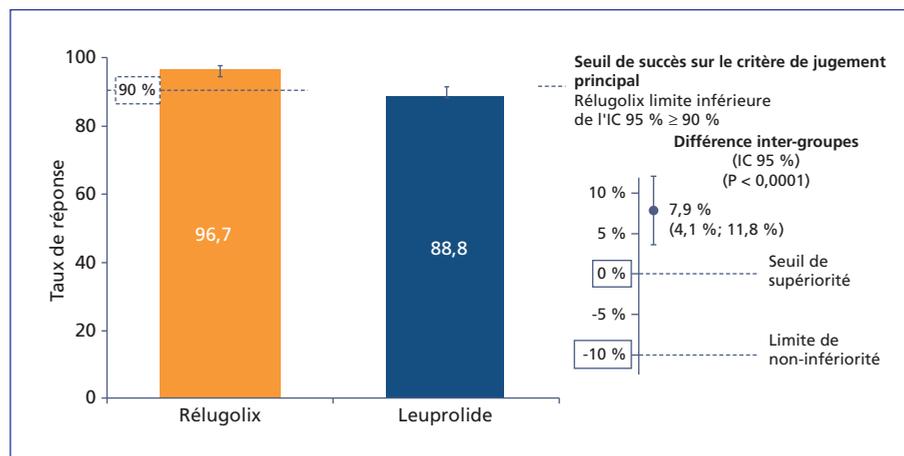


Figure 1. Castration à 48 semaines.
Figure 1. Castration at 48 hours.

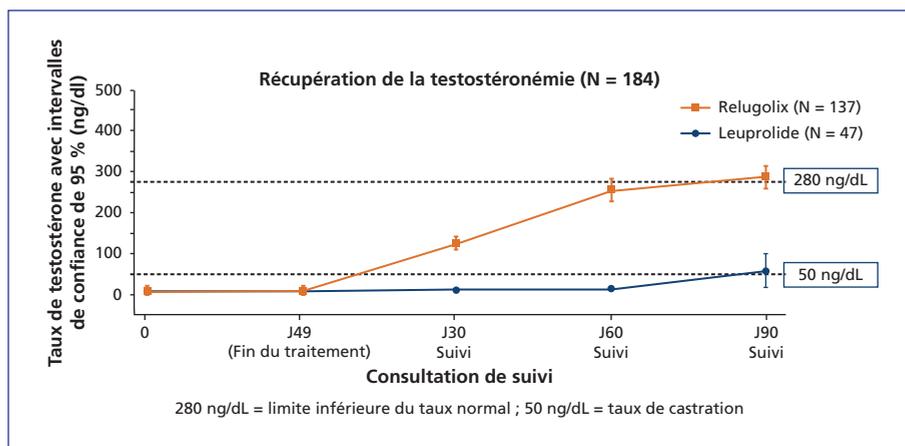


Figure 2. Récupération de la testostéronémie après arrêt du traitement.
Figure 2. Recovery of testosterone after cessation of treatment.

En ce qui concerne les effets secondaires potentiels, le risque de complications cardiovasculaires est bien connu de ce type de traitement. Dans le cas du rélugolix, ces derniers étaient diminués de moitié par rapport au leuprolide (3,9 % contre 7,1 %).

Cette molécule semble donc constituer une alternative sérieuse au dégarelix tant en termes d'efficacité que de confort d'utilisation et de profil de sécurité d'emploi.

RÉFÉRENCE

1. Shore ND, George DJ, Saad F, *et al.* HERO phase III trial : Results comparing relugolix, an oral GnRH receptor antagonist, versus leuprolide acetate for advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (15 suppl) : 5602.

Romain Levard

Tumeurs vésicales

Étude JAVELIN BLADDER 100 [1] : amélioration de la survie globale lors de l'utilisation d'une immunothérapie anti-PD-L1 (avélumab) en traitement d'entretien des cancers de la vessie avancés sans progression après chimiothérapie, par rapport à des soins standards

L'immunothérapie par inhibiteurs de *checkpoint* anti-PD-L1 ou anti-PD-1 bénéficie d'une indication dans cette pathologie mais uniquement en deuxième ligne. Or, les survies sans progression et globale sont généralement courtes lorsque la maladie a été contrôlée par une première ligne de chimiothérapie à base de sel de platine, et seule une très faible minorité de patients sous immunothérapie de deuxième ligne bénéficie d'une réponse prolongée.

Le standard actuel, après contrôle de la maladie par la chimiothérapie, consiste en une surveillance clinique jusqu'à progression. L'objectif de cet essai est donc d'évaluer l'efficacité d'une utilisation plus précoce de l'immunothérapie, en phase de maintenance faisant suite à la première ligne de chimiothérapie, sans attendre une éventuelle récidive.

Cet essai de phase III incluait 700 patients atteints d'un cancer urothélial avancé (non opérable ou métastatique),

sans progression après quatre à six cycles de chimiothérapie par gemcitabine et cisplatine ou carboplatine. Les patients ont été randomisés entre deux groupes : un recevant de l'avélumab en maintenance et un autre bénéficiant d'une surveillance standard (*figure 1*).

Le critère de jugement principal était la survie globale dans la population générale et dans la population PD-L1 positive. La durée médiane de suivi était de 19 mois. Les patients recevant l'avélumab avaient une médiane de survie globale de 21,4 mois, contre 14,3 mois pour les autres, avec un *hazard ratio* à 0,69. La survie sans progression était de 3,7 mois dans le groupe traité par avélumab contre 2 mois dans le groupe contrôle.

La moitié des patients présentait une expression tumorale de PD-L1. Chez ces derniers, la médiane de survie globale n'était pas encore atteinte dans le groupe avélumab (*figure 2*). À noter que dans le bras contrôle de ce sous-groupe, cette dernière était également améliorée puisqu'elle atteignait 17,1 mois, mais avec un *hazard ratio* encore plus favorable à l'avélumab (0,56). La survie sans progression de cette population était de 5,7 mois dans le groupe traité par avélumab contre 2,1 mois pour le groupe surveillé (*figure 3*).

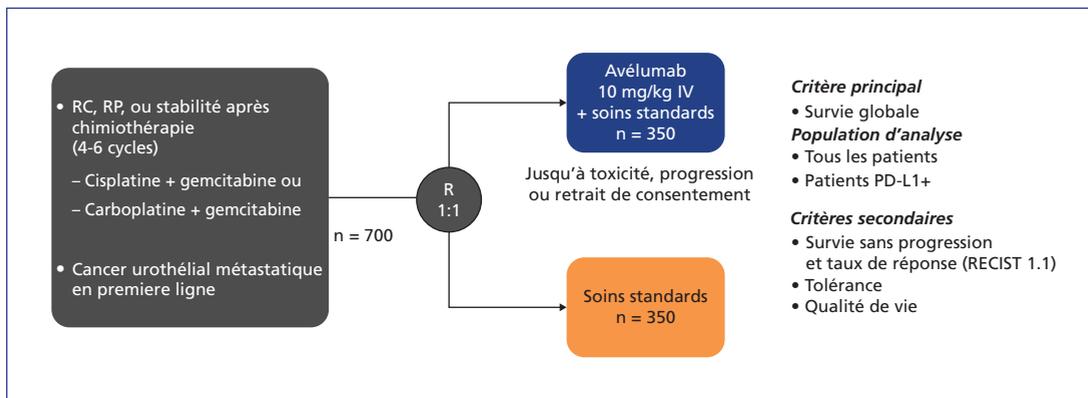


Figure 1. Schéma de l'étude.
Figure 1. Flowchart of the study.

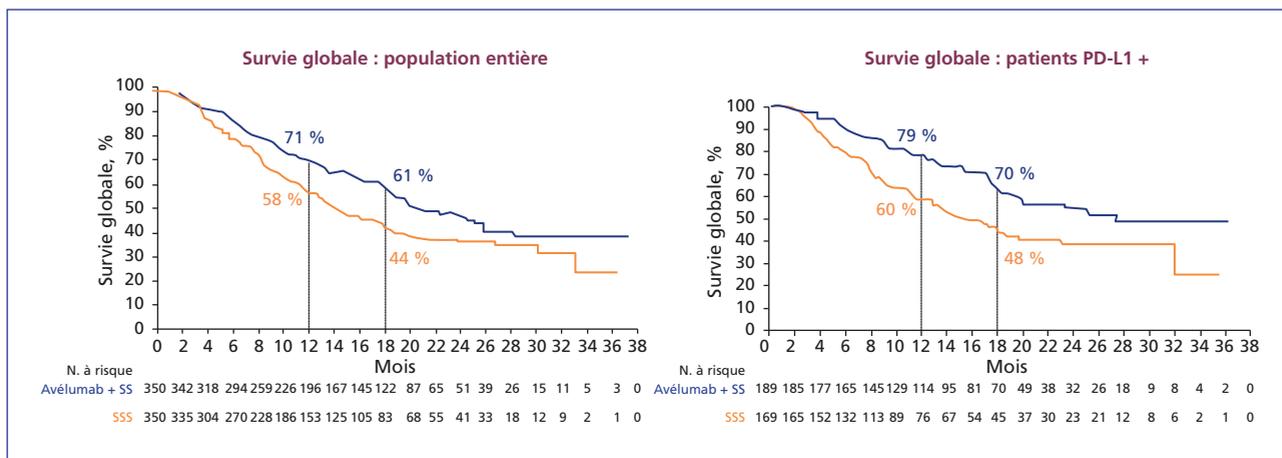


Figure 2. Survie globale pour la population générale de l'étude et pour les patients PL-L1+.
Figure 2. Overall survival of the study population and PL-L1+ patients.

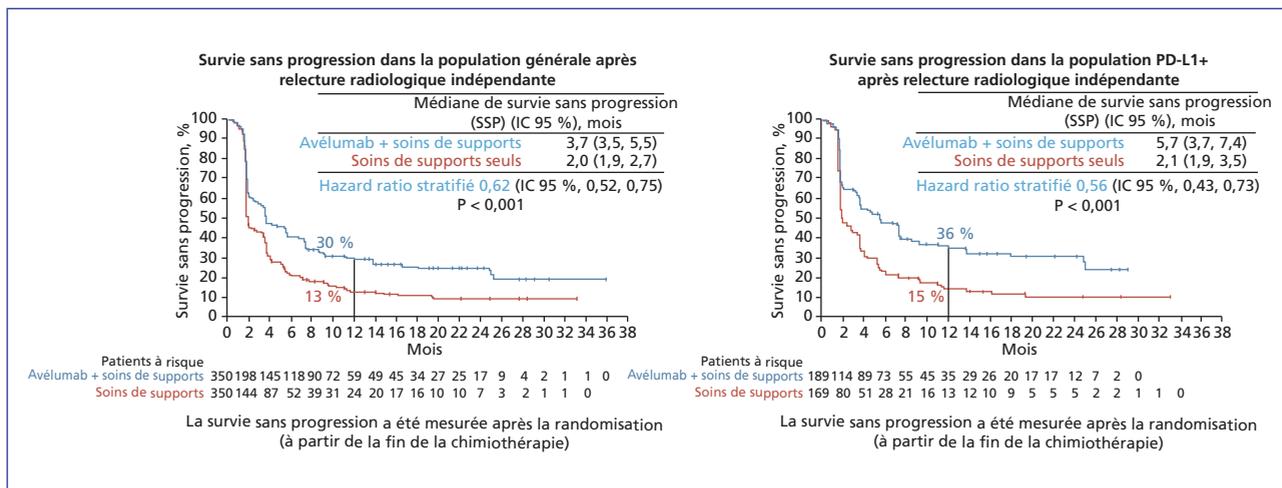


Figure 3. Survie sans progression pour la population générale de l'étude et pour les patients PL-L1+.
Figure 3. Survival without progression for the study population and PL-L1+ patients.

L'analyse en sous-groupes montrait que, globalement, l'ensemble des malades semblait bénéficier de cette immunothérapie de maintenance.

Concernant la tolérance à l'avelumab, le profil d'effets secondaires rapportés était sensiblement similaire à ceux déjà observés par ailleurs. Des effets indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportés chez 47,4 % des patients sous avelumab, contre 25,2 % dans le groupe contrôle.

Les principales complications étaient des infections urinaires (4,4 % contre 2,6 %), l'anémie (3,8 % contre 2,9 %), l'hématurie (1,7 % contre 1,4 %) et l'asthénie (1,7 % contre 0,6 %).

Cette étude devrait donc changer, à terme, la prise en charge de première ligne des cancers de la vessie avancés.

RÉFÉRENCE

1. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC) : JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (18 suppl) : LBA1.

Romain Levard

Étude IMvigor010 [1] : après chirurgie, l'atézolizumab n'améliore pas le pronostic

Dans le carcinome urothélial de la vessie localisé, la prise en charge standard actuelle repose sur la chirurgie qui peut être précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante si besoin, ou adjuvante si les patients sont éligibles à du cisplatine. S'ils ne le sont pas, le traitement repose alors exclusivement sur la chirurgie.

Cette étude de phase III a évalué un anti PD-L1, l'atézolizumab, en traitement adjuvant des patients non éligibles à une chimiothérapie adjuvante par cisplatine. Les patients ayant reçu un traitement néoadjuvant pouvaient être inclus à condition qu'ils aient une maladie résiduelle infiltrante, c'est-à-dire au moins pT2 sur la pièce opératoire. Les patients étaient randomisés entre un bras atézolizumab et un autre basé sur une surveillance (figure 1).

Le critère de jugement principal était la survie sans progression et la survie globale. La tolérance et les biomarqueurs étaient des critères de jugement secondaires. Le nombre de patients inclus était de 809. Une stratification des malades a été réalisée en fonction du nombre de ganglions prélevés (< 10 ou ≥ 10), de la réalisation ou non d'une chimiothérapie néoadjuvante, du statut ganglionnaire, du statut PD-L1 et du stade tumoral (pT2 contre pT3 et pT4).

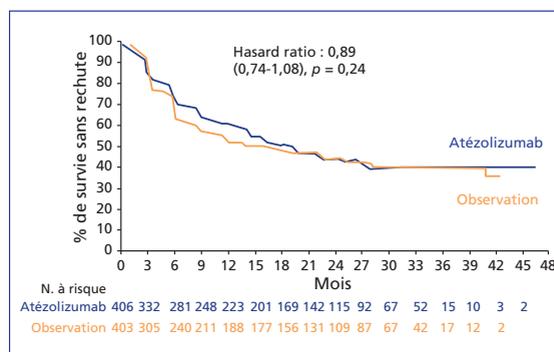


Figure 2. Survie sans progression.
Figure 2. Survival without progression.

Malheureusement, cette étude se révèle être négative sur son critère de jugement principal, la survie sans progression, puisqu'aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les deux bras (hazard ratio à 0,89) (figure 2). Il en va de même pour l'analyse en survie globale (hazard ratio à 0,85) (figure 3).

Deux autres études incluant des molécules anti-PD-1 restent en cours, à savoir l'étude AMBASSADOR (pembrolizumab) et l'étude CheckMate 274 (nivolumab). Il sera intéressant de savoir si leurs résultats confirment ceux de cette étude ou non.

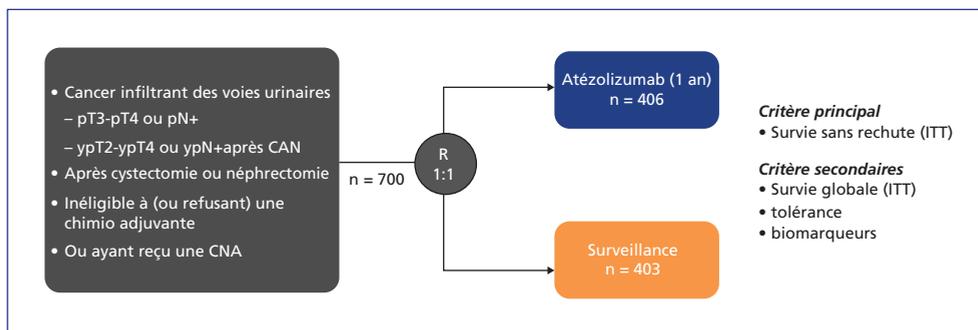


Figure 1. Schéma de l'étude.
Figure 1. Flowchart of the study.

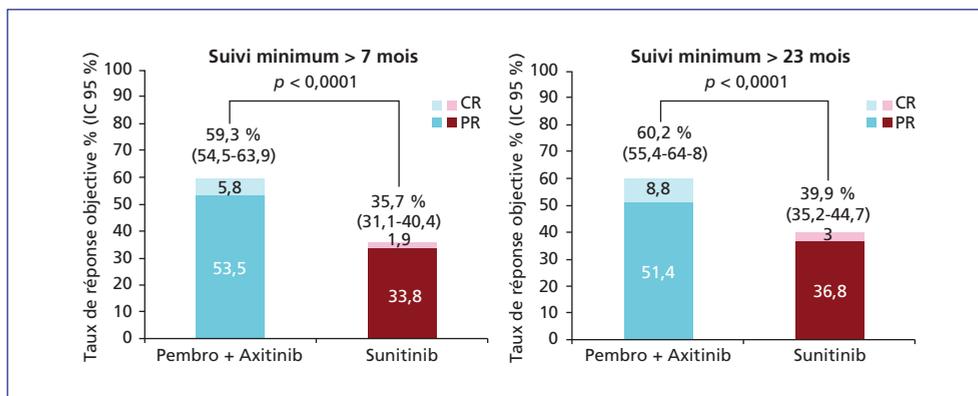


Figure 3. Taux de réponse objective en intention de traiter.
Figure 3. Objective response rate for intention-to-treat.

Ce taux grimpe même à 11 % pour les patients à risque favorable et est évalué à 8 % pour ceux à risque intermédiaire ou mauvais. À noter, tout de même, que la population à risque intermédiaire était surreprésentée dans cette étude.

Le profil de tolérance reste quant à lui le même depuis la publication initiale.

Ces résultats semblent donc rejoindre les taux de réponse de la CheckMate 214 [2] qui évaluait l'association nivolumab + ipilimumab par rapport au sunitinib, même s'il n'est pas possible de comparer les résultats de ces deux études.

Ces deux traitements ont donc vocation à devenir les nouveaux standards de traitement en première ligne des cancers du rein avancés.

RÉFÉRENCES

1. Plimack ER, Rini BI, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC) : Updated analysis of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (15 suppl) : 5001.
2. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018 ; 378(14) : 1277-90.

Romain Levard

Tumeurs testiculaires

Actualisation de l'essai clinique AH 01/94 : l'analyse à 13 ans de suivi confirme la supériorité de la chimiothérapie adjuvante par rapport au curage ganglionnaire [1]

Il s'agit d'un essai de cohorte de phase III publié initialement en 2008 dans le *Journal of Clinical Oncology* [2] comparant la chimiothérapie adjuvante (un cycle de BEP [bléomycine, étoposide, cisplatine]) et le curage ganglionnaire rétropéritonéal chez les patients porteurs de tumeurs testiculaires germinales non séminomateuses de stade 1.

Cette étude fait l'objet d'une actualisation de ses résultats 13 ans après sa présentation initiale, avec pour objectifs d'évaluer les toxicités tardives et les rechutes consécutives à ces traitements. Cet essai comportait 382 participants répartis entre un bras traité par un cycle de BEP en adjuvant et un autre traité par curage ganglionnaire rétropéritonéal.

Les résultats à 20 ans confirment la meilleure survie sans progression des patients traités par chimiothérapie

adjuvante. Par contre, aucune différence significative n'a été mise en évidence en termes de survie globale (figure 1).

Concernant le devenir des patients ayant participé à cet essai, on ne constate qu'une seule rechute supplémentaire dans chaque groupe depuis la publication initiale. Pour mémoire, lors de la parution de 2008, l'étude comptait 15 rechutes après curage et deux après chimiothérapie. Des résultats qui sont donc très favorables à cette deuxième option. Il n'y a par contre pas de différence significative entre les deux groupes concernant les décès directement imputables à la maladie, le risque de tumeur testiculaire controlatérale ou de second cancer.

Afin d'évaluer les toxicités tardives des traitements reçus, il a par ailleurs été demandé aux participants de remplir un questionnaire. Ainsi, seule l'éjaculation rétrograde était significativement plus fréquente dans le groupe « curage » (24 %) que dans le groupe « chimiothérapie » (9 %). À noter que seulement un tiers des patients initialement inclus a répondu à ce questionnaire.

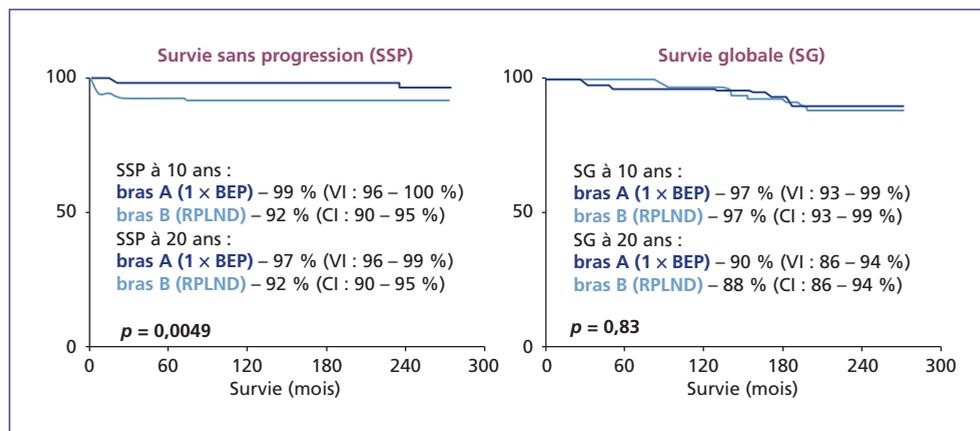


Figure 1. Survie sans progression et survie globale.
Figure 1. Survival without progression and overall survival.

On conviendra tout de même que l'utilisation d'un questionnaire d'auto-évaluation pour évaluer la toxicité reste méthodologiquement très discutable.

En conclusion, cette actualisation à 13 ans confirme la supériorité d'un cycle de BEP en adjuvant par rapport au curage ganglionnaire rétropéritonéal tant en termes de rechutes que de toxicités tardives.

RÉFÉRENCES

1. Hiester A, Fingerhut A, Niegisch G, *et al.* Late toxicities and recurrences in patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor after one cycle of adjuvant BEP versus primary

retroperitoneal lymph node dissection : A 13-years follow-up analysis of a phase III trial cohort. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (15 suppl) : 5512.

2. Peter A, Siener R, Krege S, *et al.* Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors : AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (18) : 2966-72.

Romain Levard

Brèves de l'ASCO GU 2020

Cancer de la prostate

Le docétaxel améliore la survie des patients porteurs d'un cancer de la prostate métastatique à forte masse tumorale. Le profil moléculaire « luminal B » serait un biomarqueur prédictif de réponse au docétaxel [1]

À l'instar du cancer du sein, les recherches sur les cellules souches tumorales dans le cancer de la prostate ont conduit à l'identification de populations

tumorales de type basal, luminal A et luminal B, caractérisées par des profils d'activation moléculaires distincts. En utilisant le test PAM50 pour caractériser des cancers localisés, des auteurs avaient déjà rapporté que les tumeurs de type luminal B rechutaient plus fréquemment et avaient une survie globale plus mauvaise que celle des patients ayant une tumeur de type luminal A ou basal [2]. Ce profil moléculaire a également été corrélé à la réponse aux sels de platine et aux taxanes [3].

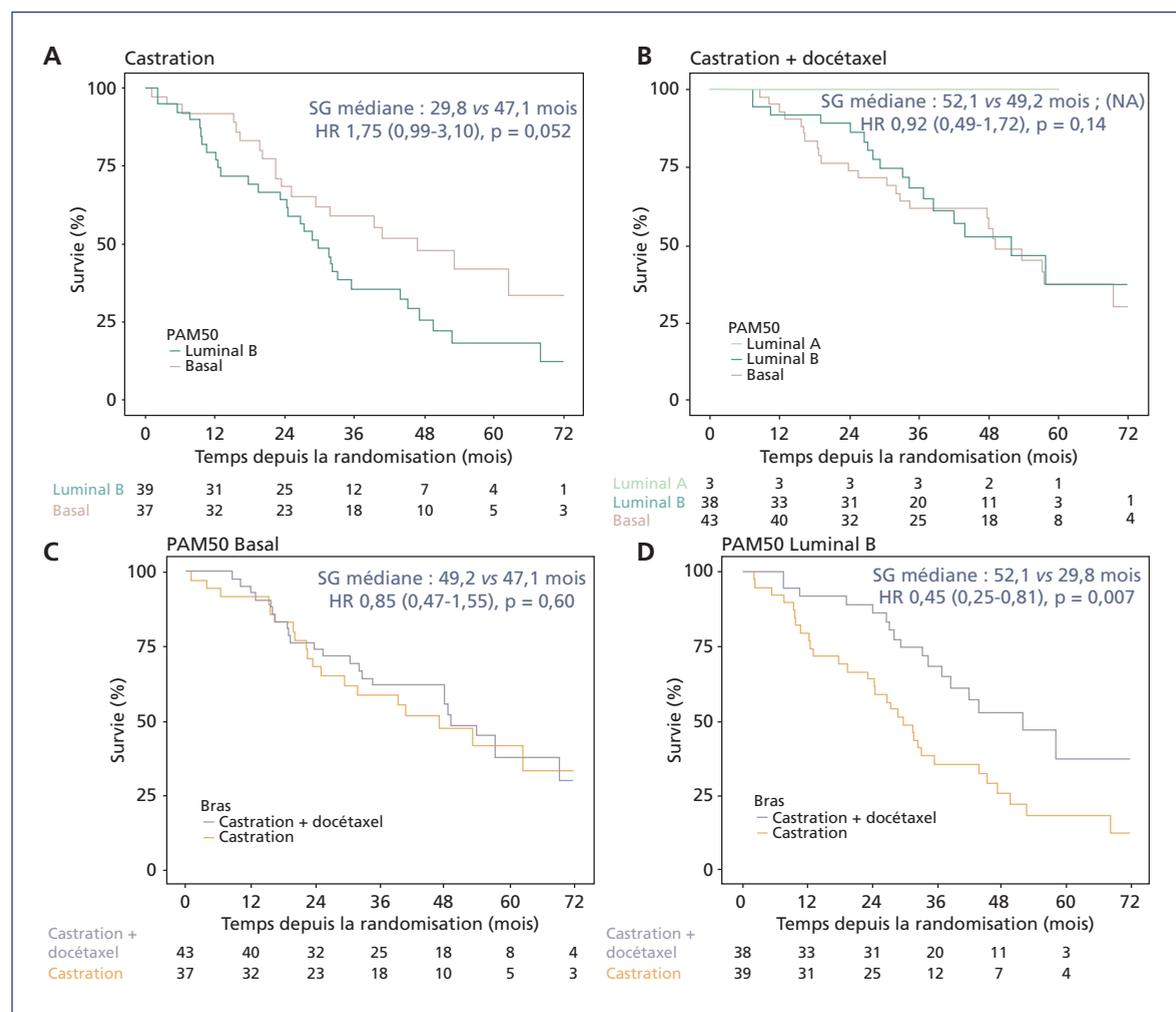


Figure 1. Survie globale des patients de l'essai CHARTED éligibles à l'analyse en biologie moléculaire avec le test PAM50 (Décipher®). Les formes lumbales B ont un plus mauvais pronostic que les formes basales dans le bras castration seule (A). Les formes basales et lumbales B ont la même survie globale sous docétaxel (B). La survie globale des formes basales ne bénéficie pas de l'apport du docétaxel (C), contrairement aux formes lumbales B (D).

Figure 1. Overall survival of patients in the CHARTED trial eligible for molecular biological testing with the PAM50 (Decipher®) test. The luminal B forms are associated with a worse prognosis than basal forms in the castration arm alone (A). The basal and luminal B forms show the same overall survival with docetaxel (B). Docetaxel does not enhance the overall survival of basal forms (C), in contrast to luminal B forms (D).

Trois essais randomisés (GETUG-AFU 15, CHAARTED et STAMPEDE sous-groupe M1) ont testé l'apport du docétaxel chez les patients porteurs d'un cancer de la prostate métastatique, traités par castration. L'essai CHAARTED a notamment montré le bénéfice du docétaxel chez les patients porteurs d'une forte masse tumorale, définie par la présence de métastases viscérales, de métastases osseuses extra-axiales ou d'un nombre de métastases axiales supérieur à quatre [4]. Les auteurs ont étudié le profil moléculaire PAM50 chez 84 patients de cette cohorte [1]. Le profil moléculaire était basal dans 52,1 % des cas, luminal B dans 46,1 % et luminal A dans seulement 1,8 %. Cette distribution était radicalement différente de celle observée avec le même test dans 18 806 pièces de prostatectomie (32,2 % basal, 32,7 % luminal B, 34,1 % luminal A) et témoignait d'un enrichissement de formes basales et luminales B au stade métastatique. Chez les patients traités par castration seule, le type luminal B conférait un risque non significatif d'une plus mauvaise survie globale par rapport au type basal (*figures 1A et B*). Les formes basales avaient une survie identique, quel que soit le traitement administré et ne bénéficiaient pas de l'apport du docétaxel. À l'opposé, les formes luminales B, de plus mauvais pronostic,

bénéficiaient de l'apport du docétaxel avec une amélioration significative de la survie globale (*figures 1C et D*). Les résultats de cette analyse *post-hoc*, réalisée sur un petit échantillon de patients de l'essai CHAARTED, doivent être confirmés prospectivement, pour valider la valeur prédictive de la réponse au docétaxel des tests moléculaires.

RÉFÉRENCES

1. Hamid AA, Wang XV, Chen Y-H, et al. Luminal B subtype as a predictive biomarker of docetaxel benefit for newly diagnosed metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC) : A correlative study of E3805 CHAARTED. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (6 suppl) : abstract 162.
2. Zhao SG, Chang SL, Erho N, et al. Associations of luminal and basal subtyping of prostate cancer with prognosis and response to androgen deprivation therapy. *JAMA Oncol* 2017 ; 3 (12) : 1663-72.
3. Den R, Lehrer J, Takhar M, et al. Drug response variability between luminal and basal prostate cancer tumors. *Cancer Res* 2018 ; 78 (16 suppl) : abstract B069.
4. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 373 (8) : 737-46.

Romain Levard

Étude CARD : le cabazitaxel améliore la survie globale des patients porteurs d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, progressant après docétaxel et moins de 12 mois après une première ligne d'hormonothérapie de nouvelle génération [1]

Deux taxanes (le docétaxel et le cabazitaxel) et deux hormonothérapies de nouvelle génération (HNG) (l'acétate d'abiratéronne et l'enzalutamide) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm). On manquait de données solides concernant la stratégie à adopter lors de la progression après un de ces traitements. L'étude

CARD comble en partie cette lacune. Un total de 255 patients traités pour CPRCm par docétaxel et ayant progressé depuis moins de 12 mois sous une HNG, que l'HNG ait été donnée avant ou après docétaxel, a été inclus et randomisé en ouvert, entre novembre 2015 et novembre 2018, pour recevoir, lors de la progression, du cabazitaxel ou l'HNG alternative (celle non reçue préalablement) (*figure 1*). La randomisation était stratifiée sur l'état général (ECOG 0/1 contre 2), le délai avant progression sous la première HNG (0 à 6 mois contre 6 à 12 mois), et la ligne du docétaxel (première ou seconde). Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression radiologique. Les critères secondaires étaient la survie globale, la survie sans progression, le taux de réponse biochimique et la réponse objective. La réponse à

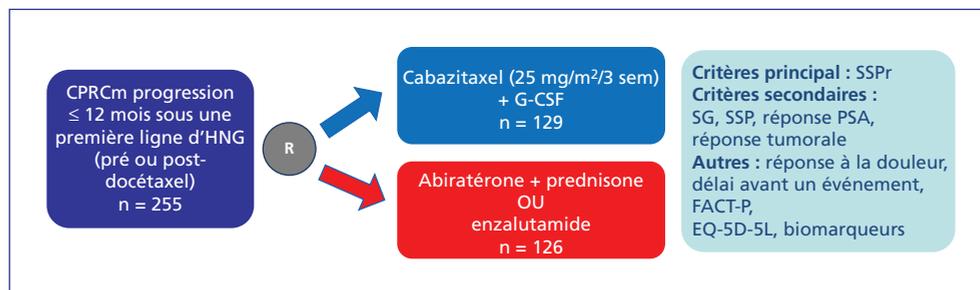


Figure 1. Schéma de l'étude.
Figure 1. Flowchart of the study.

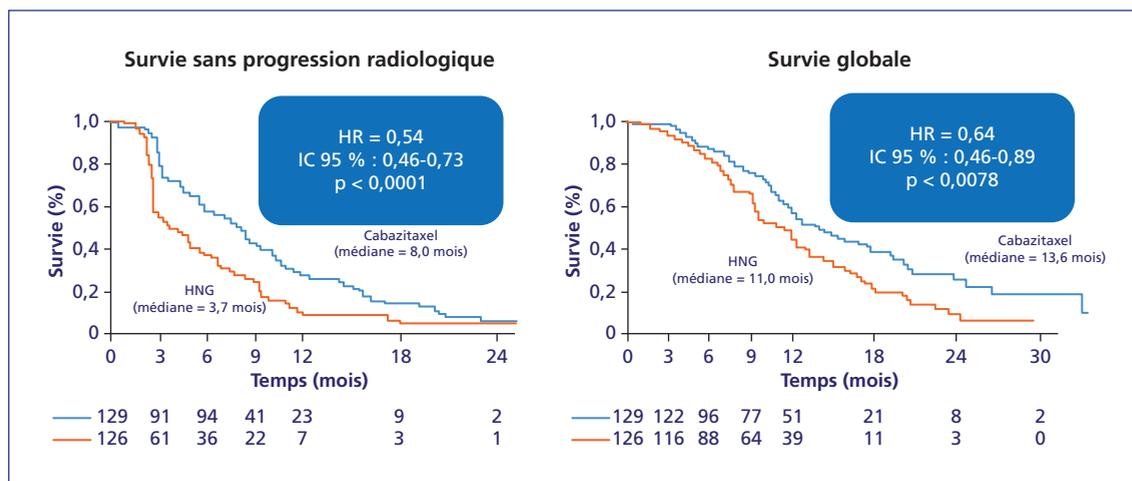


Figure 2. Survie sans progression et survie globale.
Figure 2. Survival without progression and overall survival.

la douleur, le délai avant un événement osseux, la tolérance et la qualité de vie ont également été étudiés.

Avec un suivi médian de 9,2 mois, le cabazitaxel améliorait la survie sans progression radiologique (médianes 8,0 contre 3,7 mois, HR = 0,54 ; IC 95 % : 0,46-0,73 ; p < 0,0001) et la survie globale (13,6 contre 11,0 mois, HR = 0,64 ; IC 95 % : 0,46-0,89 ; p = 0,0078) par rapport à l’HNG alternative (figure 2). Le contrôle de la douleur (45 % contre 19,3 %, p < 10⁻⁴) était également en faveur du cabazitaxel. Ces données sont en faveur de l’utilisation du cabazitaxel de préférence à une HNG alternative, chez les patients porteurs de CPRcm progressant après

docétaxel et sous une première HNG dans un délai inférieur à 12 mois.

RÉFÉRENCE

1. Fizazi K, Kramer K, Eymard J-C, *et al.* Pain response and health-related quality of life (HRQL) analysis in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) receiving cabazitaxel (CBZ) versus abiraterone or enzalutamide in the CARD study. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (6 suppl) : abstract 16.

Romain Levard

Étude TITAN [1] : une intensification précoce par apalutamide chez les patients métastatiques sensibles à la castration améliore la survie sans progression sous second traitement (SSP2) contre placebo

TITAN est une étude de phase III randomisée en double aveugle comprenant 1052 patients. Elle évaluait l’efficacité de l’apalutamide chez les patients métastatiques sensibles à la castration.

Les résultats de cette étude ont déjà été présentés l’année dernière au congrès de l’*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et montraient une amélioration significative en termes de survie sans progression radiologique et de survie globale chez les patients recevant ce traitement. En effet, il a été montré que ce dernier réduisait significativement le risque de décès de 33 % et le risque de progression radiologique de 52 % [2]. Néanmoins, un tiers des patients ont progressé dans les deux ans. L’objectif du travail présenté cette année était

de déterminer l’impact de l’apalutamide sur la ligne de traitement suivant. Ainsi, parmi les patients randomisés dans le groupe apalutamide (n = 87), 24 ont reçu en deuxième ligne (27,6 %) une hormonothérapie de type abiraterone et prednisone ou enzalutamide, et 30 autres (34,5 %) ont reçu du docétaxel ou du cabazitaxel (figures 1 et 2).

Indépendamment de la nature des traitements de seconde ligne reçue, on notait une réduction significative du risque de seconde progression ou de décès (SSP2) de 34 % pour les patients ayant reçu initialement de l’apalutamide (figure 3). Le *hazard ratio* des patients traités par hormonothérapie était de 0,68 contre 0,67 pour ceux traités par taxanes (figure 4). La durée médiane de traitement n’était pas encore atteinte.

Les auteurs évoquent un effet bénéfique prolongé de l’apalutamide sur la ligne de traitement suivant. Compte tenu d’un faible nombre d’événements survenus, ces données restent à confirmer.

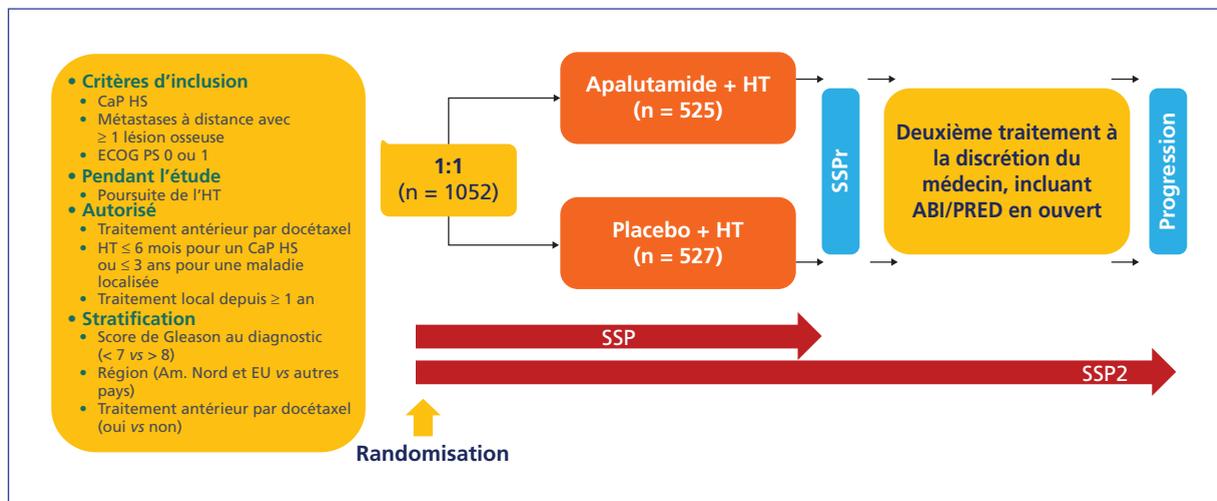


Figure 1. Schéma de l'étude.
Figure 1. Flowchart of the study.

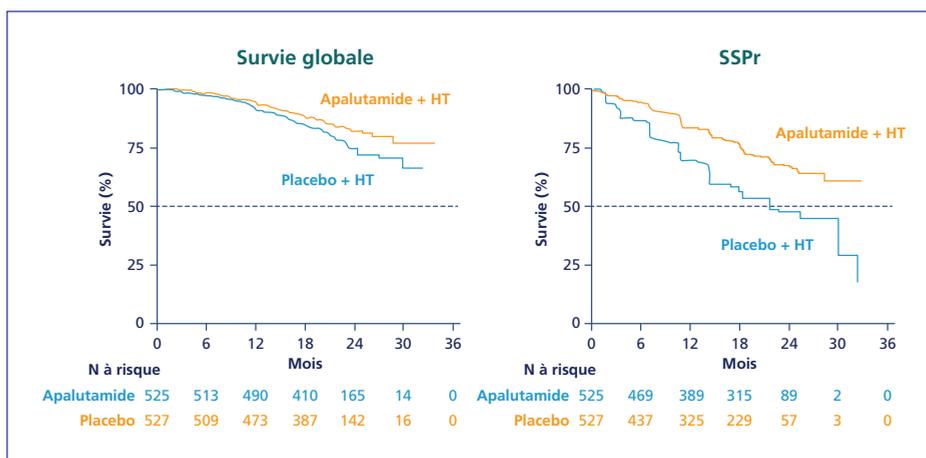


Figure 2. Survie globale et survie sans progression radiologique (SSPr) sous apalutamide.
Figure 2. Overall survival and survival without radiological progression under apalutamide.

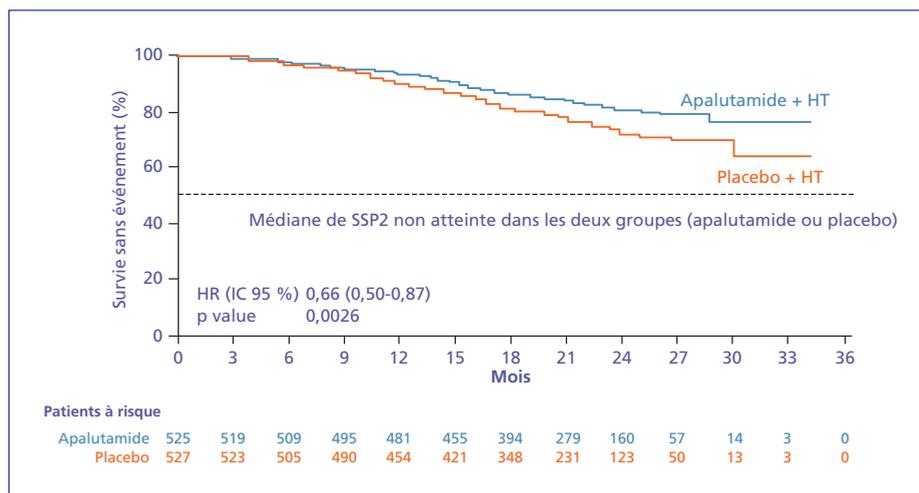


Figure 3. Survie sans progression sous un second traitement (SSP2), indépendamment des seconds traitements reçus.
Figure 3. Second progression-free survival (PFS2) independent of second received treatment.

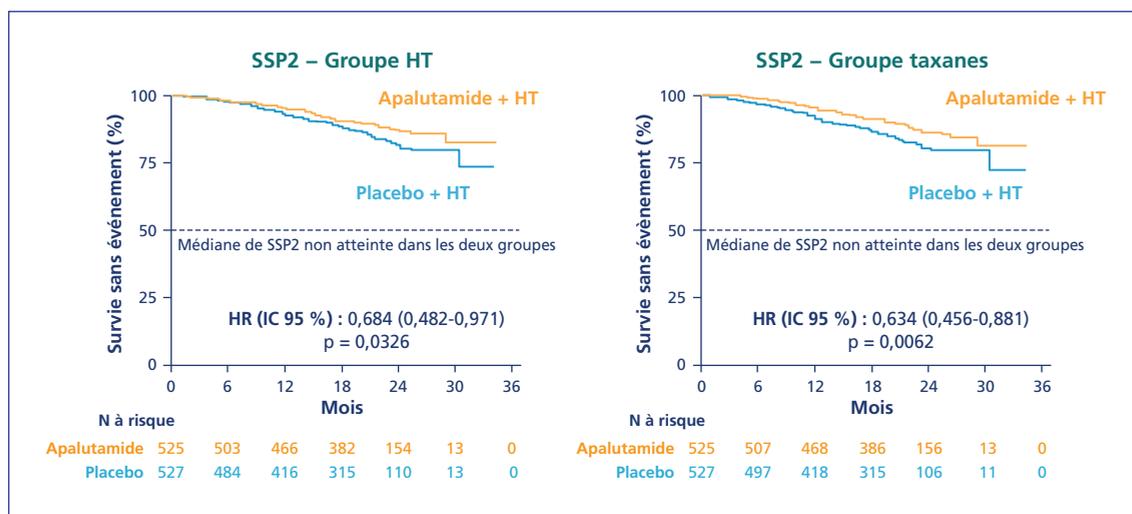


Figure 4. Survie sans progression sous un second traitement (SSP2), selon les seconds traitements reçus : hormonothérapie ou taxanes.

Figure 4. Second progression-free survival (PFS2) according to second received treatment: hormone therapy or taxanes.

RÉFÉRENCES

1. Agarwal N, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Time to second progression (PFS2) in patients (pts) from TITAN with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) by first subsequent therapy (hormonal vs. taxane). *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (6 suppl) : 82.

2. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Eng J Med* 2019 ; 381 (1) : 13-24.

Romain Levard

Cancer de la vessie

Étude VESPER : dans le cancer de la vessie localisé, par rapport à l'association cisplatine - gemcitabine, le MVAC intensifié confirme sa supériorité en termes de réponse pathologique complète [1]

Dans les tumeurs vésicales localisées, le standard actuel repose sur une cystectomie associée à une chimiothérapie péri-opératoire à base de sel de platine, préférentiellement néoadjuvante du fait d'un meilleur niveau de preuve [2, 3].

L'étude VESPER est un essai multicentrique français de phase III randomisé comparant les deux schémas de chimiothérapie péri-opératoire usuels : l'association cisplatine - gemcitabine et le MVAC intensifié (association de cisplatine, méthotrexate et vinblastine).

L'objectif principal de ce travail était de déterminer s'il existe une différence significative en termes de survie sans progression entre ces deux combinaisons. Les objectifs secondaires étaient la toxicité, la réponse pathologique et la survie globale.

Les patients inclus présentaient des tumeurs classées au minimum T2, N0 et M0 s'ils recevaient une chimiothérapie

néoadjuvante, ou au minimum T3 ou pN+ en cas de chimiothérapie adjuvante.

En cas de prise en charge néoadjuvante, l'intervention chirurgicale était programmée dans les huit semaines suivant trois mois de chimiothérapie (figure 1).

Le nombre de patients inclus était de 500, dont 493 en intention de traiter, et 437 d'entre eux (soit 89 %) ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante. Les 56 autres (11 %) ont reçu un traitement adjuvant.

Concernant la réponse pathologique, cette étude met en évidence un avantage significatif pour la chimiothérapie par MVAC intensifié, que cette réponse ait été complète, sans infiltration musculaire ou localisée à l'organe cible.

De même, un meilleur contrôle local de la maladie a été observé dans le bras MVAC intensifié.

En revanche, les toxicités de grade 3 ou plus étaient plus importantes pour les patients traités selon cette même chimiothérapie. Les plus fréquentes étaient l'anémie, la neutropénie fébrile, l'asthénie et les nausées/vomissements.

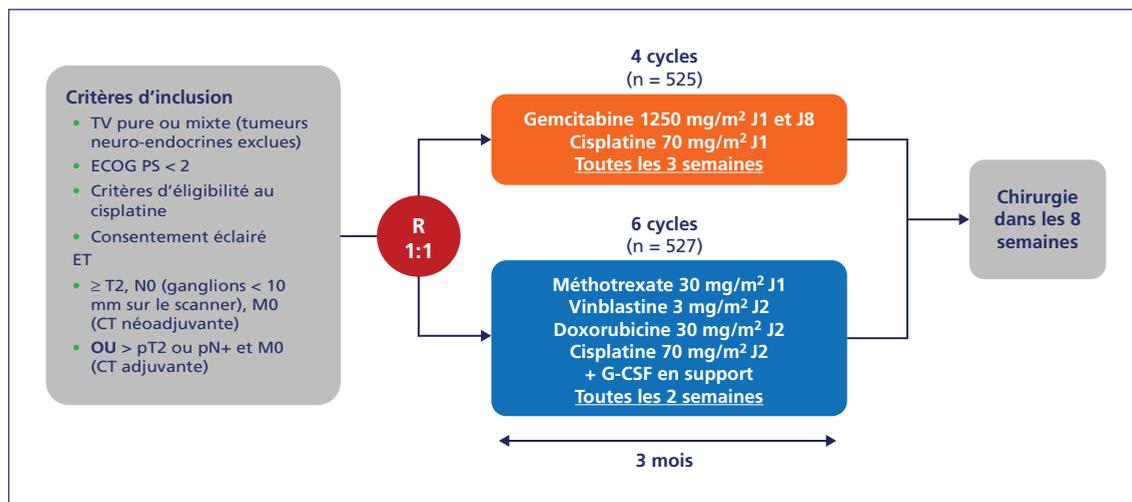


Figure 1. Schéma de l'étude.
Figure 1. Flowchart of the study.

Enfin, cette étude semble confirmer que la chimiothérapie adjuvante fournit des résultats moins favorables que la chimiothérapie néoadjuvante.

Nous restons dans l'attente des résultats concernant la survie sans progression et la survie globale, qui sont attendus pour l'année prochaine.

On retiendra donc de cette étude qu'en situation néoadjuvante, la chimiothérapie par MVAC intensifié améliore significativement le taux de réponse pathologique par rapport à l'association cisplatine - gemcitabine.

RÉFÉRENCES

1. Culine S, Gravis G, Flechon A, et al. Randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin

(dd-MVAC) or gemcitabine and cisplatin (GC) as perioperative chemotherapy for muscle invasive urothelial bladder cancer (MIUBC) : Preliminary results of the GETUG/AFU V05 VESPER trial on toxicity and pathological responses. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (6 suppl) : 437.

2. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 859-866.

3. International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer : Long-term results of the BA06 30894 Trial. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 (16) : 2171-7.

Romain Levard

Tumeurs rénales

Étude CHECKMATE 214 [1] : confirmation des données de survie globale de l'association NIVO + IPI en première ligne avec 35 % de longs répondeurs chez les patients à risque intermédiaire ou défavorable

L'étude Checkmate 214 est une étude prospective randomisée de phase III comparant le nivolumab (NIVO) en association avec l'ipilimumab (IPI) au sunitinib seul, en première ligne de traitement des cancers du rein métastatiques à cellules claires. Il s'agit de la deuxième actualisation des résultats après la publication initiale d'avril 2018 [2] suivie d'une première actualisation en octobre 2019 [3].

Les dernières analyses confirment, après 42 mois de suivi, chez les patients des groupes à risque intermédiaire ou

défavorable, la supériorité de l'association d'immunothérapie sur la survie globale (non atteinte contre 26,6 mois ; p < 0,0001) et le taux de réponse objective (42,4 % contre 29,4 % ; p = 0,0001). Il faut noter également un taux de réponse complète de 12,2 % dans la population des patients à risques intermédiaire et défavorable pour l'association d'immunothérapie contre 1,4 % pour le sunitinib (figure 1).

La survie sans progression est également en faveur de l'association NIVO + IPI chez les patients à risque intermédiaire ou défavorable. Elle est de 12 mois dans ce groupe contre 8,3 mois pour ceux traités par sunitinib. À titre de comparaison, pour le groupe à risque faible, l'association NIVO + IPI fait moins bien que le sunitinib (17,8 mois contre 27,7 mois). On note également un effet plateau avec 35 % de longs répondeurs chez les patients

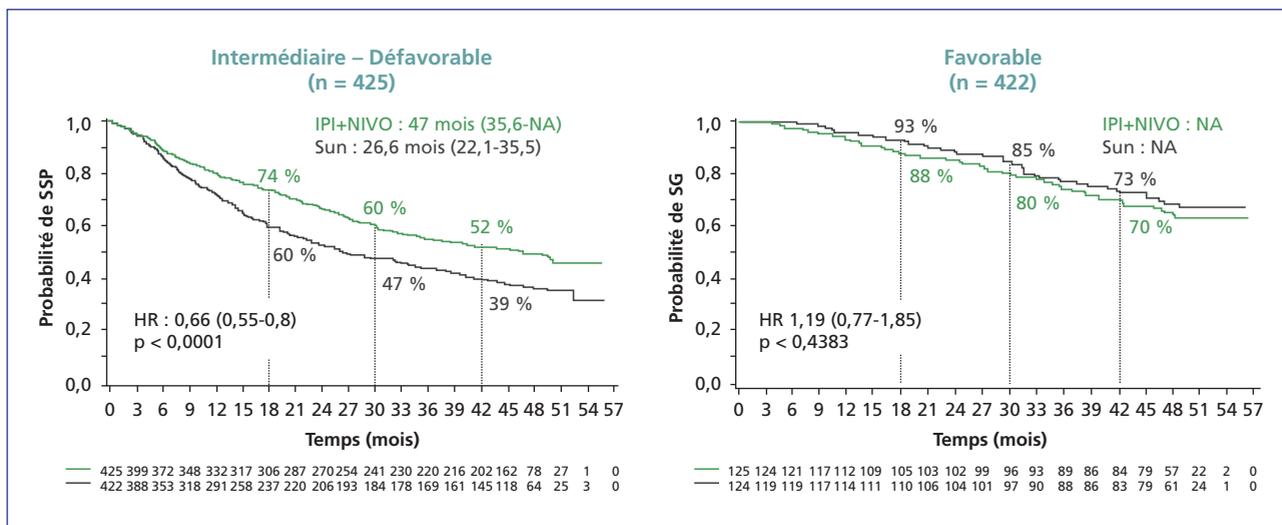


Figure 1. Survie globale (SG).
Figure 1. Overall survival.

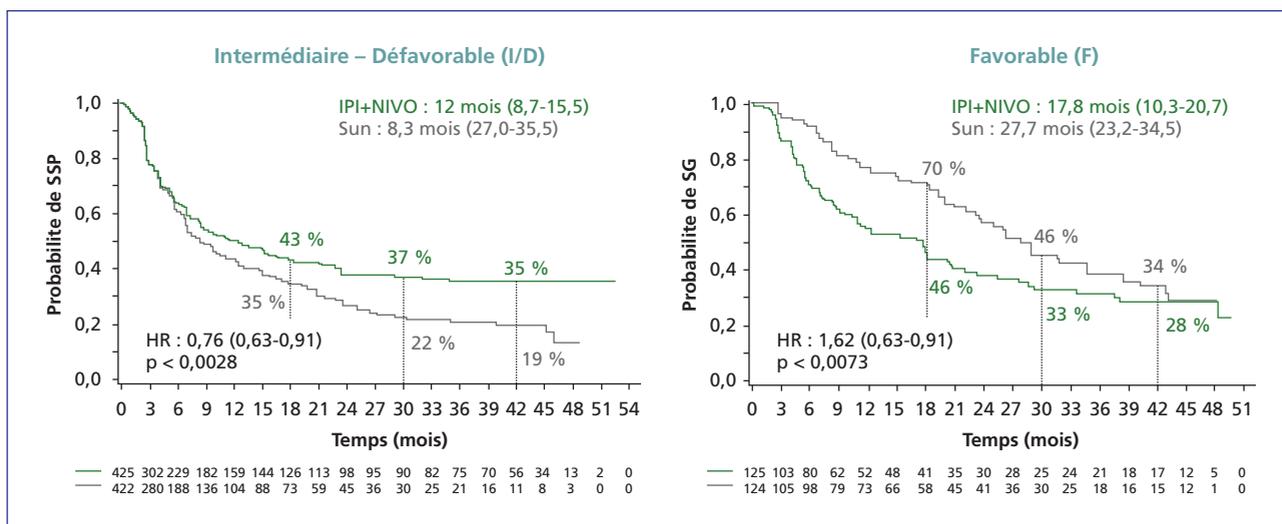


Figure 2. Survie sans progression (SSP).
Figure 2. Survival without progression.

à risque intermédiaire ou défavorable contre 28 % chez les patients à faible risque (*figure 2*).

En ce qui concerne les toxicités, ces dernières sont moins importantes pour l'association NIVO + IPI et ont tendance à s'atténuer avec le temps. Par ailleurs, il n'est pas rapporté, en termes de survie globale, d'impact de l'arrêt précoce de l'association en cas d'effet secondaire.

On retiendra donc que, tant en termes de survie globale que de survie sans progression, l'association

NIVO+IPI confirme sa supériorité par rapport au sunitinib.

RÉFÉRENCES

1. Tannir NM, McDermott DF, Escudier B, et al. Overall survival and independent review of response in CheckMate 214 with 42-month follow-up : First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (6 suppl) : 609.

2. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018 ; 378 (14) : 1277-90.

3. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced

renal cell carcinoma : extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 (10) : 1370-85.

Romain Levard

Inhibition de l'HIF2 α (étude NCT02974738) [1] : des données prometteuses tant en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi chez des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires avancé et prétraités par ITK et immunothérapie

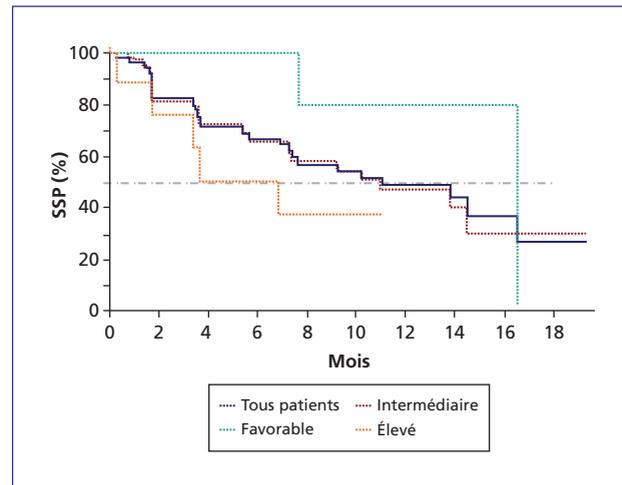
L'HIF2 α est une protéine favorisant l'angiogenèse des carcinomes rénaux à cellules claires. Elle peut être inhibée par une petite molécule, le belzutifan (MK-6482). Bien qu'étudiée sur des modèles murins, l'HIF2 α ne l'avait pas encore été chez l'homme en tant que cible thérapeutique potentielle.

Dans cette étude de phases I/II, 55 patients atteints d'un carcinome à cellules claires, préalablement traités par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et immunothérapie, ont reçu du belzutifan en prise unique quotidienne *per os*.

Le critère d'évaluation principal était la tolérance au traitement. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le taux de réponse globale, la durée de réponse et la survie sans progression. Les patients avaient en moyenne reçu trois traitements avant celui-ci.

En ce qui concerne la tolérance, après un suivi médian de 13 mois, 65 % des patients avaient présenté des toxicités de grade 3 dont les plus fréquentes étaient l'anémie (26 %) et l'hypoxie (15 %). Il n'a pas été observé de toxicités de grade 4 ou 5. Tous grades confondus, les principaux effets secondaires étaient l'anémie (75 %), l'asthénie (67 %), la dyspnée (47 %), les nausées (33 %) et la toux (31 %). Quatre patients sont décédés de complications autres liées à leur néoplasie.

Le taux de réponse globale était de 24 % ; 24 % des patients étaient en réponse partielle (2 des 5 patients à



risque favorable, 10 des 40 patients à risque intermédiaire et 1 des 10 patients à risque défavorable). Aucun n'était en réponse complète et 56 % avaient une maladie stable.

La durée médiane de réponse n'était pas atteinte et la survie médiane sans progression était de 11 mois (figure 1).

En conclusion, le profil de tolérance du belzutifan semble satisfaisant. Devant ces résultats encourageants, une étude de phase III est en cours.

RÉFÉRENCE

1. Choueiri TK, Plimack ER, Bauer TM, *et al.* Phase I/II study of the oral HIF-2 α inhibitor MK-6482 in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (6 suppl) : 611.

Romain Levard

Tumeurs testiculaires

Étude SEMITEP [1] : des résultats suggérant qu'une désescalade thérapeutique est possible chez des patients porteurs de tumeurs séminomateuses métastatiques de faible volume

Le séminome métastatique est une pathologie présentant un excellent pronostic avec un taux de survie globale à cinq ans de 95 %. Le traitement standard repose sur deux protocoles de chimiothérapie : un schéma de type BEP (bléomycine, étoposide et cisplatine) (trois cycles

au total) et un autre de type EP (quatre cycles au total). Compte tenu de l'excellent pronostic de ces patients, il se pose la question d'une désescalade thérapeutique permettant d'obtenir les mêmes résultats, mais avec une toxicité moindre.

Le TEP scanner (tomographie par émission de positons) est un examen d'imagerie fiable dans le séminome avec une valeur prédictive négative d'environ 90 %. C'est un examen utile pour évaluer les masses résiduelles de plus de 3 cm après chimiothérapie.

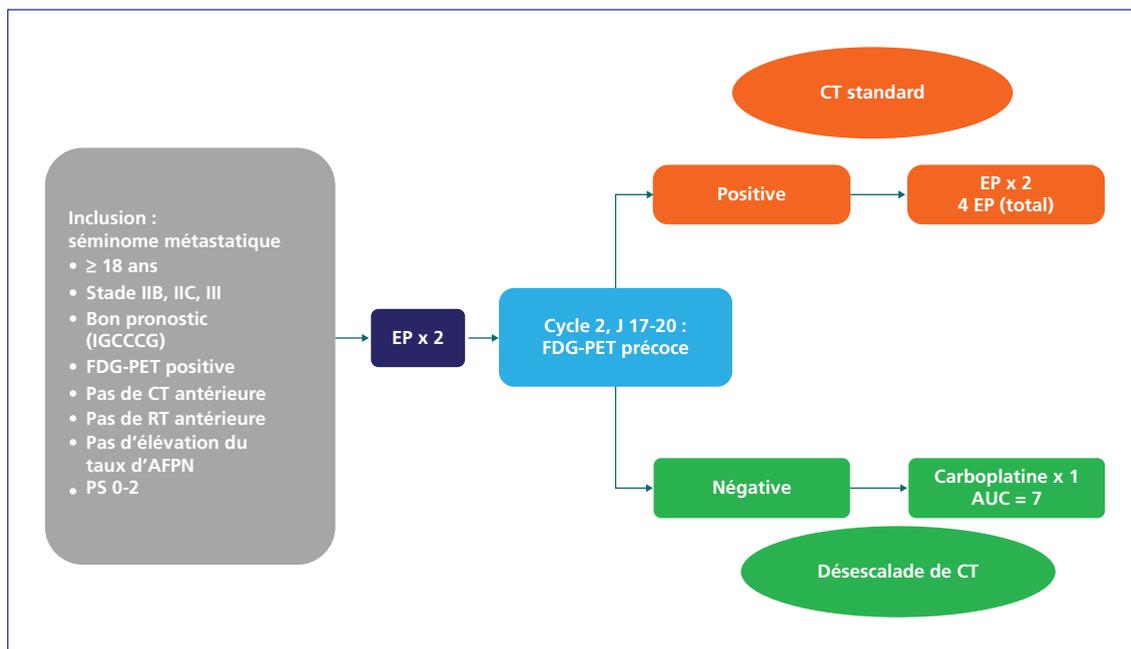


Figure 1. Schéma de l'étude.
Figure 1. Flowchart of the study.

Dans cette étude multicentrique française de phase II incluant 102 patients, les auteurs ont évalué l'intérêt d'un TEP scanner précoce pour aider à la décision d'une désescalade thérapeutique chez les patients suivis pour une tumeur séminomateuse métastatique.

Les patients inclus dans cette étude débutaient une chimiothérapie par EP pour deux premiers cycles à l'issue duquel une évaluation par TEP scanner était réalisée. En l'absence de critères validés pour évaluer la réponse métabolique, les auteurs ont

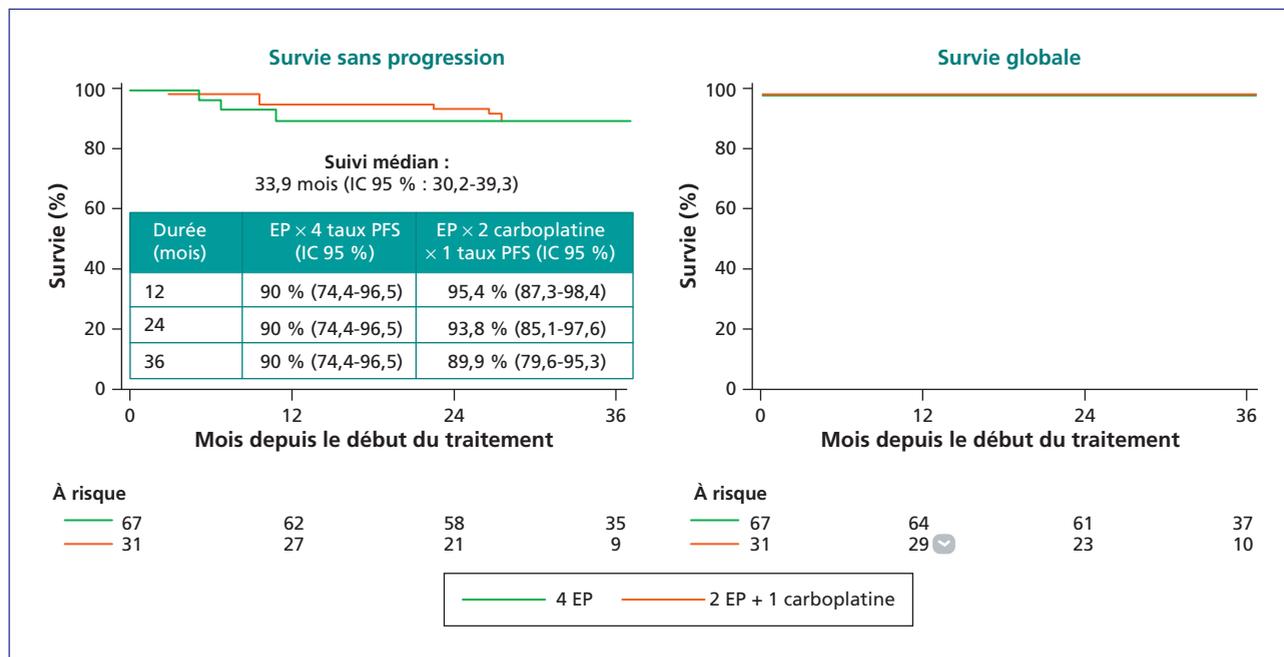


Figure 2. Survie globale et survie sans progression.
Figure 2. Overall survival and survival without progression.

choisi, comme condition à une désescalade thérapeutique, un TEP scanner de réévaluation précoce négatif. Les patients pour lesquels cette condition était remplie poursuivaient leur prise en charge par un cycle de carboplatine AUC7 ; les autres continuaient la chimiothérapie selon le protocole EP pour deux cycles supplémentaires.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant un TEP scanner négatif après désescalade thérapeutique (*figure 1*).

Les critères de jugement secondaires étaient la survie sans progression, la survie globale, la proportion de patients ayant un TEP scanner négatif lors de la réévaluation précoce et l'objectivité d'un TEP scanner précoce.

Un total de 68,4 % des patients ont pu bénéficier d'une désescalade thérapeutique. Après un suivi médian de 34 mois, il n'y avait pas de différence significative en termes de survie sans progression entre le groupe de patients ayant reçu quatre cycles d'EP et celui ayant reçu deux cycles d'EP et un cycle de carboplatine.

Sur les 31 patients ayant reçu uniquement une chimiothérapie par EP, quatre ont rechuté dans l'intervalle.

L'ensemble des patients avaient initialement une tumeur de stade IIC. Pour les patients ayant bénéficié d'une désescalade thérapeutique, six ont rechuté : un de stade IIA et les autres de stade IIB. Aucun décès n'a été reporté parmi les patients (*figure 2*).

En ce qui concerne la tolérance au traitement, il n'y avait pas de différence significative des toxicités de grades 3 et 4. Néanmoins, on notait une proportion plus faible de neuropathies dans le groupe ayant bénéficié d'une désescalade thérapeutique.

Autre élément intéressant : les patients ont pu éviter un traitement à base de bléomycine et donc ses toxicités spécifiques. En résumé, la chimiothérapie de désescalade basée sur un TEP scanner précoce est faisable dans les séminomes métastatiques et doit permettre de rediscuter les stratégies thérapeutiques jusqu'ici privilégiées.

RÉFÉRENCE

1. Loria Y, Texier M, Culine S, et al. The SEMITEP trial : De-escalating chemotherapy in low-volume metastatic seminoma based on early FDG-PET. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (6 suppl) : 387.

Romain Levard

Laboratoire CTRS, le défi des maladies orphelines

*Laboratoires CTRS:
the challenge in orphan
diseases*

Christian Cailliot¹
Christophe Pompon²
Antoine Ferry³

¹ CTRS
Directeur R&D
63, rue de l'Est
92100 Boulogne Billancourt
France
<ccailliot@ctrs.fr>

² CTRS
Directeur des affaires médicales
<cpompon@ctrs.fr>

³ CTRS
Président
<aferry@ctrs.fr>

Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

RÉSUMÉ

Le laboratoire CTRS (*Cell Therapies Research & Services*), spécialisé dans les partenariats public-privé et les maladies rares, a pour objectif de mettre à disposition des patients des molécules à forte valeur ajoutée dans des pathologies rares, voire ultra-rares. Notre priorité est d'accompagner les chercheurs académiques français dans les différentes phases de développement de ces molécules, et cela, jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché (AMM), et même au-delà.

CTRS a obtenu trois AMM (Orphacol[®], Neofordex[®], Dexliq[®]) et développe actuellement trois projets dont deux partenariats avec des structures académiques de tout premier plan : l'erlotinib dans les kératodermies palmo-plantaires (KPP) et la fertiline dans la procréation médicalement assistée (PMA). Le troisième projet est un partenariat avec une structure privée : un dispositif médical novateur de photo-biomodulation (Care-Min650TM) dans le traitement des mucites chimio- et/ou radio-induites.

Nous évaluons, grâce à une équipe dédiée, environ 40 à 60 projets par an dont certains, peu nombreux, iront jusqu'à la signature d'un partenariat dans le respect strict des intérêts des deux parties. En dehors d'un seul principe actif fabriqué en Europe, l'ensemble des chaînes de production jusqu'au produit fini sont françaises ; c'est la garantie de pouvoir assurer en permanence la mise à disposition des médicaments sans rupture de stock.

Dans le contexte actuel, nous ne pouvons que nous réjouir de la prise de conscience au plus haut niveau de l'État de l'importance de relocaliser et mieux valoriser la recherche comme la production françaises.

● **Mots clés** : maladies rares ; partenariats public-privé ; myélome multiple ; mucite ; déficit congénital de synthèse d'acides biliaires.

ABSTRACT

Laboratoires CTRS, specialized in public-private partnerships for rare diseases, aims to provide patients with highly effective drugs against rare and ultra-rare diseases. Our priority is to support French academic research at the various phases of development of these drugs, up to obtaining marketing authorization approval (MAA) and even beyond (commercialization).

Laboratoires CTRS has obtained three MAAs (Orphacol[®], Neofordex[®], Dexliq[®]) and is currently developing three projects, including two partnerships with leading academic institutions: erlotinib for palmoplantar keratoderma (PPK) and fertiline for medically assisted procreation (MAP). The third project is a partnership with a private company: an innovative medical device for photo-biomodulation (Caremin650TM) for the treatment of chemo and/or radiation-induced mucositis.

Tirés à part : C. Cailliot

Pour citer cet article : Cailliot C, Pompon C, Ferry A. Laboratoire CTRS, le défi des maladies orphelines. *Innov Ther Oncol* 2020 ; 6 : 207-214. doi : 10.1684/ito.2020.0224

With the aid of a fully dedicated team, we evaluate between 40 and 60 projects per year, a few of which will eventually result in a strategic partnership agreement, strictly respecting the interests of both parties. Apart from a single active constituent manufactured in another EU country, all manufacturing chains up to the final product are based in France, which ensures that all medicines are readily available and that there is no shortage of stock.

In the current context, we fully endorse the actions taken by the French Government in relocating and promoting French research and manufacturing.

● **Key words:** rare diseases; publi-private sector partnerships; multiple myeloma; mucositis; bile acid synthesis defect congenital.

Fondé par un groupe d'amis partageant les mêmes valeurs et tous issus du monde de la santé, le laboratoire pharmaceutique CTRS (*Cell Therapies Research & Services*) s'est donné pour mission depuis 2005 de développer puis d'enregistrer des produits destinés à répondre à des besoins médicaux majeurs, notamment pour traiter des maladies rares, parfois même ultra-rares¹. Ces maladies rares, toujours graves (on les estime être responsables de plus de 30 % de la mortalité infantile) sont appelées aussi maladies orphelines, du fait de l'absence de solutions thérapeutiques².

Il existe de nombreuses similitudes entre beaucoup de cancers et les maladies rares. L'onco-hématologie représente en effet la part la plus importante des indications correspondant aux critères d'éligibilité au statut réglementaire d'« orphan drugs » (prévalence < 5/10 000 personnes). Les mêmes difficultés se retrouvent dans ces deux domaines pour arriver à démontrer un bénéfice clinique, obtenir les autorisations réglementaires et accéder au marché pour des populations restreintes, voire très petites comme le sont les cancers rares. Ces pathologies rares répondent à un modèle spécifique avec une vision obligatoirement d'emblée internationale. En effet, ce domaine très particulier nécessite un savoir-faire différent des développements « classiques ». En sortant des schémas pré-établis, il devient alors possible, même si le chemin est hautement difficile, long et complexe, de développer et de mettre à disposition des patients de nouveaux traitements efficaces, même lorsque leur nombre est extrêmement faible.

« Cancer et maladies orphelines partagent de nombreux points communs »

Le laboratoire CTRS s'est structuré de façon spécifique en consacrant une part plus importante aux départements médicaux et réglementaires. En effet, la réglementation internationale nécessite une charge de travail et une

spécificité dans le domaine des médicaments orphelines qui s'est considérablement accrue depuis quelques années. Les problèmes réglementaires sont devenues un des principaux écueils à la réalisation d'un projet, avant même la qualité intrinsèque du « candidat médicament » !

AMM obtenues

Le laboratoire CTRS emploie actuellement une vingtaine de personnes et a obtenu à ce jour trois autorisations de mise sur le marché (AMM).

Orphacol®

La première AMM est indiquée dans deux pathologies ultra-rares (quelques centaines de patients dans le monde). Ce médicament traite deux déficits congénitaux de synthèse des acides biliaires primaires (3β-hydroxy-Δ⁵-C₂₇-stéroïde oxydoréductases et Δ⁴-3-oxostéroïde-5β réductases). Cette pathologie est rapidement létale sans traitement et les enfants qui en sont atteints n'avaient comme seul espoir, avant la mise à disposition de ce médicament, que la greffe de foie. L'utilisation d'acide cholique (Orphacol®) qui corrige ces déficits avec des résultats remarquables est issue de la recherche du service du Pr Emmanuel Jacquemin de l'hôpital Kremlin-Bicêtre et a fait l'objet d'un partenariat public-privé exemplaire entre l'APHP et CTRS³ [1] (figure 1).

Bien qu'ayant obtenu l'avis positif de l'Agence européenne du médicament (EMA), l'AMM d'Orphacol® n'a été obtenu qu'après 1 000 jours d'une bataille homérique, suite à un invraisemblable imbroglio juridico-réglementaire au niveau européen (cette saga a d'ailleurs fait l'objet d'une publication « Comitologie, le pouvoir européen confisqué » de Daniel Guégen) [2].

Ce médicament a obtenu à la fois un niveau I d'amélioration du service médical rendu (progrès thérapeutique majeur) auprès de la Haute autorité de santé (HAS), un

¹ www.ctrs.fr/

² www.eurordis.org/fr/les-maladies-rares

³ www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=79168

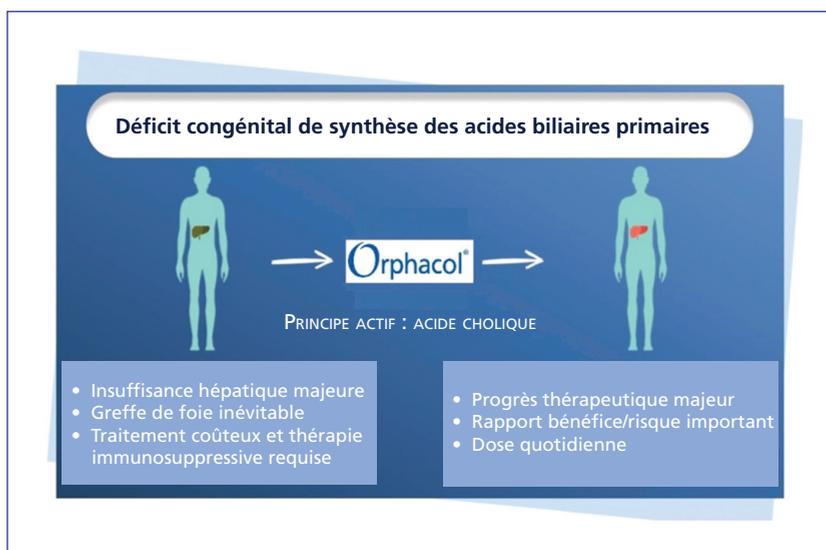


Figure 1. Orphacol® et déficits congénitaux de synthèse des acides biliaires primaires.

Figure 1. Orphacol® and defects in congenital bile acid synthesis.

prix Galien national et international et la Pilule d'or de la revue *Prescrire*.

Orphacol® est aujourd'hui le traitement de référence de ces pathologies et permet de traiter, dans plus d'une trentaine de pays, ces jeunes malades en leur assurant une vie normale.

Neofordex®

À la demande des hématologues français, un deuxième médicament a été développé par CTRS en partenariat

avec l'APHP. Neofordex® est un comprimé de dexaméthasone très fortement dosé (40 mg) adapté au traitement du myélome multiple.

En France, la seule forme orale disposant d'une AMM et disponible était dosée à 0,5 mg, ce qui aurait imposé au patient de prendre 80 comprimés à chaque prise ! La dexaméthasone à haute dose est incontournable dans le traitement du myélome multiple en raison de son impact important sur la survie globale, ce qui en fait un produit toujours prescrit dans la quasi-totalité des protocoles thérapeutiques actuels et futurs [3, 4] (*figure 2*).

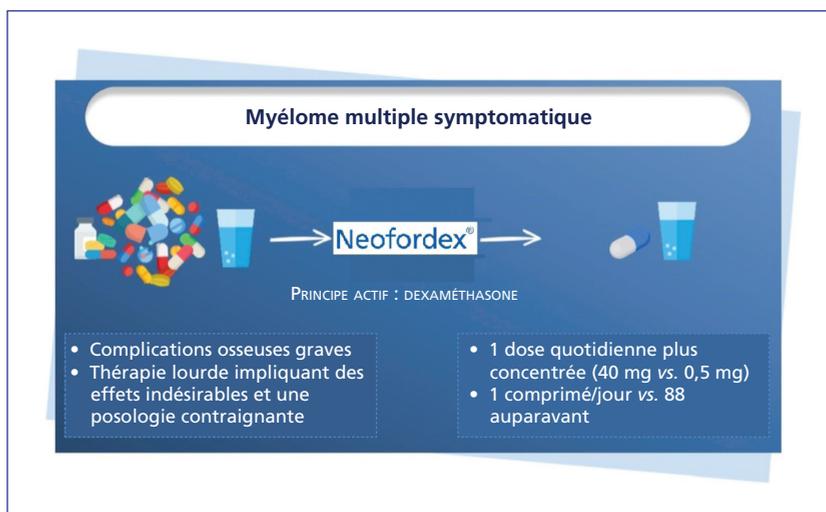


Figure 2. Neofordex® et myélome multiple.

Figure 2. Neofordex® and multiple myeloma.

Dexliq®

Notre troisième AMM concerne une forme liquide de dexaméthasone (Dexliq®) dans la même indication, autorisant des dosages de 10 à 40 mg.

Grâce à une gestion rigoureuse et à une politique de réinvestissement systématique, il nous a alors été possible de nous lancer dans le développement de nouveaux projets avec toujours cette même ligne conductrice centrée sur le « *medical need* » (besoin thérapeutique).

Projets de CTRS

Nous évaluons, grâce à une équipe dédiée, environ 40 à 60 projets différents par an, projets qui nous viennent du monde académique comme de celui du privé, en proportion à peu près équivalente. Une grille spécifique sur une centaine d'items a été petit à petit concoctée un peu à la façon d'une recette de cuisine... Cette grille n'est qu'un outil, mais nous permet sans nul doute de juger plus objectivement un projet et de comparer éventuellement les projets entre eux. L'évaluation est chiffrée entre le bénéfique et le risque en pourcentage de 0 à 100 %.

Sur le nombre de projets évalués à ce jour, seul quatre projets ont fait l'objet d'un partenariat avec CTRS (trois académiques et un seul issu du privé). Ce pourcentage très faible entre projets évalués et partenariats réalisés tient en une multitude de raisons liées au « *medical need* », au modèle économique, au niveau de preuve, à la protection intellectuelle absente ou fragile, à la concurrence, à la complexité ou l'impossibilité de la production de la molécule, à la précocité des projets nécessitant des années, voire une dizaine d'années de développement.

Un dernier point qui n'est pas souvent évoqué mais qui représente, pour nous, un enjeu majeur est l'instauration d'une confiance totale et réciproque entre les deux parties et la reconnaissance des compétences spécifiques de chacun, sans quoi se lancer dans une aventure commune longue et complexe n'a aucune chance d'aboutir.

Sur ces quatre projets ayant fait l'objet d'un partenariat, l'un a été abandonné et trois sont en cours de développement.

Erlotinib et kératodermies palmo-plantaires

Le premier partenariat concerne les génodermatoses, maladies rares et orphelines dont la prise en charge relève du défi. Parmi elles, les kératodermies palmo-plantaires (KPP) présentent de nombreux tableaux cliniques différents. Les KPP héréditaires sont issues d'une mutation génétique (plus de 40 gènes ont été identifiés à ce jour). Aujourd'hui, leur prise en charge repose sur des traitements symptomatiques à l'efficacité très limitée. Le syndrome d'Olmsted (KPP diffus avec mutation du gène *TRPV3* ou du gène *MBTPS2*) est une maladie rarissime (environ 100 patients dans le monde !) qui engendre chez les jeunes enfants des douleurs et un handicap majeur,

souvent totalement invalidant [5]. L'utilisation d'erlotinib, un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) par ailleurs indiqué dans certains cancers (cancer bronchique non à petites cellules et cancer du pancréas), est porteuse de grands espoirs, comme l'a montré le service de dermatologie de l'hôpital Necker dirigé par le Pr Christine Bodemer, avec la disparition totale en trois mois de l'hyperkératose et des fortes douleurs associées [6, 7] (*figure 3*).

Une seconde indication en développement concerne les pachyonychies congénitales (KPP focales avec mutation des gènes *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT6C*, *KRT16* ou *KRT17*).

Une forme topique d'erlotinib viendra compléter la forme orale actuelle. Différents brevets concernant ces deux formes galéniques ont été déposés.

Ce partenariat est en cours et a été signé avec l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et l'Institut Imagine de Necker. Il porte sur le développement du projet puis sa mise à disposition dans le monde entier.

Photo-biomodulation et mucites chimio- et/ou radio-induites

Le deuxième partenariat sort du domaine des maladies orphelines *stricto sensu* mais dont le « *medical need* » est très important : il s'agit des mucites chimio- et/ou radio-induites. Ces dernières années, les avancées en oncologie et hématologie ont été très nombreuses. Avec l'arrivée des différentes immunothérapies et des nouvelles générations de thérapies ciblées, de nouveaux espoirs sont apparus. Malgré ces résultats, les mucites chimio- et/ou radio-induites restent un facteur limitant tant par leur impact

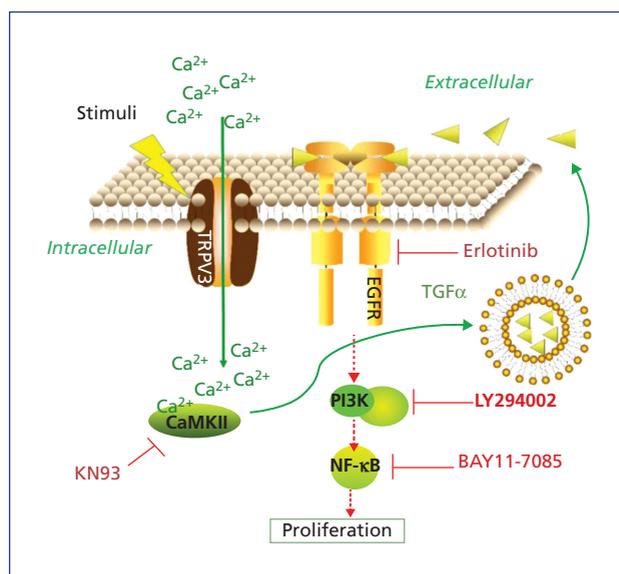


Figure 3. Erlotinib et transactivation TRPV3-EGFR.

Figure 3. Erlotinib and TRPV3-EGFR transactivation.

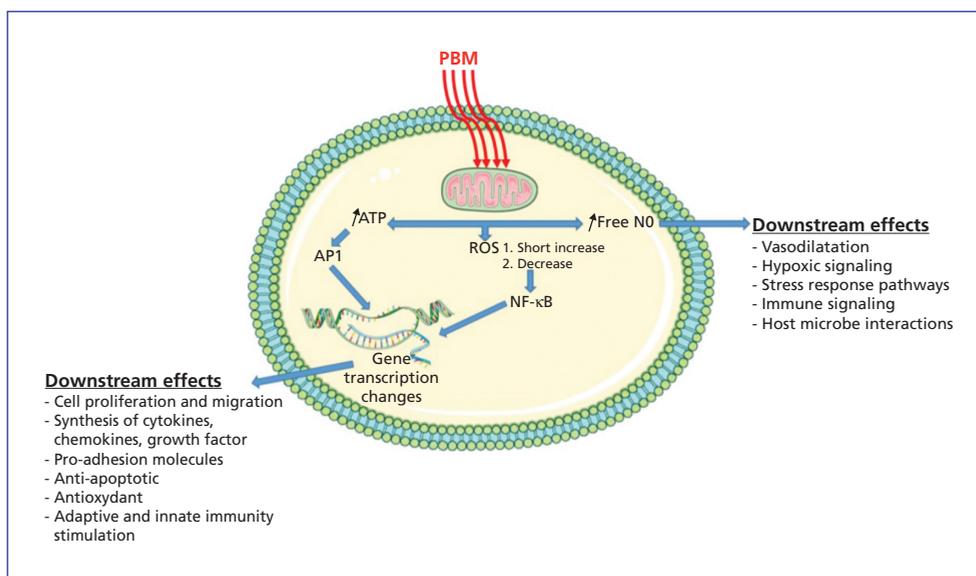


Figure 4. Photobiomodulation et mucites.

Figure 4. Photobiomodulation and mucositis.

négatif sur la qualité de vie des patients et le respect de la dose-intensité des protocoles thérapeutiques [8].

La photo-biomodulation, bien que reconnue et recommandée par les sociétés savantes dans la prévention de ces mucites [9, 10] (figure 4), est peu développée à l'heure actuelle car non adaptée à la pratique quotidienne dans les services d'onco-hématologie. Le brevet et la mise au point d'un tissu lumineux, issu à l'origine des soieries de Lyon (dans l'objectif de créer des robes lumineuses à quelques richissimes futurs mariées !), changent ce paradigme. Avec le CareMin650™, la prise en charge des mucites par lumière infrarouge de faible énergie devient compatible avec les exigences des équipes soignantes (figure 5).

Après l'obtention du marquage CE début 2020, cette solution commence aujourd'hui à équiper les premiers centres français. L'étendue de la bibliographie faisant état de résultats robustes, surtout dans les domaines de l'hématologie, de l'ORL et de quelques autres tumeurs solides (dont le sein), ne laisse aucun doute sur l'intérêt de la photo-biomodulation. La question actuelle n'est plus « faut-il traiter ces patients par photo-biomodulation ? » mais plutôt « comment les traiter ? ».

Le CareMin650™ représente très certainement la solution, du fait de l'homogénéité de l'irradiation sur toute la muqueuse, de sa simplicité de mise en œuvre, de la facilité d'utilisation d'une petite machine mobile, de la possibilité de son auto-utilisation par le patient lui-même, et du gain de temps conséquent pour l'équipe soignante.

Ce partenariat a fait l'objet d'un contrat entre la société Neomedlight, détenteur du brevet, et notre laboratoire CTRS afin de joindre nos efforts dans le développement et la commercialisation de ce procédé à forte valeur ajoutée.

Une utilisation en gynécologie (sécheresse vaginale post-ménopause, atrophie de la muqueuse vaginale induite par l'hormonothérapie des cancers du sein notamment) est en cours d'évaluation et représente là encore un « *medical need* » majeur.



Figure 5. CareMin650™.

Figure 5. CareMin650™.

Fertiline et procréation médicalement assistée

Le troisième de nos partenariats actuels sort totalement du contexte de maladies rares. Il concerne un domaine où le « *medical need* » est là encore majeur, mais cette fois

représente un problème de santé publique au niveau mondial. Il s'agit de la procréation médicalement assistée (PMA). Les échecs de fécondation *in vitro* (FIV) restent beaucoup trop nombreux puisqu'ils représentent jusqu'à 75 % des tentatives de grossesse. Les répercussions psycho-sociologiques sur les couples sont bien connues et peuvent être dramatiques. Ces échecs s'expliquent en majeure partie par l'âge croissant des femmes désirant un enfant. Cette évolution sociétale induit une baisse régulière de la qualité des ovocytes qui s'accélère à partir de l'âge de 30 ans. Un des enjeux majeurs de la FIV dans le futur sera donc d'améliorer la qualité ovocytaire afin d'obtenir un taux de succès qui ne peut rester si bas et qui n'a pas progressé depuis des dizaines d'années.

C'est dans ce contexte que l'équipe du Pr. Jean-Philippe Wolf de l'hôpital Cochin (APHP) a développé une molécule : la fertiline [11] (figure 6).

Ce projet de maturation *in vitro* vise à confirmer l'effet d'un peptide, la fertiline, à la fois sur l'amélioration de la qualité ovocytaire (ajout de la fertiline dans le milieu de culture de l'ovocyte) mais aussi sur celle du développement embryonnaire (ajout de la fertiline après fécondation et avant le transfert de l'embryon chez la femme) [12, 13]. L'objectif est de montrer son efficacité clinique lors des FIV ou des ICSI (*Intra-Cytoplasmic Sperm Injection* : FIV où le spermatozoïde est injecté directement dans l'ovocyte). Deux familles de brevets ont déjà été déposées. De plus, d'autres résultats préliminaires ont montré que la fertiline participe à l'amélioration de la ségrégation des chromosomes lors de la méiose ovocytaire, augmentant ainsi le pourcentage d'ovocytes euploïdes et donc ultérieurement, par voie de conséquence, celui des embryons transférés chez les femmes.

Sur la base de ces premiers résultats prometteurs (précliniques et cliniques), CTRS a signé un accord de

co-développement lui conférant un rôle majeur dans le projet de recherche et de développement industriel, ainsi qu'à terme, des droits commerciaux pour une exploitation au niveau mondial.

L'objectif est donc la mise sur le marché d'un traitement améliorant la fertilité des femmes. L'étude pivotale menée en partenariat avec l'équipe du Pr Jean Philippe Wolf sur 366 femmes est en cours d'évaluation par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour un démarrage rapide qui, nous l'espérons, confirmera que la fertiline augmente de plus de 15 % le nombre de « bébés nés », ce qui représenterait, bien sûr, une avancée tout à fait majeure.

Organisation de CTRS

Voilà en quelques mots, les grandes lignes de qui nous sommes, ce que nous faisons et nos aspirations pour le futur.

Notre approche est aussi opportuniste (dans le bon sens du terme), puisque notre revue d'un nombre important de projets par an (et qui augmente régulièrement par le seul fait du « bouche à oreille ») nous fait en accepter certains qui sortent de notre cadre de départ mais qui nous apparaissent devoir faire l'objet d'un partenariat (en termes de « *medical need* » toujours). Nos atouts résident en partie dans notre flexibilité et notre totale indépendance, financière et décisionnelle. Nous nouons des liens privilégiés avec les chercheurs qui vont au-delà des simples partenariats et nous travaillons ensemble sur le long terme pour que les molécules issues de ces collaborations soient disponibles en France comme à l'international (figure 7) et... deviennent des médicaments.

Enfin, notre laboratoire a toujours été particulièrement attaché à favoriser la production nationale. Ainsi, en dehors d'un seul principe actif fabriqué dans un autre

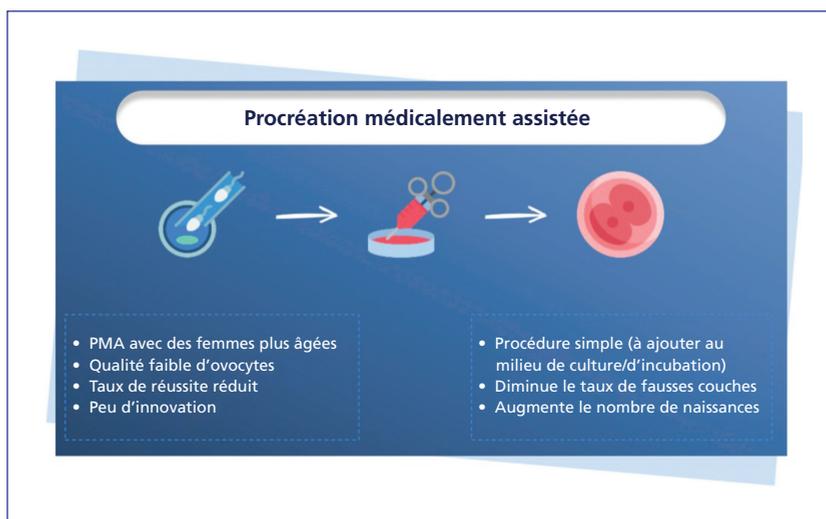


Figure 6. Fertiline et procréation médicalement assistée (PMA).

Figure 6. Fertiline and assisted reproduction.

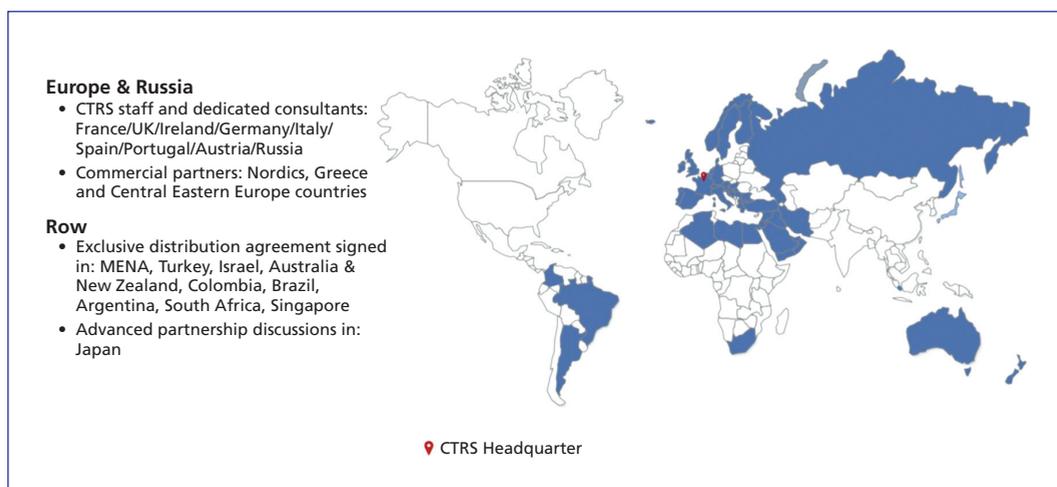


Figure 7. CTRS dans le monde.

Figure 7. Laboratoires CTRS around the world.

pays d'Europe, l'ensemble des chaînes de production jusqu'au produit fini sont françaises. Au-delà de l'intérêt pour notre tissu économique, c'est aussi pour nous une garantie de pouvoir assurer en permanence la mise à disposition des médicaments sans rupture de stock (figures 8 et 9).

Dans le contexte actuel, nous ne pouvons que nous réjouir de la prise de conscience au plus haut niveau de l'État de l'importance de mieux valoriser la recherche et la production françaises.

Comme le lecteur le comprend, nous croyons ardemment aux partenariats public-privé, comme d'autres pays outre-

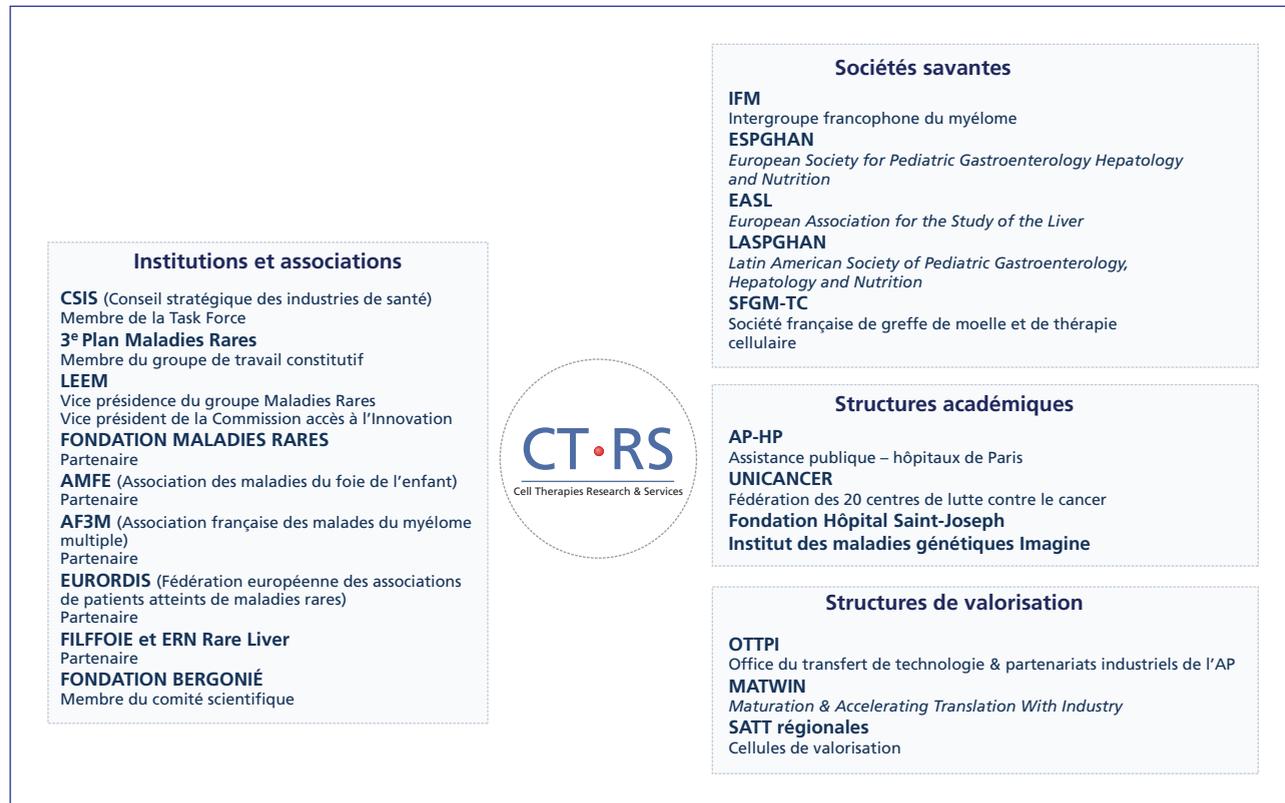


Figure 8. CTRS et réseau multisectoriel.

Figure 8. Laboratoires CTRS and its multi-sector network.

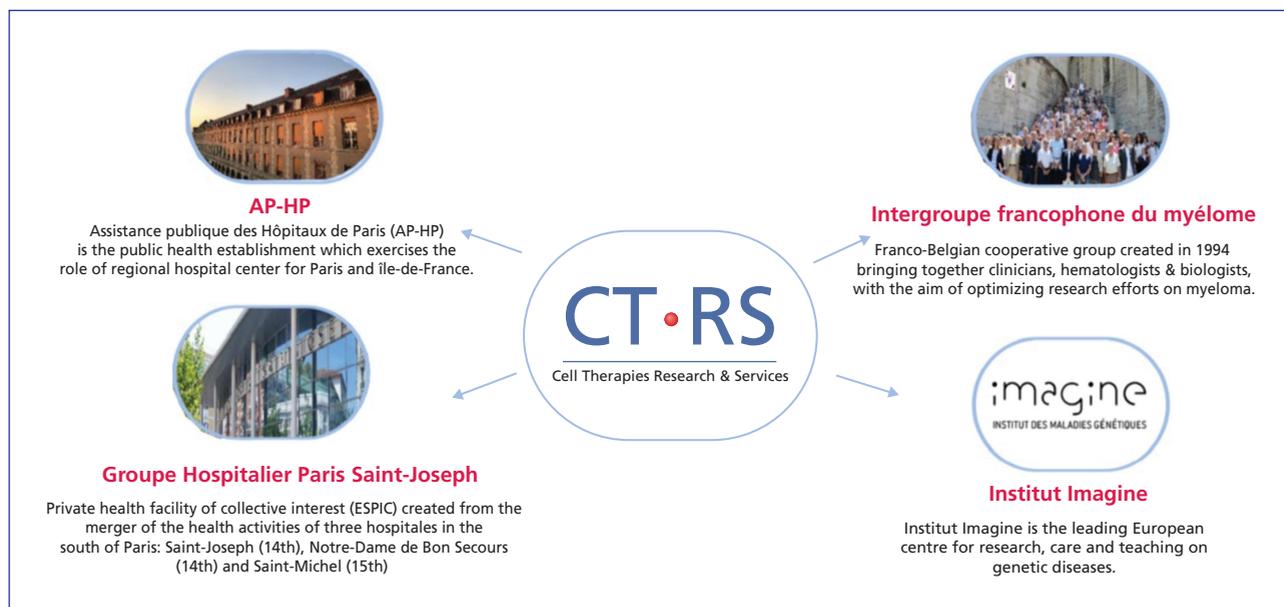


Figure 9. CTRS et partenariats scientifiques.

Figure 9. Laboratoires CTRS and its multi-sector network.

Atlantique l'ont bien développé. Nous cherchons à montrer qu'il est possible, et même hautement nécessaire, que public et privé puissent travailler main dans la main dans le respect total de l'éthique, en préservant leurs caractéristiques différentes, complémentaires et enrichissantes pour chacun.

Notre approche est guidée par les besoins thérapeutiques des malades et nous sommes en rapport étroit avec le milieu académique français (que certains d'entre nous chez CTRS connaissent bien pour y avoir travaillé une grande partie de leur carrière). C'est peut-être d'ailleurs de cette dualité dans l'expertise, privée et académique, que réside un des facteurs clés de notre succès actuel.

Take home messages

- S'investir dans les maladies rares est aujourd'hui un vrai défi.
- Dans l'ADN de CTRS figure en première place le « *medical need* » non encore couvert.
- CTRS est un partenaire complémentaire de la recherche académique française en permettant de transformer une molécule innovante en médicament.
- Aujourd'hui, CTRS démontre qu'il est possible de créer un laboratoire pharmaceutique très spécialisé en France, dont toutes les chaînes de production jusqu'aux produits finis sont françaises.
- Soumettre un projet de partenariat public-privé à CTRS est simple : ctrs@ctrs.fr

RÉFÉRENCES

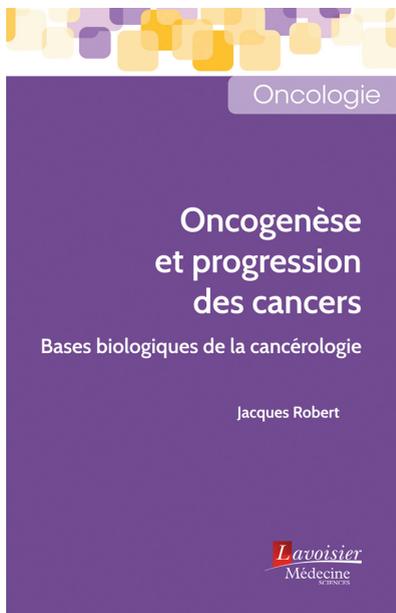
1. Gonzales E. Déficits héréditaires de synthèse des acides biliaires primaires : effets à long terme d'un traitement par l'acide cholique. Thèse de Médecine, Université Pierre et Marie Curie, Paris, 2006.
2. Guegen D. Comitologie, le pouvoir Européen confisqué. Bruxelles : Pact, 2013.
3. Kumar SK, Callander NS, Hillengass J, et al. Multiple myeloma, Version 1.2020 featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2019 ; 17 : 1154-65.
4. Kobayashi T, Kuroda J, Shimura K, et al. Bortezomib plus dexamethasone for relapsed or treatment refractory multiple myeloma: the collaborative study at six institutes in Kyoto and Osaka. *Int J Hematol* 2010 ; 92 : 579-86.
5. Wang Y, Li H, Xue C, et al. TRPV3 enhances skin keratinocyte proliferation through EGFR-dependent signaling pathways. *Cell Biol Toxicol* 2020 [Online ahead of print].
6. Greco C, Leclerc-Mercier S, Chaumon S, et al. Use of epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib to treat palmoplantar keratoderma in patients with Olmsted syndrome caused by TRPV3 mutations. *JAMA Dermatol* 2020 ; 156 : 191-5.
7. Zang A, Duchatelet S, Lakdawala N, et al. Targeted inhibition of the epidermal growth factor receptor and mammalian target of rapamycin signaling pathways in Olmsted syndrome. *JAMA Dermatol* 2020 ; 156 : 196-200.
8. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, et al. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. *Oral Oncol* 2017 ; 71 : 11-5.
9. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, et al., The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guideline. *Support Care Cancer* 2019 ; 27 : 3969-83.
10. Huang YY, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy - an update. *Dose Response* 2011 ; 9 : 602-18.
11. Sallem A. *Étude du mode d'action du peptide FEE cyclique sur la qualité des gamètes et embryons*. Thèse de doctorat de science de la vie, Université Paris Descartes, Paris, 2019.
12. Syyat A, Naud-Barriant N, Barraud-Lange V, et al. Cyclic FEE peptide increases human gamete fusion and potentiates its RGD-induced inhibition. *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 3452-8.
13. Barraud-Lange V, Naud-Barriant N, Ducot B, et al. Cyclic QDE peptide increases fertilization rates and provides healthy pups in mouse. *Fertil Steril* 2009 ; 91 : 2110-5.

Analyse d'ouvrage

■ Oncogenèse et progression des cancers. Bases biologiques de la cancérologie

Jacques Robert

Lavoisier, collection Médecine science, 360 pages



Toute personne s'intéressant de près ou de loin à la cancérologie, avec son flot régulier d'innovations et de nouvelles thérapeutiques, se doit de maîtriser les fondamentaux que constituent les bases biologiques du cancer. À l'heure des thérapies ciblées et des mutations activatrices, les voies de signalisation cellulaire et le séquençage à haut débit sont entrés avec tapage dans la vie quotidienne des cliniciens, des biologistes et des étudiants.

La compréhension de la biologie des cancers est en constante évolution depuis plusieurs décennies. Notre savoir personnel de ce domaine est pourtant parfois lointain, parcellaire ou dépassé – voire inexistant pour certaines avancées récentes – et réclame des mises à jour régulières. La littérature qui s'y rapporte est au moins aussi abondante que celle dédiée à la clinique, si bien qu'il est matériellement impossible à un non-chercheur de la maîtriser dans sa globalité.

L'ouvrage que Jacques Robert vient de publier aux éditions Lavoisier est un outil indispensable à quiconque désire acquérir, ou conserver, un statut « d'honnête homme » en cancérologie, au sens des encyclopédistes du siècle des Lumières. Ce livre est le seul ouvrage récent, publié en langue française, dédié à la thématique. De format pratique (15,5 × 24 cm), il restera facilement accessible sur tout bureau. Il est complémentaire de la seconde édition du précédent ouvrage de l'auteur, *Signalisation Cellulaire et Cancer*, publié en 2017 chez le même éditeur.

Malgré une somme encyclopédique de connaissances, le livre est didactique et facile à lire. Chaque chapitre peut être abordé séparément. La première partie est consacrée à la description des altérations génomiques et épigénomiques rencontrées à l'échelon de la cellule, qui affectent les voies de la signalisation, du cycle cellulaire, de la régulation de l'adhésion, de la migration, de la transcrip-

tion et du métabolisme. La seconde partie analyse comment les perturbations des grandes fonctions (instabilité génomique, immortalisation cellulaire, angiogenèse, surveillance immunitaire) aboutissent au cancer. Enfin, la clé d'entrée par type tumoral permet une revue exhaustive de ces anomalies dans la troisième partie. Chaque chapitre est doté d'une bibliographie courte et pratique, à laquelle on peut efficacement se référer si l'on souhaite approfondir certains sujets. Un précieux appendice clôt l'ouvrage : il comporte un grand tableau synthétique des différentes anomalies décrites et un index des gènes altérés de plus de 1 400 entrées, permettant une navigation aisée.

Ce livre est à recommander à tout cancérologue, clinicien ou biologiste, qu'il soit interne en formation ou praticien affirmé.

Jacques Robert est professeur de cancérologie biologique à l'université de Bordeaux. Infatigable membre du comité exécutif d'ITO, sa plume acérée a été récompensée par le Prix spécial du jury 2020 du Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé (SPEPS), pour son article paru en juin 2019 dans ITO, intitulé « Parlez-vous francologue (médical) ? » [1].

Claude Linossier

RÉFÉRENCE

1. Robert J. Parlez-vous francologue (médical) ? *Innov Ther Oncol* 2019 ; 5 (3) : 133-5.

Les nouvelles de l'industrie : Novartis

Novartis annonce la mise à disposition de PIQRAY® (alpélisib), dans le traitement du cancer du sein RH+/HER2-, avec mutation de PIK3CA

Novartis annonce la mise à disposition de PIQRAY®, inhibiteur sélectif de la protéine codée par le gène *PIK3CA*, dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, porteur d'une mutation de *PIK3CA*, après neuf mois de disponibilité dans le cadre d'une ATU de cohorte. PIQRAY® représente aujourd'hui le seul traitement personnalisé approuvé en Europe pour les patients atteints de ce type de cancer.

Piqray®, une innovation majeure dans l'arsenal thérapeutique à disposition des patients

Le cancer du sein est l'un des cancers les plus fréquents et représente la première cause de décès par cancer chez la femme. Son sous-type histologique RH+/HER2- représente, au stade métastatique, 66,2 % des cas et reste, à ce stade, incurable avec une survie globale médiane de 43,3 mois. La mutation du gène *PIK3CA* est la plus commune et touche environ 40 % des patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2. Elle est un facteur de mauvais pronostic au stade métastatique.

PIQRAY® (alpélisib) est un inhibiteur sélectif de la protéine $PI3K\alpha$. Il est, selon son AMM obtenue le 27 juillet 2020, indiqué en association avec le fulvestrant pour le traitement des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (*human epidermal growth factor receptor 2* [HER2]) négatifs, présentant une mutation du gène *PIK3CA*, et ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie.

L'étude SOLAR1 [1], étude de phase III multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, a montré une amélioration significative de la survie sans progression, dès la 8^e semaine de traitement par Piqray® + fulvestrant par rapport au traitement par placebo + fulvestrant, chez les patients porteurs de la mutation de *PIK3CA*. La médiane de survie sans progression était de 11 mois dans le bras Piqray® + fulvestrant, contre 5,7 mois dans le bras placebo + fulvestrant. Une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès estimée à 35 % (HR = 0,65 [0,50 – 0,85] p = 0,00065) a également été observée.

La dose recommandée de Piqray® est de 300 mg (soit deux comprimés pelliculés de 150 mg) administrée une fois par jour par voie orale en continu. PIQRAY® doit être pris immédiatement après la prise de nourriture, approximativement à la même heure chaque jour. PIQRAY® doit être administré en association avec le fulvestrant. La dose recommandée de fulvestrant est de 500 mg, administrée par voie intramusculaire les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité ne permettant pas de poursuivre le traitement.

C'est la première fois depuis 20 ans qu'un nouveau biomarqueur prédictif de réponse à un traitement est identifié dans le cancer du sein RH+/HER2-. Jusqu'à présent, les thérapies disponibles ciblaient des récepteurs ou l'expression d'une protéine (récepteurs des œstrogènes ou récepteur HER2). La recherche de la mutation du gène *PIK3CA*, fréquente chez les patients RH+/HER2-, représente une aide à la décision thérapeutique pour l'administration de thérapies ciblées dans le cancer du sein.

1. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Solar1 - Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 1929-40.

Les nouvelles de l'industrie : GSK

Cancer de l'ovaire de haut grade : Zejula® en traitement d'entretien en première ligne

Après son indication en traitement d'entretien des cancers de l'ovaire de haut grade récidivants, le niraparib (Zejula®) a obtenu une AMM dans le traitement d'entretien des cancers de l'ovaire nouvellement diagnostiqués ayant répondu à une première ligne de chimiothérapie. Cette nouvelle indication est basée sur les résultats d'une large étude randomisée, PRIMA.

Le cancer de l'ovaire : un diagnostic souvent tardif, un pronostic trop souvent réservé

En 2018, 5 193 nouveaux cas de cancer de l'ovaire ont été diagnostiqués dans notre pays et 3 479 femmes en sont décédées. Même s'il peut toucher des femmes jeunes, le cancer de l'ovaire est en effet un cancer de la femme âgée, l'âge médian au moment du diagnostic étant de 65 ans. Le principal facteur de risque de cancer de l'ovaire est une prédisposition génétique, qui concerne entre 15 et 20 % des cancers de l'ovaire de haut grade.

Les types de cancers de l'ovaire

Plus de 90 % des cancers de l'ovaire sont des cancers épithéliaux, des adénocarcinomes dont il existe cinq sous-types : séreux de haut grade, endométrioïdes, à cellules claires, mucineux et séreux de bas grade. Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'un carcinome séreux ou endométrioïde de haut grade.

Un risque de rechutes élevé

Les carcinomes de haut grade sont généralement sensibles à la chimiothérapie ; mais 70 % des patientes en réponse complète vont présenter une récurrence dans les trois ans, avec le plus souvent la reconstitution d'une maladie péritonéale diffuse de type carcinose péritonéale.

Prise en charge des cancers de l'ovaire : recommandations, enjeux et perspectives

Chirurgie et chimiothérapie : la base du traitement

- Dans les stades I, le taux de guérison atteint 80 à 90% des cas. Dans les stades II, 60 à 70% des patientes guérissent à l'issue de ce traitement.
- Pour les stades avancés (IIB - IV), le traitement comprend généralement une chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante.

Le traitement d'entretien pour limiter les récurrences fréquentes dans ces cancers

L'adjonction d'un traitement d'entretien a un double objectif : tendre vers la guérison pour plus de patientes et retarder les rechutes. Jusqu'à la mise à disposition du niraparib, une thérapie ciblée par inhibiteur de PARP était indiquée en traitement d'entretien pour les patientes ayant une mutation constitutionnelle de BRCA1 ou BRCA2 (détectée dans le sang) ou somatique (identifiée au niveau de la tumeur).

Zejula® est le premier inhibiteur de PARP approuvé en monothérapie pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé sensible au platine, indépendamment du statut des biomarqueurs. Cette nouvelle indication est basée sur les données de l'étude pivot de phase III PRIMA6 [1], qui ont montré un bénéfice cliniquement significatif en termes de survie sans progression avec Zejula® dans le cadre d'un traitement d'entretien de première ligne.

Zejula® en pratique

Zejula® 100 mg en gélules (niraparib) est désormais indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

Une prise orale et une posologie adaptée au profil des patientes

La posologie initiale recommandée est de 200 mg (deux gélules à 100 mg), en une prise par jour pour les patientes qui pèsent moins de 77 kg et/ou dont le taux de plaquettes est $< 150\,000/\mu\text{l}$. Pour les patientes qui pèsent plus de 77 kg et dont le taux de plaquettes est $\geq 150\,000/\mu\text{l}$, la dose initiale recommandée est de 300 mg (trois gélules à 100 mg), en une prise par jour.

1. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 2391-402.

Pour une information complète, consultez le RCP disponible sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

Les nouvelles de l'industrie : NetCancer

Comprendre l'immunothérapie et les cellules CAR-T

Des livrets gratuits destinés aux patients



Afin de permettre aux patients ou à leur entourage de mieux comprendre les traitements par immunothérapie et cellules CAR-T, NetCancer (www.netcancer.net) a décidé de mettre gratuitement à leur disposition un coffret comprenant quatre livrets sur ces thèmes :

- √ L'immunothérapie : naissance de la cinquième classe thérapeutique
- √ L'innovation au service du patient
- √ L'entreprise au service de la science et des patients
- √ L'innovation vue par les patients

Coordonné par Dominique Bellet, ce coffret vise à présenter les immunothérapies et les cellules CAR-T par le biais d'expériences de patients et d'interviews d'experts. Il s'adresse aux patients atteints de cancer, à leurs proches, à toute personne intéressée par le sujet et, pourquoi pas, à leurs médecins.

L'information est partagée de manière ludique et familière afin qu'elle soit accessible à tout le monde et simple à comprendre, l'idée étant de rendre accessible à tous la connaissance du sujet.



Innovations & Thérapeutiques en Oncologie

Instructions aux auteurs

Innovations & Thérapeutiques en Oncologie (ITO) est une revue bimestrielle de langue française, à comité de lecture, qui publie plusieurs types d'articles en relation avec les développements innovants de la cancérologie. La revue a pour mission d'apporter une connaissance des innovations en oncologie axées non seulement sur les innovations thérapeutiques mais également diagnostiques, organisationnelles et éducationnelles.

Les manuscrits adressés à la rédaction sont soumis aux critiques d'experts de la spécialité. Les articles ne doivent pas avoir fait l'objet d'une publication préalable. Ils deviennent la propriété de l'éditeur et ne peuvent être reproduits (en partie ou en totalité) sans son autorisation. Pour donner à la revue l'homogénéité nécessaire, nous demandons aux auteurs de bien vouloir respecter les impératifs de réalisation et de présentation des articles.

Recommandations éthiques

- L'auteur principal est celui qui a apporté une contribution substantielle à la conception et à la rédaction du manuscrit. Dans l'hypothèse où certaines des illustrations seraient réalisées par des tiers, qu'elles aient déjà été publiées ou non, il s'engage à fournir avec le manuscrit l'ensemble des autorisations nécessaires à leur intégration dans son article. Il communiquera ces autorisations de reproduction avec son manuscrit.

En soumettant ce dernier, il assure la rédaction d'ITO que toutes les dispositions ont été prises lors du recueil de données expérimentales et cliniques pour être en conformité avec les obligations légales et la charte d'Helsinki (il s'engage notamment à avoir recueilli le consentement éclairé des patients). Dans le cas d'expérimentations menées sur des animaux, les auteurs doivent indiquer si les directives nationales et institutionnelles en matière de soins et d'utilisation des animaux de laboratoire ont été respectées. Le moment venu, l'auteur principal signe et renvoie la cession de droits d'auteur.

- Liens d'intérêts : les auteurs s'engagent tous à informer la rédaction d'ITO sur leurs éventuels liens d'intérêts en relation avec l'article. Une déclaration de lien d'intérêt leur sera envoyée au moment des épreuves, où il leur sera demandé de mentionner les intérêts financiers, essais cliniques, interventions ponctuelles ou relations familiales susceptibles d'influencer leurs jugements professionnels concernant l'article soumis.

Les différentes rubriques

Les principales rubriques d'ITO sont les suivantes :

- **Éditorial** : rubrique destinée à exprimer une opinion sur un sujet d'actualité ;
- **Innovations acquises** : rubrique destinée à faire le point sur des innovations ayant des applications cliniques validées (thérapeutiques et/ou diagnostiques) ;

- **Innovations en cours** : rubrique destinée à la mise au point sur les derniers résultats d'essais publiés ou présentés pouvant impacter la pratique dans un futur proche ;
- **Expériences cliniques innovantes** : rubrique destinée aux cas cliniques portant sur des résultats de traitement dans des situations rares et non codifiées pouvant amener à développer des études ultérieures ;
- **Passerelle translationnelle** : rubrique destinée à expliquer l'avancée des connaissances plus fondamentales dans un domaine des sciences appliqué aux traitements et/ou au diagnostic ;
- **Innovation et organisation** : rubrique destinée aux nouvelles concernant l'impact des innovations sur les contraintes organisationnelles et économiques des soins, de la recherche et/ou de l'enseignement.

Dans chaque rubrique paraîtront :

- **Des articles de synthèse** apportant des informations détaillées sur des développements originaux et innovants ;
- **Des mises au point** sur des **sujets d'actualité**, plus brèves, destinées à attirer l'attention des lecteurs sur des points précis.

Instructions communes à toutes les rubriques Présentation des manuscrits

Les manuscrits seront dactylographiés en double interligne, Times New Roman 12 (y compris les références), et comporteront au maximum 20 pages pour les articles de synthèse (50 000 signes espaces comprises), tableaux et figures compris, et 4 pages pour les « Mises au point » et « Actualités » (10 000 signes espaces comprises).

La première page doit comporter, dans l'ordre, le **nom de la rubrique envisagée**, le **titre en français**, le **titre en anglais**, les coordonnées de tous les auteurs (noms et prénoms développés, institutions, adresses postale et e-mail), ainsi que le numéro de téléphone et de fax de l'auteur correspondant.

L'auteur correspondant recevra un tiré à part électronique de l'article sous la forme d'un fichier PDF.

Les articles doivent être accompagnés de :

- un **résumé en français**, de 250 mots pour les articles de synthèse et de 50 mots pour les « Actualités » ou les « Mises au point », rédigé en vue d'offrir un aperçu rapide ;
- un **résumé en anglais**, de 250 mots pour les articles de synthèse et de 50 mots pour les « Actualités » ou les « Mises au point », visant à fournir une connaissance plus détaillée de l'article ;
- **3 à 5 mots clés en français et en anglais**, extraits du thésaurus MESH (consultable à l'adresse : <http://mesh.inserm.fr/mesh/search/index.jsp>) ;
- des **références bibliographiques** qui doivent offrir aux lecteurs la possibilité d'un approfondissement personnel d'une question plutôt que l'exhaustivité ;

- des **exergues** indépendants des titres permettant une lecture rapide. Ces exergues sont des phrases courtes (moins de 8 mots) qui apparaîtront comme telles dans le texte. Ces exergues doivent contenir les messages essentiels. Il ne faut pas en prévoir plus d'un toutes les deux pages environ. Ces phrases doivent être compréhensibles hors du texte. Il faut les placer dans le paragraphe dont elles dérivent et utiliser le surlignage jaune de Word pour qu'elles apparaissent clairement lors de la mise en page ;
- un **encadré**, en fin de texte, reprenant en un style très concis les quelques messages forts du texte (« *Take home messages* »). Cet encadré doit être limité à 5 phrases maximum débutant par un tiret.

Références

Elles doivent être classées selon leur ordre d'apparition dans le texte et appelées dans le texte par leur numéro placé entre crochets. La liste des références à la fin du texte ne doit pas être mise entre crochets ou parenthèses. Elles doivent mentionner tous les auteurs lorsqu'il y en a 6 ou moins ; lorsqu'il y en a 7 ou plus, n'indiquer que les 3 premiers suivis de et al. (en italique). Elles doivent indiquer dans l'ordre :

- *Pour les articles de revues* : Noms des auteurs suivis des initiales de leurs prénoms. Titre de l'article (dans la langue d'origine). Nom de la revue abrégé selon le style de l'Index Medicus (pas de ponctuation après les abréviations) et en italique année ; volume : première et dernière page de l'article. Numéro de doi associé à l'article cité si celui-ci existe/est connu (quelle que soit la revue concernée).

Exemple : Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2012 ; 358 : 1160-74.

- *Pour les livres* : Même présentation des auteurs. Titre du livre en italique. Ville : nom de l'éditeur, année de publication : numéro de page.

Exemple : Soria JC, Postel-Vinay S, *Le ciblage de la voie du VEGF*. Paris : John Libbey Eurotext, 2012 : 42-51.

- *Pour les chapitres de livres* : Même présentation des auteurs. Titre de l'article (dans la langue d'origine). In : noms et initiales des éditeurs, ed(s). Titre du livre en italique. Ville : nom de l'éditeur, année de publication : première et dernière page du chapitre.

Exemple : Razavi D, Delvaux N, Fravaques C. Adaptation psychologique : généralités. In : Razavi D, Delvaux N, eds. *Précis de psychoncologie*. Issy les Moulineaux : Elsevier Masson, 2008 : 65-85.

Les figures et tableaux

- **Figures** : les figures ne doivent pas être intégrées dans le texte : chaque figure est fournie sous la forme d'un fichier séparé. Elles doivent être appelées dans le texte et numérotées de la façon

suivante : (*figure 1*). Les photographies sont transmises sous format (JPEG ou TIFF) avec une résolution minimale de 300 dpi, sous peine de ne pouvoir être imprimées. Les dessins ou schémas sont transmis sous fichier Word®, Powerpoint®, Excel® ou PDF (avec une résolution d'environ 600 dpi). Les lettres, chiffres ou symboles sont clairs et de taille suffisante pour que chaque élément soit parfaitement lisible. Les titres ou explications détaillées ne figurent pas sur l'illustration. Le texte de la figure doit être traduit s'il est en anglais.

- **Tableaux** : chaque tableau est dactylographié en double interligne sur une page séparée. Les tableaux doivent être fournis au format Word® sous une vraie structure de tableau (lignes, colonnes). Les tableaux sous forme d'images scannées ne sont pas acceptables et ne peuvent être traités. Ils sont numérotés (chiffre arabe) dans l'ordre de leur première citation dans le texte, et apparaissent dans ce dernier sous la forme : (*tableau 1*). Ils sont accompagnés d'un titre placé au-dessus des tableaux. Les explications ou notes diverses figurent au-dessous des tableaux.

Figures et tableaux doivent toujours être légendés, en français et en anglais. Les légendes doivent être concises mais compréhensibles sans qu'il soit nécessaire de se référer au texte. Les abréviations utilisées sur la figure ou dans le tableau sont définies dans la légende.

Abréviations et sigles

La revue *ITO* étant une revue pluridisciplinaire, les auteurs doivent éviter les abréviations. Tout sigle ou abréviation doit être explicité à sa première apparition dans le texte et sous chaque tableau.

Soumission des manuscrits

Les manuscrits doivent être adressés par e-mail (.doc ou .rtf) à la rédaction : marine.riviere@jle.com

La rédaction se réserve le droit de renvoyer aux auteurs tout manuscrit dont la présentation ne serait pas conforme à ces recommandations. Elle se réserve également le droit de modifier la forme d'un manuscrit pour l'adapter au style de la revue.

Nous remercions les auteurs de leur contribution à la revue.

Le Comité de rédaction