

BILAN D'ACTIVITÉ

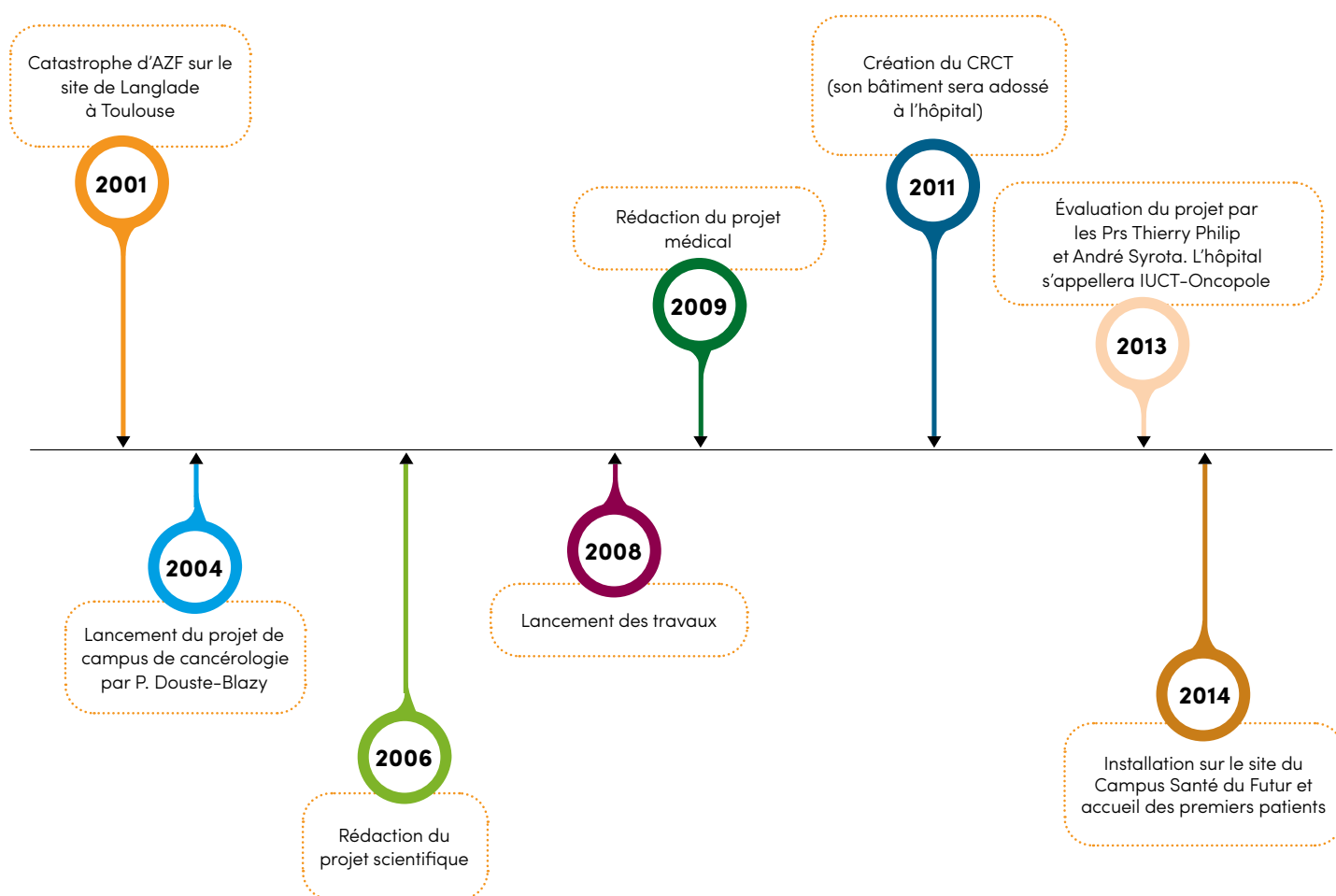
INSTITUT UNIVERSITAIRE DU CANCER
TOULOUSE ONCOPOLE

—
2019



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE
Oncopole

Les grandes dates de la construction de l'IUCT-Oncopole



L'Institut universitaire du cancer de Toulouse Oncopole (IUCT-Oncopole) regroupe l'Institut Claudius Regaud (Centre de lutte contre le cancer), des services et activités oncologiques du CHU de Toulouse et le Centre de recherches en cancérologie de Toulouse (CRCT). 1900 professionnels y exercent leur métier. Ce modèle d'organisation, unique en France, mutualise les compétences et plateformes de haute technologie. Les missions de l'Institut sont le soin, la recherche et l'enseignement.

Depuis son ouverture en 2014, le nombre de patients pris en charge augmente chaque année.

1700 d'entre eux ont bénéficié de l'innovation thérapeutique en 2019. L'Institut compte 450 essais cliniques actifs dont un tiers dédié à l'immunothérapie. 56 % des inclusions s'effectuent pour les essais de phase précoce. La forte implication des cliniciens dans les 21 équipes de recherche fondamentale et translationnelle est un puissant moteur d'innovation pour le continuum soin-recherche.

Les résultats de l'année 2019, incluant également les activités de cancérologie des sites de Purpan et Rangueil / Larrey sont présentés dans ce rapport.

Sommaire

Chiffres clés	p.5
Entretiens avec la direction générale	p.6
Faits marquants 2019	p.10
I- Un centre de référence au cœur des réseaux	p.12
Un site unique	
Organisation	
Organisation de l'activité médico-clinique	
Réseau local	
Réseau national	
Réseaux européens et internationaux	
II- La recherche fondamentale et translationnelle	p.24
Le Centre de recherches en cancérologie de Toulouse	
Les programmes de recherche	
Les équipes	
Interconnexions CRCT - IUCT-O	
III- Soin et recherche clinique	p.46
Chiffres clés	
Un parcours pensé pour chaque patient	
Les Partenariats santé	
L'innovation au cœur du parcours de soins	
La recherche clinique	
Quelques projets de recherche	
L'activité des comités de coordination d'organes	
L'activité médico-technique	
IV- Valorisation	p.84
Les publications	
Les brevets	
La diffusion des savoirs	
Soutenir nos actions	
Principales publications scientifiques en 2019	

Responsables de publication : Pr Jean-Pierre Delord, Pr Gilles Favre, Jean-Marc Perez. **Comité de rédaction** : Anne-Laure Fize, Valérie Flipo, Dominique Lautier, Alexandre Abgrall. **Crédits photos et images** : Laurent Mazoyer, Ligne Sud, Hélène Ressayres, CHU de Toulouse, Igor Bertrand (CHU Toulouse), P.Nin (CRCT). **Conception et réalisation** : Agence Ligne Sud. **Impression** : Evoluprint

CHIFFRES CLÉS

2019



1900
collaborateurs
166
médecins
163
chercheurs
1 246
étudiants



10 555 patients (file active hospitalisation)
35 423 patients suivis



187 greffes et **8** patients traités
par *CAR-T cells*
11 plateformes technologiques
201 études cliniques ayant inclus des
patients en 2019
16 % de la file active de patients
inclus dans un essai clinique
633 publications
16 brevets obtenus
moins de 6 mois pour qu'une
découverte du CRCT soit déclinée
en essai clinique à l'IUCT-O

107 899 séjours

DMS en hospitalisation complète : **6,20 jours**

79,6 % d'ambulatoire dans les services d'hospitalisation

306 lits - **94** places en hôpital de jour

58 107 séances de radiothérapie

764 643 euros
de dons et legs
15 000 donateurs
1 fondation





Pr Jean-Pierre Delord, Directeur Général de l'Institut
Claudius Regaud et administrateur du GCS IUCT-Oncopole

66 Consolidation et exigence 79

Au cours de l'année 2019, le Professeur Michel Attal a souhaité mettre fin à son mandat de Directeur de l'Institut Claudius Regaud et d'Administrateur de l'IUCT-Oncopole. Sous sa direction, en collaboration avec la direction du CHU de Toulouse, le premier élan de l'IUCT-Oncopole s'est déroulé dans d'excellentes conditions. Le dynamisme insufflé par le Professeur Michel Attal a permis à l'IUCT-Oncopole d'être au rendez-vous des défis qui ont prévalu au lancement de ce projet : devenir un centre de recours régional, prendre en charge les patients qui nous sont adressés de façon à la fois humaine et innovante, notamment ceux atteints des pathologies les plus complexes, mettre l'expertise de l'IUCT-Oncopole au service de l'offre publique de soin, du réseau sanitaire régional, créer les conditions d'une collaboration efficace avec le Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse et inscrire ainsi ce centre comme l'un des plus grands centres de recherche clinique et translationnelle à l'échelle européenne.

Ce projet initial est entré dans sa phase de consolidation. Nous devons poursuivre les missions qui nous ont été fixées et maintenir l'esprit dans lequel nous avons travaillé depuis six ans maintenant. L'héritage qui nous est confié est celui d'une exigence permanente : en matière de qualité des soins, en matière d'innovation médicale, et, essentiellement, en matière d'excellence scientifique.

Pour cela nous devons, dans les années à venir, d'abord adapter notre offre hospitalière aux besoins des populations, en renforçant l'offre de soins, notamment en hématologie. Il nous appartient également, dans le domaine de l'innovation et de la recherche clinique de promouvoir plus encore les évaluations biologiques « de rupture » : signature moléculaire, prédiction du risque et des effets des traitements, mesure et détection des « maladies résiduelles ». Ici, renforcer nos efforts sur des champs de recherche plus fondamentaux (métabolisme des cellules cancéreuses, *single cell* par exemple) nécessitera de soutenir les plateformes technologiques partagées entre la clinique et la recherche. Nous voyons bien actuellement que la médecine du XXI^e siècle nous donnera les moyens, en étant à l'interface avec les sciences dures, les mathématiques en particulier, de gérer des données massives et complexes issues des soins et de la recherche.

Consolidation et exigence, notre feuille de route pour les années à venir est claire : la seule façon d'améliorer l'efficacité des soins donnés aux patients est de hisser la recherche clinique et translationnelle de l'IUCT-Oncopole au niveau de celle des plus grands centres. Nous aurons à cœur de prolonger l'héritage exceptionnel que nous laisse le Professeur Michel Attal, auquel je succède en mesurant les grandes responsabilités qui me sont confiées. Cet héritage est une part du patrimoine du CHU de Toulouse et de l'Institut Claudius Regaud, il nous incite à viser l'excellence.

66 L'IUCT-O, l'innovation en oncologie 79



Marc Penaud, directeur général du CHU de Toulouse

Depuis 6 ans, l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopole (IUCT-O) constitue un accélérateur unique en France en matière de cancérologie, en unissant les forces du CHU et de l'Institut Claudius Regaud au bénéfice du soin, de la recherche et de l'enseignement. En plaçant l'innovation au cœur des pratiques, il offre dès aujourd'hui aux malades du territoire un accès à la santé du futur.

L'innovation médicale au cœur de l'offre de soin : en 2019, le service d'hématologie du Pr Recher a inauguré à Toulouse l'immunothérapie personnalisée en traitant son premier patient par *CAR-T cells* (*Chimeric Antigen Receptor T-Cells*). Grâce à cette thérapie génique, de nombreux patients aux lymphomes jusqu'alors incurables ont désormais un espoir thérapeutique. Très prometteuses, les thérapies par *Car-T cells* n'en sont qu'à leurs débuts à l'IUCT-O. De nouvelles indications pour leucémie et des essais cliniques sur certains myélomes sont d'ores et déjà en cours dans nos services. À terme, près de 60 patients pourront bénéficier de cette médecine ultra personnalisée chaque année. L'innovation en cancérologie et la dynamique de l'IUCT-Oncopole rayonnent d'ailleurs sur toute la cancérologie publique toulousaine puisque cette année, des chirurgiens du CHU ont réalisé une première mondiale en reconstruisant complètement le nez d'un patient porteur de cinq carcinomes basocellulaires.

L'innovation dans la qualité des soins et de la recherche : après plus de 18 mois de travail et une mobilisation sans précédent des équipes, l'IUCT-Oncopole a été certifié « Comprehensive Cancer Center ». Ce label obtenu après visite de certification de l'OEIC (Organisation of European Cancer Institutes) fait entrer l'IUCT-Oncopole dans le cercle très fermé des meilleurs centres européens en matière de traitement du cancer, de recherche et d'innovation pour les

patients. Cette dynamique d'amélioration continue est renforcée par notre engagement dans une accréditation de réseau, dite « Network » visant à reconnaître la qualité des soins en cancérologie et la fluidité des parcours sur l'ensemble des sites de la cancérologie publique toulousaine. Regroupés au sein de l'Association Toulousaine d'Oncologie Publique (ATOP), les services de cancérologie de l'IUCT-O et du CHU à Purpan, Rangueil et Larrey sont engagés dans cette démarche d'excellence et ont pour ambition d'être le premier réseau certifié en Europe. En parallèle, le CHU de Toulouse et l'IUCT-O ont été reconnus « centre d'excellence européen sur les tumeurs neuroendocrines ». Cette certification décernée par l'ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) est une reconnaissance internationale de notre expertise multidisciplinaire sur la prise en charge de patients porteurs de tumeurs neuroendocrines digestives.

L'innovation organisationnelle : L'excellence, la qualité et l'innovation ont comme corollaires une gouvernance et des organisations agiles. La Fédération hospitalo-universitaire d'oncologie publique qui sera pilotée dès 2020 par le Pr Julien Mazières aura très prochainement cette vocation. Cette structure transversale réunira autour d'une stratégie commune et d'un projet médicoscientifique ambitieux, l'ensemble des forces hospitalières dédiées à la lutte contre le cancer, des sites de l'IUCT-O, de Purpan, de Rangueil et de Larrey. Enfin, je souhaite rendre un hommage appuyé au Pr Michel Attal sans qui l'IUCT-O ne serait pas le centre qu'il est devenu. Je souhaite aussi exprimer toute ma confiance au Pr Jean-Pierre Delord pour continuer à porter à mes côtés ce projet si singulier au service de nos patients. Je tiens enfin à chaleureusement remercier chaque professionnel mobilisé quotidiennement dans la lutte contre le cancer et l'accompagnement des malades. Ce rapport d'activité est le reflet de leur travail.



Consolidation de ses axes de recherche, renouvellement du LabEx TOUCAN, mise en place de l'École universitaire de recherche CARE, collaborations accrues : le CRCT, sous l'impulsion de son directeur, le professeur Gilles Favre, renforce ses ambitions. Et affirme sa volonté d'ouverture.

Le Pr Gilles Favre

Renforcer notre volonté d'ouverture

Quelles grandes étapes ont structuré l'année 2019 ?

Gilles Favre : 2019 a été l'occasion de repenser notre projet pour les années à venir, de restructurer les équipes de recherche, de se poser les bonnes questions pour appréhender au mieux les années qui arrivent. Tous les 5 ans en effet le comité Hcéres (haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur) auditionne les équipes du CRCT en vue de leur renouvellement. La visite a eu lieu en novembre et a grandement mobilisé les chercheurs.

Quels sont les axes de ce projet renouvelé ?

Nous avons structuré les activités du CRCT selon quatre axes de recherche (Signalisation oncogénique, dommages à l'ADN et instabilité génétique, ARN et cancer, Microenvironnement tumoral et métabolisme, et Onco-immunologie), menés par 17 équipes, soit 420 personnes. À ces axes s'ajoutent deux programmes de recherche intégrée (Résistance thérapeutique et Développement d'approches mathématiques, physiques et informatiques en oncologie), menés en partenariat avec la clinique et d'autres équipes de recherche toulousaines. Fin 2019, le renouvellement du Laboratoire d'Excellence TOUCAN, pour 5 ans à hauteur de 3 millions d'euros, vient consolider le programme mené autour des mécanismes de résistance des cancers hématologiques.

Quelle est l'ambition pour les années à venir ?

Atteindre le niveau supérieur, tous les ans. Augmenter la visibilité, la reconnaissance internationale. En recherche le plateau n'existe pas, il faut toujours croître, avoir l'ambition de suivre une courbe ascendante. Cette ambition, nous la doublons d'une grande volonté

d'ouverture. Le CRCT accueille des chercheurs provenant du Laboratoire d'analyse et d'architecture des systèmes (LAAS-CNRS), et bientôt de l'Institut de recherche en informatique de Toulouse (IRIT) pour développer des programmes autour des grandes bases de données et de l'Intelligence artificielle. C'est une spécificité toulousaine : peu de centres vont jusqu'à accueillir des chercheurs de discipline différentes sur leur site. Cela montre bien la direction que nous prenons, vers la convergence des sciences dures avec nos sciences biologiques et médicales.

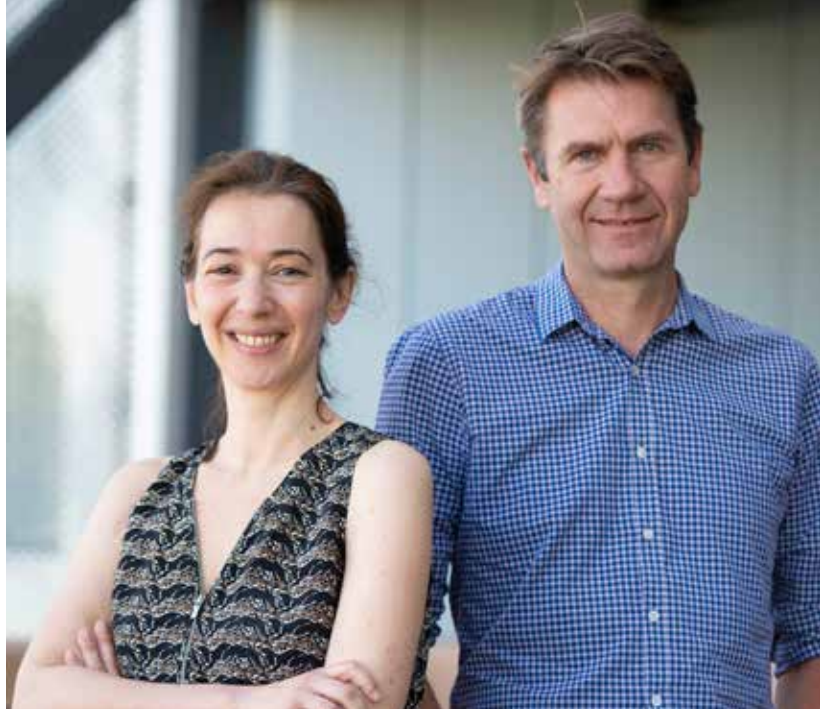
Nous sommes porteurs du projet CARE (Cancer, Aging and Rejuvenation) en collaboration avec nos collègues du vieillissement, lauréat de l'appel à projets EUR (École Universitaire de recherche), qui va former des jeunes, du master au doctorat, et notamment sur de nouveaux métiers, qui s'associent aux mathématiques, à l'informatique.

La concrétisation de la collaboration avec Roche/Genentech, qui a reconnu notre site par ses 20 centres mondiaux d'excellence de recherche en immunothérapie, sur des projets ambitieux qui associent trois équipes du CRCT avec des équipes de cliniciens de l'IUCT, l'augmentation du nombre de publications, notamment à fort impact, et l'augmentation du nombre de publications cosignées entre un chercheur et un clinicien, la création de start-ups issues de projets du Centre viennent encore souligner cette volonté.

Quelles sont les perspectives ?

Nous travaillons sur le Contrat de plan État-Région : nous espérons pouvoir augmenter notre potentiel technologique, en particulier dans le cadre du séquençage très haut-débit, afin d'augmenter le niveau de nos recherches que nous souhaitons orienter, de plus en plus, vers la cellule unique.

Le Haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (Hcéres), a étendu sa mission d'évaluation aux activités de recherche menées dans les centres hospitaliers universitaires. Les professeurs Camille Laurent et Julien Mazières portent l'axe cancer pour le CHU de Toulouse.



Les Prs Camille Laurent et Julien Mazières.

66 Favoriser les projets transversaux 79

Dans quel contexte intervient cette évaluation ?

Julien Mazières : Les CHU sont désormais évalués comme des structures de recherche par le Hcéres. Le périmètre de cette évaluation, conduite en décembre 2019, concernait donc exclusivement le CHU et portait sur l'ensemble de la recherche réalisée dans l'établissement, pendant la période 2014-2019.

Camille Laurent : Plusieurs axes étaient prédéterminés dans le dossier présenté par le CHU : le vieillissement, la neurologie, la cardiologie, les nouvelles technologies et le cancer. La formation à la recherche est également évaluée dans ce cadre, au même titre que les activités de recherche et innovation.

Sur quels points porte cette évaluation ?

Julien Mazières : Une première partie examine ce qui a été entrepris au cours des années précédentes. Cela nous a permis de porter un éclairage sur la façon dont la recherche en cancérologie a été structurée à Toulouse, en nous appuyant sur cinq faits marquants : la restructuration de la cancérologie publique toulousaine depuis 2014, la coordination d'essais de phase III qui ont impacté la prise en charge des patients, la structuration de la recherche translationnelle avec le CRCT, notamment avec le Labex Toucan, l'émergence de l'axe pharmacologie épidémiologique et sociale, approche unique en France dans le projet Captor, et enfin, la constitution de cohortes de patients et de biobanques.

Camille Laurent : Pour illustration, nous sommes responsables scientifiques de la collection nationale CeVI sponsorisée par l'institut Carnot Calym qui met en commun les échantillons de lymphome prélevés dans six centres en France, et qui comporte plus de 6000 échantillons annotés. La cohorte internationale liée au myélome, coordonnée par l'équipe toulousaine, est la plus grande collection mondiale.

La cohorte nationale BACAP, qui concerne les échantillons du cancer du pancréas, promue par le CHU, est unique sur le territoire.

Le rayonnement de l'axe cancer est également à souligner : nous faisons partie des groupes coopérateurs les plus influents, nous comptons nombre d'experts internationaux, nous avons reçu des distinctions scientifiques et bénéficions d'une reconnaissance de l'influence de la recherche, en particulier concernant les professeurs Michel Attal et Hervé Avet-Loiseau.

Quelles sont les perspectives ?

Julien Mazières : Du point de vue de l'organisation, l'objectif que nous poursuivons est d'avoir pour Toulouse un projet d'oncologie publique unique, certifiée par un label qualité d'excellence européen (certification OEI). Quant aux perspectives présentées sur les axes de recherche, elles sont de deux types : chacun, organe par organe, va continuer à avancer sur la recherche translationnelle, les bases de données, la biobanque et les essais cliniques. L'objectif est également de favoriser les projets transversaux, plus ambitieux et qui permettent de conforter la lisibilité du site toulousain. Les trois thèmes identifiés s'attachent à l'évaluation précoce du risque de cancer, à l'optimisation des traitements existants en caractérisant les mécanismes de résistance.

Camille Laurent : Le dernier axe enfin, celui des nouvelles technologies et de l'intelligence artificielle mis au service du patient, représente également un enjeu crucial.

L'axe cancer en chiffres

1000 publications en 5 ans
800 essais cliniques
5000 patients inclus



FAITS MARQUANTS 2019

JANVIER

Lancement de « Mon E-Suivi IUCT-Oncopole »

L'application web complète les dispositifs de suivi téléphonique pour les patients à domicile.

MARS

Labellisation CLIP2 renouvelée

L'INCa reconduit la labellisation pour les essais de phase précoce CLIP² (réfèrent : Pr J.-P. Delord) du Bureau des essais cliniques (BEC) pour 5 ans.

MAI

580 000 euros pour le projet SI2GMA

Le projet SI2GMA porté par le Pr E. Moyal est lauréat du 1^{er} appel à projet SIGN'IT de la Fondation ARC. L'objectif est d'étudier l'efficacité de l'association radiothérapie-immunothérapie pour traiter les glioblastomes récidivants.

FÉVRIER

FÉVRIER

Le LabEx TOUCAN est prolongé pour 5 ans

TOUCAN (LabEx 2011), un projet « d'Analyse Intégrée de la Résistance dans les Cancers Hématologiques » porté par le Pr Pierre Brousset, est reconduit pour 5 ans à hauteur de 8,5 millions €.

AVRIL

AVRIL

En rouge et noir

Le partenariat Sport et cancer entre l'IUCT-Oncopole, le Stade Toulousain, la CAMI et Malakoff Médéric Humanis, est mis à l'honneur lors du match contre l'AS Clermont Auvergne, disputé au Stadium.

JUIN

JUIN

42 participations à l'ASCO

Au 55^e Congrès de l'ASCO, l'IUCT-Oncopole et le CRCT totalisent 42 communications dont 1 communication orale du Pr M. Attal cosignée avec P. G. Richardson du Dana Farber Cancer Institute.





JUILLET

Les CAR-T cells à l'IUCT-Oncopole

Un premier patient est traité par la technique innovante des *CAR-T cells* le 30 juillet 2019, puis 7 autres entre septembre et décembre 2019.

SEPTEMBRE

Certifiés « Centre d'excellence européen sur les tumeurs neuroendocrines »

L'IUCT-Oncopole et l'IUCT-Rangueil Larrey, associés dans le cadre du « Centre d'Excellence Universitaire des Tumeurs Neuroendocrines de Toulouse », ont été labellisés par l'*European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS).

NOVEMBRE

Highly Cited Researchers 2019

Le cabinet Clarivate Analytics a identifié le Pr H. Avet-Loiseau comme l'un des chercheurs les plus influents de la dernière décennie.

L'IUCT-Oncopole devient un espace sans tabac

À l'occasion du Mois sans tabac, l'IUCT-Oncopole signe avec la Ligue contre le cancer une convention de partenariat « Espace sans tabac », le premier site labellisé en Haute-Garonne.

Evaluation du CRCT

Le comité Hcéres (Haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur) auditionne les équipes du CRCT en vue de leur renouvellement.



JUILLET



AOÛT

AOÛT

Hôpitaux et cliniques, le palmarès Le Point 2019

L'IUCT-Oncopole se positionne notamment 3° pour la prise en charge des cancers ORL, 5° pour la chirurgie des cancers du sein, et 6° pour la chirurgie des cancers gynécologiques.



SEPTEMBRE

OCTOBRE



OCTOBRE

Toxicités dermatologiques : lancement d'un réseau européen

Création du réseau *ENCADO - European Network for Cutaneous Adverse events to Oncologic drugs* par le Dr V. Sibaud en collaboration avec le CHU de Naples et le CHU de Madrid.

L'IUCT-Oncopole s'illumine en rose

Durant le mois de sensibilisation Octobre Rose, la façade du bâtiment est éclairée en rose. La 4° édition de la journée La Vie Après rassemble plus de 300 patientes aux conférences et ateliers.



NOVEMBRE



DÉCEMBRE

DÉCEMBRE

« Alliance Oncopole »

Un accord-cadre pluriannuel a été signé avec l'Institut de Recherche Pierre Fabre pour dynamiser l'innovation en cancérologie et développer de nouvelles alternatives thérapeutiques personnalisées.

Visite d'accréditation OEIC

Les auditeurs de l'*Organisation of European Cancer Institutes* visitent le site en vue de l'accréditation *Comprehensive Cancer Center*.

L'IUCT-Oncopole au Congrès de sénologie SABCS

L'IUCT-Oncopole totalise 10 communications et une présentation orale en session plénière du Pr Florence Dalenc (résultats de l'essai de phase II SAFIRO2-IMMUNO - promotion UNICANCER).

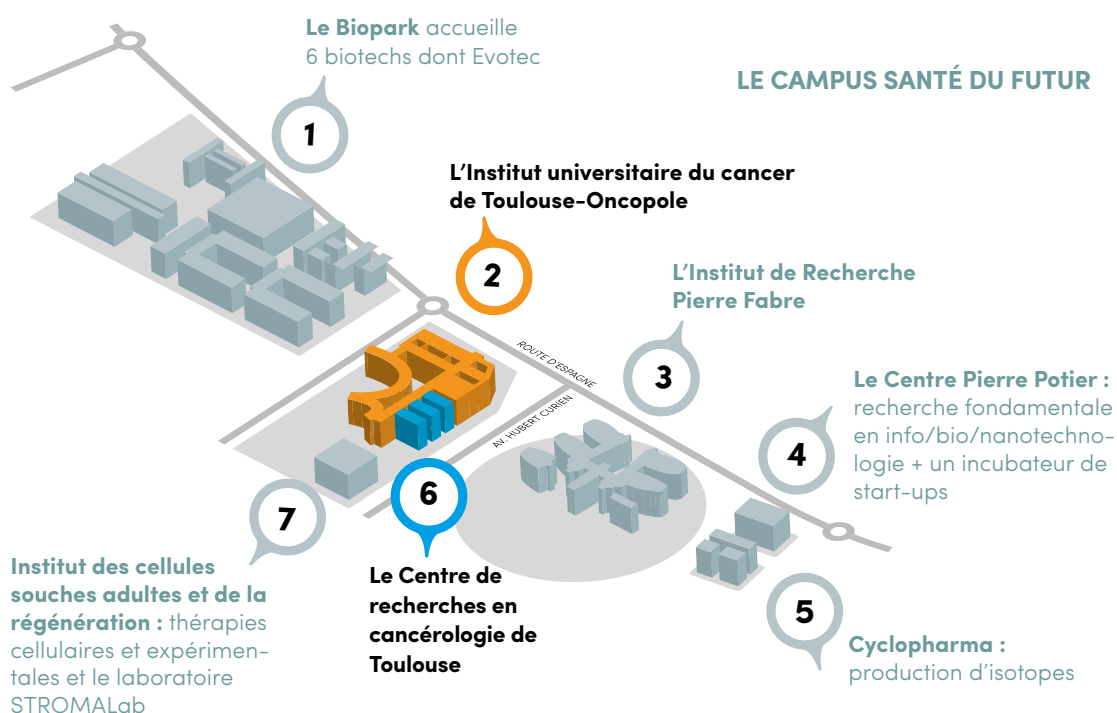


UN CENTRE
DE RÉFÉRENCE
AU CŒUR DE RÉSEAUX

Un site unique

Le Campus Santé du Futur, Oncopole Toulouse

Le Campus Santé du Futur rassemble les compétences académiques, scientifiques, médicales, cliniques, industrielles, publiques et privées autour d'un même objectif : la lutte contre le cancer. Plus de 4 000 professionnels travaillent quotidiennement sur ce campus de 220 hectares où se trouvent, en son coeur, l'hôpital IUCT-Oncopole et le Centre de recherches en cancérologie de Toulouse (CRCT).



Un **Biopark** accueille la chimiothèque Sanofi, des plateformes technologiques (*Trans-Hub Integrated Sanofi Platform*, unité exploratoire, *screening in vitro* et *in vivo*) ainsi que six entreprises de biotech (EVOTEC, DExStr, Hyphen, Lifesearch, Omilo, TIST).

L'Institut de technologies avancées en sciences du vivant (ITAV) / Centre Pierre Potier est à la fois une unité de recherche comprenant 7 équipes de recherche CNRS et des plateformes en bio-nanotechnologie, chimie synthétique automatisée, imagerie multi-échelle photonique, ainsi qu'une pépinière d'entreprises.

Géré par l'Établissement Français du Sang (EFS) Occitanie Pyrénées-Méditerranée, l'**INstitut des CELLules souches adultes et de la RÉgénération (INCERE)** rassemble des chercheurs d'équipes publiques et privées. Ainsi, sur 3 000 m², l'INCERE accueille le laboratoire STROMALab formé d'équipes de l'EFS, de l'Université Toulouse III-Paul Sabatier, de l'École nationale vétérinaire

de Toulouse (ENVT), du CNRS et de l'Inserm. L'INCERE a également vocation à héberger des start-ups travaillant dans le domaine des cellules souches, à l'image de Cell-Easy, installée depuis avril 2019. Enfin, il met à disposition des entreprises un équipement de production de très haut niveau.

À proximité de l'IUCT-Oncopole, une **Maison Commune** propose divers services aux patients (Ligue départementale contre le cancer, salon de coiffure spécialisé, activités physiques adaptées développées avec la Cami, etc.).

Enfin, en 2019, la **clinique de soins de suite et de réadaptation** oncologiques et gériatriques Estela a ouvert ses portes. Dans le cadre d'un partenariat, les équipes de l'IUCT-Oncopole ont formé les personnels médicaux et paramédicaux pour assurer une continuité de prise en charge des patients atteints de cancers.



Accueil principal de l'établissement

Continuum soin-recherche

L'imbrication géographique entre les unités de soins de l'IUCT-Oncopole et les équipes de recherche du CRCT – matérialisée par une passerelle reliant les deux bâtiments – est une véritable valeur ajoutée du site. Cette organisation permet par ailleurs la mutualisation de plusieurs plateformes, laboratoires et unités du « continuum soin-recherche » :

- **1 Pôle technologique**

avec 9 plateaux techniques intégrés

(responsable : Dr F. Lopez)

- **1 plateforme de phase préclinique**

CREFRE-US006

(directeurs : Dr Y. Barreira, puis Dr M. Bardotti)

- **1 plateau d'anatomopathologie**

regroupant 30 praticiens (responsable : Pr P. Brousset)

- **1 plateforme de transfert en hématologie**

avec 2 unités de recherche :

pharmacogénomique du myélome (responsable : Pr H. Avet-Loiseau)

et leucémies aiguës (responsable : Pr E. Delabesse)

- **1 laboratoire de biologie moléculaire oncologique**

(responsable : Pr G. Favre) avec 5 unités :

pharmacologie (responsable : Pr E. Chatelut),

biologie de réponse rapide (responsable : Dr L. Malard),

biologie prospective (responsable : Dr A. Pradines),

oncogénétique (responsable : Dr C. Toulas),

immunomonitoring (responsable : Pr M. Ayyoub)

- **1 centre de ressources biologiques**

(CRB) – cancer (responsable : Pr A. Gomez-Brouchet)

- **1 unité de support biopathologique des essais cliniques**

(SBEC) (responsable : Pr P. Rochaix)

- **1 unité de recherche clinique en pharmacie**

(responsable : Dr A. Grand)

Développement durable et innovation en mobilité urbaine

Situé sur une ancienne friche industrielle, le Campus Santé du Futur s'intègre petit à petit dans la dynamique de développement durable de la Métropole toulousaine. Une voie verte le long de la Garonne entre le Campus et la prairie des Filtres (2,5 km) permet de rejoindre le centre-ville par des moyens de mobilité doux.

De plus, le nouveau Téléphérique urbain sud (TUS) reliera en 10 minutes l'IUCT-Oncopole à l'Université Toulouse III-Paul Sabatier (3 km) en passant par le CHU de Rangueil, début 2021. Il s'agira du plus grand téléphérique urbain de France. L'innovation dans les transports sera également développée sur le site au travers d'une navette autonome qui permettra de transporter personnels et patients depuis les parkings jusqu'à l'IUCT-Oncopole. L'inauguration est prévue fin 2020.

Par ailleurs, une centrale photovoltaïque au sol de 19 hectares est en cours de construction pour une mise en service prévue en 2020. Lauréat de l'appel d'offres de la commission de régulation de l'énergie du ministère de la Transition écologique et solidaire, ce projet prévoit plus de 35 000 panneaux qui produiront l'équivalent de la consommation électrique de 3 000 habitants.

De son côté, depuis 2017, l'IUCT-Oncopole s'est lancé dans l'éco-pâturage (six brebis castillonnaises entretiennent 3 000 m² d'espaces verts) et a installé plusieurs ruches sur ses toits. Ces dernières produisent chaque année entre 30 et 50 kg de miel.

Organisation

La mise en place d'un conseil stratégique, d'une direction scientifique commune entre les soins et le centre de recherches (CRCT), ainsi que d'un conseil scientifique renforcent la gouvernance du site. Les programmes de recherche translationnelle sont tous pilotés par un binôme médecin-chercheur.

Les trois IUCT : Purpan, Rangueil-Larrey, Oncopole

En se regroupant, l'Institut Claudius Regaud (ICR) et les services d'oncologie du CHU de Toulouse proposent une offre de soins publique complète et innovante, répartie sur 3 sites sans doublon : IUCT-Purpan, IUCT-Rangueil-Larrey et IUCT-Oncopole.



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE
Oncopole

- Hématologie
- Cancers de la femme
- Urologie (médicale et radiothérapie innovante)
- Cancers ORL
- Cancers de la peau : mélanomes
- Sarcomes
- Neuro-oncologie
- Thyroïde & Tumeurs neuroendocrines
- Ongénétique
- Oncogériatrie (plateforme commune)
- Radiothérapie
- Médecine nucléaire et curiethérapie



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE
Purpan

- Tumeurs osseuses
- Tumeurs du système nerveux
- Oncogériatrie (plateforme commune)
- Oncopédiatrie
- Tumeurs maxillo-faciales
- Centre de médecine de la reproduction



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE
Rangueil - Larrey

- Cancers digestifs
- Cancers thoraciques
- Cancers de la thyroïde
- Cancers ORL : glandes salivaires, sinus, base du crâne
- Cancers urologiques : prostate, vessie, rein
- Chirurgie de reconstruction et de réhabilitation

Le GCS IUCT-Oncopole et son conseil stratégique

L'IUCT-Oncopole est organisé sous la forme d'un groupement de coopération sanitaire (GCS) de droit privé composé à part égale de l'Institut Claudius Regaud et du CHU de Toulouse.

Un règlement intérieur porté par le GCS IUCT-Oncopole précise la répartition des responsabilités, de l'autorité et des délégations. Les instances consultatives sont pour la plupart conjointes entre le CHU et l'ICR, tout en respectant la réglementation ou les statuts spécifiques à chacun des établissements. Des outils de gouvernance conjointe sont opérationnels depuis l'ouverture de l'IUCT-Oncopole.

GLOSSAIRE DES TERMES USUELS

L'IUCT-Oncopole : Groupement de coopération sanitaire (GCS) de droit privé composé à part égale de l'Institut Claudius Regaud et du CHU de Toulouse.

Les 3 IUCT : IUCT-Purpan, IUCT-Rangueil-Larrey et IUCT-Oncopole ; les trois sites sans doublon proposant une offre de soins publique complète en oncologie et issue du regroupement de l'Institut Claudius Regaud et des services d'oncologie du CHU de Toulouse.

L'IUCT : Groupement d'intérêt public (GIP) qui fédère tous les acteurs du soin, de la recherche et de la formation en cancérologie ainsi que la Communauté urbaine Toulouse Métropole, le réseau Oncomip (devenu Onco-Occitanie), la Ligue contre le cancer et la Fondation Toulouse Cancer Santé.

Une organisation en comités de coordination d'organes

Les orientations médico-scientifiques sont déclinées par comités de coordination d'organes garants de la pluridisciplinarité et de la continuité de prise en charge du diagnostic à l'après-cancer. Ils réunissent chaque semaine tous les spécialistes impliqués dans le parcours de soin.

Liste des 15 CCO de l'IUCT-Oncopole :

- **CCO Sénologie**
Responsables : Pr Florence Dalenc
Dr Eva Jouve – Dr Charlotte Vaysse
- **CCO Gynécologie**
Responsable : Dr Laurence Gladieff
- **CCO ORL**
Responsables : Pr Sébastien Vergez
Dr Michel Rives
- **CCO Sarcomes**
Responsable : Dr Christine Chevreau
- **CCO Neuro-oncologie**
Responsables : Pr Elizabeth Moyal
Dr Delphine Larrieu-Ciron
- **CCO Onco-dermatologie**
Responsables : Pr Nicolas Meyer
Dr Dimitri Gangloff
- **CCO Urologie**
Responsables : Pr Bernard Malavaud
Dr Loïc Mourey – Dr Pierre Graff-Cailleaud
- **CCO Oncogénétique**
Responsable : Pr Rosine Guimbaud
- **CCO Oncogériatrie**
Responsables : Dr Loïc Mourey
Dr Laurent Balardy
- **CCO Soins de support**
Responsables : Dr Nathalie Caunes-Hilary
Dr Virginie Woisard
- **CCO Hématologie**
Responsable : Pr Christian Récher
- **CCO Thyroïde et tumeurs neuroendocrines**
Responsables : Pr Frédéric Courbon
Pr Rosine Guimbaud et Pr Delphine Vezzosi
- **CCO Onco-thoracique**
Responsable : Pr Julien Mazières
- **CCO Onco-digestif**
Responsable : Pr Rosine Guimbaud
- **CCO Onco-pédiatrie**
Responsables : Pr Anne Laprie
Dr Marie-Pierre Castex

LES MEMBRES
DU CONSEIL DE
DIRECTION EN 2019



GCS IUCT Oncopole

Président : Marc PENAUD,
directeur général du CHU de Toulouse
Assemblée générale

Administrateur : Pr Michel ATTAL,
directeur général de l'IUCT-Oncopole
Directeurs administratifs :
Jean-Marc PEREZ
Elvis CORDIER

Conseil de direction :

- . Pr Michel Attal
- . Pr Odile Beyne-Rauzy
- . Pr Pierre Brousset
- . Pr Jean-Pierre Delord
- . Pr Gilles Favre
- . Dr Nathalie Caunes-Hilary
- . Pr Sébastien Vergez
- . Jean-Marc Perez

CRCT

Direction scientifique et de la
recherche / Relation avec le CRCT

Pr Gilles FAVRE

Direction des affaires médicales

Pr Jean-Pierre DELORD

Activités de soins

Anesthésie

Dr Sébastien PIERRE

Chirurgie

Pr Sébastien VERGEZ

Hématologie

Pr Christian RECHER

Médecine Interne

Pr Odile BEYNE-RAUZY

Oncogénétique

Pr Rosine GUIMBAUD

Oncologie Médicale

Pr Jean-Pierre DELORD

Radiothérapie

Pr Elizabeth MOYAL

Radiothérapie Interne Vectorisée

Pr Isabelle BERRY

Réanimation / soins continus

Dr Jean RUIZ

Soins Oncologiques de Support

Dr Nathalie CAUNES-HILARY

Support médicotechnique et Recherche

Anatomopathologie

Pr Pierre BROUSSET

Bureau des Essais Cliniques

Muriel POUBLANC

Bureau des Essais Cliniques Hématologie / Médecine interne

Dr Fabien Despas

Imagerie

Pr Frédéric COURBON

Laboratoire de Biologie Médicale

Pr Gilles FAVRE

Laboratoire d'Oncohématologie

Pr Eric DELABESSE

Pharmacie à Usage Interne

Dr Jean-Marie CANONGE

Physique Médicale

Régis FERRAND

Radioprotection

Bertrand DELPUECH

Tumorothèque / CRB

Pr Anne GOMEZ-BROUCHET



Bloc de compétence ICR



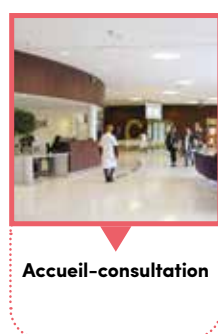
Bloc de compétence CHU



Bloc de compétence GCS IUCT-O

Organisation de l'activité médico-clinique

L'activité médico-clinique de l'IUCT-Oncopole
est organisée en 18 départements.



Réseau local

L'IUCT-Oncopole participe aux réseaux régionaux d'expertise et contribue au développement des soins de qualité et innovants pour tous les patients de la région.

Le réseau GENEPEY

Le CCO Oncogénétique est chargé de l'animation régionale du réseau GENEPEY, le réseau de prise en charge des personnes à risques GENEtique de cancer en Midi-Pyrénées soutenu par l'INCa. Le réseau GENEPEY vise à améliorer la prise en charge des personnes prédisposées héréditairement aux cancers du sein et de l'ovaire ou aux cancers colorectaux et de l'endomètre. Le réseau GENEPEY facilite et coordonne la mise en œuvre d'une prise en charge optimale en tenant compte des recommandations de l'INCa.

Le réseau ONCODIETS

2019 a été marqué par le lancement régional d'ONCODIETS, le 1^{er} réseau de diététiciens libéraux en cancérologie, qui a été matérialisé par l'organisation d'une première journée de formation à l'IUCT-Oncopole en décembre. Le réseau ONCODIETS propose aux diététiciens nutritionnistes de ville une collaboration avec les Centres de lutte contre le cancer (CLCC) dans l'objectif d'assurer la continuité des soins de ville de leurs patients.

Le réseau Onco-Occitanie

Dans le cadre de la réforme territoriale de 2015, les réseaux régionaux de cancérologie OncoLR et Oncomip ont fusionné pour donner le réseau Onco-Occitanie. Ses principales missions sont la coordination des prises en charge au niveau régional, la diffusion des référentiels et protocoles de suivi et l'accompagnement des professionnels. En 2019, le réseau a mené à bien plusieurs projets qui intéressent directement l'IUCT-Oncopole, à commencer par le lancement du projet « 3C & Réseau » intégrant les 38 3C d'Occitanie avec une feuille de route 2019-2021 commune. Le réseau a identifié 11 réunions de concertation pluridisciplinaire de recours labellisées « IUCT » dont 2 interrégionales. En 2019, 1 049 dossiers ont ainsi été discutés. Onco-Occitanie a participé à la mise en place des *CART-T Cells* et leur accessibilité aux patients d'Occitanie-Pyrénées (lire p 57), a créé un MOOC régional d'oncogériatrie (lire p 55), a poursuivi le développement du projet AJAMIP (lire p 73) et du projet oncofertilité sur le territoire. Le réseau a tenu sa première convention Onco-Occitanie en septembre dernier à Montpellier.

<http://www.onco-occitanie.fr/>

Le Cancéropôle Grand Sud-Ouest (GSO)

Le Cancéropôle GSO fédère autour de projets collaboratifs près de 500 équipes de recherche scientifiques et médicales de Bordeaux, Limoges, Montpellier, Nîmes, Poitiers et Toulouse. Le Cancéropôle anime un réseau dynamique de recherche en cancérologie par le biais d'appels à projets pour soutenir les projets les plus prometteurs dans la lutte contre le cancer et par les nombreux événements scientifiques qu'il organise.

www.canceropole-gso.org/

Le GIP IUCT

La dimension collaborative de l'IUCT a vu officiellement le jour à travers la constitution du Groupement d'intérêt public (GIP) approuvé par arrêté du ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes du 29 septembre 2014 publié au Journal officiel le 10 octobre 2014.

Le GIP IUCT, présidé par le Pr André Syrota, fédère tous les acteurs du soin, de la recherche et de la formation en cancérologie - l'ICR, le CHU de Toulouse, le GCS de cancérologie publique de Midi-Pyrénées, le GCS de cancérologie privée de Midi-Pyrénées, l'Inserm, le CNRS, l'Université Toulouse III Paul Sabatier -, ainsi que la Communauté urbaine Toulouse Métropole, le réseau Oncomip (devenu Onco-Occitanie), la Ligue contre le cancer et la Fondation Toulouse Cancer Santé. Son Conseil scientifique est composé de 13 chercheurs et médecins français et internationaux renommés :

- ✪ **Maria Blasco**
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid (Espagne)
- ✪ **Patrick Couvreur**
Université Paris-Saclay, Paris (France)
- ✪ **Anne Dejean**
Institut Pasteur, Paris (France)
- ✪ **Jean-Marc Egly**
Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), Strasbourg (France)
- ✪ **Bruno Goud**
Institut Curie, Paris (France)
- ✪ **John Hickman**
Coordinateur IMI, Paris (France)

- **Liselotte Hoejgaard**
University of Copenhagen (Danemark)
- **Cyril Kay**
University of Alberta, Edmonton (Canada)
- **Gillies McKenna**
Cancer Research UK (CRUK),
Oxford (Royaume-Uni)
- **Jacques Pouyssegur**
Institut de recherche sur le cancer
et le vieillissement (IRCAN), Nice (France)
- **Josep Tabernero**
VHIO, Barcelone (Espagne)
- **William Vainchenker**
Gustave Roussy, Villejuif (France)
- **Benoît Van den Eynde**
Ludwig Institute, Bruxelles (Belgique)

Ce conseil scientifique procède notamment aux choix des projets scientifiques qui seront développés par l'IUCT-Onco-pole et le CRCT dans le cadre des appels à projets du GIP IUCT et de la Fondation Toulouse Cancer Santé.

www.iuct.fr

L'Occitanie, une région où l'on meurt le moins du cancer

La cartographie des cancers publiée par Santé Publique France en 2019 met en évidence une sous-mortalité des cancers chez les hommes par rapport au reste de la France pour sept départements, à savoir l'Ariège, l'Aveyron, la Haute-Garonne, le Gers, le Lot, le Tarn et le Tarn-et-Garonne. Santé Publique France pointe un diagnostic plus précoce de tous les types de tumeurs et une prise en charge des patients plus efficace en Occitanie.

La Fondation Toulouse Cancer Santé (FTCS)

La Fondation Toulouse Cancer Santé – Innabiosanté (FTCS), reconnue d'utilité publique par décret en date du 5 mai 2006, a pour objet de développer la recherche et les connaissances dans le domaine des technologies et de la santé, et plus particulièrement sur la thématique du cancer. Ses Fondateurs sont les entreprises Amgen, GSK GlaxoSmithKline, Pierre Fabre, Siemens, Total et l'Institut Claudius Regaud. La FTCS s'est donné comme mission principale l'accompagnement du développement scientifique de l'IUCT. Pour cela, elle lance chaque année des appels à projets à caractère innovant, interdisciplinaire et fédérateur à destination de la communauté médico-scientifique toulousaine et régionale. La FTCS a pour objectif de permettre aux équipes de recherche de présenter des projets à risque qui sont les sources des avancées scientifiques, technologiques et économiques de demain. La FTCS et le GIP IUCT partagent le même conseil scientifique.

<https://www.toulousecancer.fr/>

L'Etablissement Français du Sang (EFS)

Sur le site de l'Oncopole, l'EFS dispose :

- d'une unité de prélèvement de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez les adultes (installée au sein de l'IUCT-Oncopole) pour répondre aux besoins des 3 IUCT. Prélèvements en 2019 : 208 CSH autologues, 32 CSH allogéniques et 3 lymphocytes/cellules. Par ailleurs, depuis le 1^{er} novembre 2019, les échanges érythrocytaires réalisés essentiellement chez des patients drépanocytaires sont réalisés dans cette unité (environ 70 actes par an).
- d'une unité de thérapie cellulaire (installée au sein de l'IUCT-Oncopole) pour préparer et stocker les prélèvements de moelle et de cellules souches et répondre aux demandes régionales, nationales et internationales. Cessions en 2019 : 134 CSH autologues, 61 CSH allogéniques, 15 moelles et 28 de cellules mononucléées / 2 850 greffons stockés dans l'azote liquide.
- Ces deux unités sont impliquées dans le déploiement des traitements novateurs par *CAR-T cells* en relation étroite avec les cliniciens et les laboratoires pharmaceutiques concernés. En 2019, 10 patients ont ainsi pu être prélevés et 8 traités.

L'EFS assure enfin la gestion de l'Institut des Cellules souches adultes et de la REgénération (INCERE) qui héberge l'unité mixte de recherche STROMALab (dont l'activité est focalisée sur le rôle et les fonctions des cellules souches adultes et en particulier les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse et des tissus adipeux et leurs utilisations en médecine régénératrice) et une start-up, Cell-Easy, qui développe des capacités de production clinique et des technologies innovantes pour accélérer l'adoption des cellules souches adultes en médecine régénératrice.

www.efs.sante.fr

Un dispositif de concertation « ville-hôpital » en test

Pour assurer le lien entre la ville et l'hôpital et améliorer le parcours des patients atteints de cancer solide métastatique, le département de médecine générale, le département d'oncologie médicale, le réseau régional de cancérologie Onco-Occitanie et l'ARS Occitanie, ont développé une stratégie qui consiste à positionner des médecins généralistes ayant fait une formation complémentaire en cancérologie (DESC) dans les centres de soins du cancer afin de créer une concertation structurée « retour à domicile » en collaboration avec le médecin généraliste référent du patient. L'IUCT-Oncopole accueille l'un des cinq « médecins généralistes DESC » de ce dispositif-test, qui sont répartis sur le territoire dans les bassins de santé de Toulouse où ils exercent à mi-temps (et mi-temps en cabinets de médecine générale). L'ambition est de permettre une transmission directe des informations entre soignants ainsi qu'une anticipation des besoins et une organisation des soins autour du patient. L'objectif est de réduire les venues non programmées dans les centres de soins spécialisés dans les « territoires de santé » et ainsi de permettre au patient de rester dans son bassin de santé, tout en conservant la même qualité de soins.

Coordonné par le Pr M.-E. Rougé-Bugat et financé dans le cadre d'un appel à projet de la DGOS (PREPS), ce dispositif-test intitulé CREDO prendra fin en 2020 et concernera au total 825 patients.

Réseau national

Au travers de l'Institut Claudius Regaud et du CHU de Toulouse, l'IUCT-Oncopole fait partie respectivement d'Unicancer et de la Fédération hospitalière de France (FHF). L'IUCT-Oncopole est très impliqué dans plusieurs groupes thématiques d'Unicancer ; en particulier, le Pr J-P. Delord est vice-président du groupe d'immuno-oncologie (GIO) créé en décembre 2016. Il est membre du Conseil scientifique et stratégique d'Unicancer.

Par ailleurs, l'IUCT-Oncopole est expert national pour plus d'une quinzaine de réseaux de l'INCa. Ainsi, l'IUCT-Oncopole est reconnu « Centre expert régional » dans le cadre de 8 réseaux labellisés par l'INCa :

- ❶ **CARADERM** : Cancers cutanés rares
(réfèrent : Pr N. Meyer)
- ❷ **CARARE** : Cancers rares du rein
(réfèrent : Dr C. Chevreau)
- ❸ **NETSARC+** : Sarcomes
(réfèrent : Dr C. Chevreau)
- ❹ **POLA** : Tumeurs oligodendrogiales de haut grade
(réfèrent : Pr E. Moyal)
- ❺ **REFCOR** : Cancers ORL rares
(réfèrent : Pr S. Vergez)
- ❻ **RENAPE** : Cancers rares du péritoine
(réfèrent : Dr G. Ferron)
- ❼ **TMRG** : Tumeurs malignes rares gynécologiques
(réfèrent : Dr G. Ferron)
- ❽ **TUTHYREF** – Cancers réfractaires de la thyroïde
(réfèrent : Dr S. Zerdoud)

Il est Centre expert régional anatomopathologique pour 4 cancers rares :

- ❶ **LYMPHOPATH** : Lymphomes
(réfèrent : Pr P. Brousset)
- ❷ **MESOPATH** : Mésothéliomes pleuraux malins et tumeurs rares rétropéritonéales
(réfèrent : Dr I. Rouquette)
- ❸ **RRePS** : Sarcomes des tissus mous et des viscères
(réfèrent : Dr S. Le Guellec)
- ❹ **TENpath** : Tumeurs neuro-endocrines rares
(réfèrent : Dr M. Danjoux)

Enfin, l'IUCT-Oncopole fait partie de réseaux de recherche labellisés par l'INCa :

- ❶ **CLIP²** : Centres Labellisés INCa pour les essais de phases précoces (réfèrent : Pr J-P. Delord)
- ❷ **ARCAGY-GINECO** : Groupe d'investigation national des études des cancers ovariens et du sein (réfèrent : Dr L. Gladieff)
- ❸ **LYSA** : Groupe fédérateur de recherche clinique et translationnelle sur le lymphome (réfèrent : Pr C. Laurent)
- ❹ **RADIOTRANSNET** : Recherche préclinique en radiothérapie en France (réfèrent : Pr E. Moyal)

Réseaux européens et internationaux

Tourné vers l'international, l'IUCT-Oncopole est membre actif (parfois membre fondateur) de plusieurs réseaux européens et internationaux.

Groupe Oncologique Catalogne-Occitanie (GOCO)

Créé en 1993, le GOCO est une association qui regroupe les professionnels de radiothérapie (médecins, physiciens, techniciens et infirmiers) de Catalogne et d'Occitanie. L'ambition est de promouvoir les disciplines propres de l'oncologie ainsi que la formation initiale et continue et les échanges interprofessionnels de l'oncologie et des disciplines associées. Les objectifs sont de rédiger des protocoles communs pour le diagnostic et le traitement, ainsi que de développer la recherche fondamentale et clinique en oncologie dans le Sud de l'Europe.

Organisation of European Cancer Institute (OECI)

Depuis 2018, l'IUCT-Oncopole est membre du réseau de structures de lutte contre le cancer OECI dont la mission est de créer une masse critique d'expertise et de compétences pour soutenir le développement de soins personnalisés. Sont ainsi regroupés près de 82 membres, dont 11 acteurs français, unis pour permettre aux patients dans toute l'Europe d'avoir accès aux meilleurs soins. Une démarche de labellisation *Comprehensive Cancer Center* a été entreprise en 2019 avec la réalisation d'un audit par 7 experts de l'OECI en décembre 2019. Les résultats sont attendus pour l'été 2020.

European Network for Cutaneous ADverse events to Oncologic drugs (ENCADO)

Sous l'impulsion du Dr V. Sibaud en collaboration avec le Pr G. Fabbrocini (CHU Federico II de Naples) et le Dr A. Freites-Martinez (CHU de Fuenlabrada de Madrid), le premier groupe européen de toxicités dermatologiques des traitements anticancéreux a vu le jour. La première réunion officielle d'ENCADO a eu lieu en octobre 2019 à Madrid lors du congrès européen de dermatologie (EADV). Ce réseau européen regroupe d'ores et déjà plus de 30 membres représentant 10 pays européens. Deux projets ont été lancés de façon inaugurale et feront l'objet de publications internationales prochainement :

- caractérisation des psoriasis induits par l'immunothé-

rapie anticancéreuse ;

- description des réactions vitiligoïdes survenant avec les anti CDK 4/6 (ribociclib, palbociclib).

L'IUCT-Oncopole est également représenté par le Dr E. Vigarios pour la coordination des toxicités endobuccales. La prochaine réunion est prévue à Vienne en 2020.

European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)

En 2019, l'IUCT-Oncopole et l'IUCT-Rangueil Larrey ont été certifiés « Centre d'excellence européen sur les tumeurs neuroendocrines » par l'*European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS). La structure ainsi labellisée porte le nom de « Centre d'Excellence Universitaire des Tumeurs Neuroendocrines de Toulouse ». Cette certification, portée par le Pr R. Guimbaud et le Dr L. Dierickx, est une reconnaissance de l'expertise multidisciplinaire du centre en termes de recrutement, de diagnostic, d'amélioration de la prise en charge thérapeutique, d'implication dans la recherche clinique et d'information des médecins sur cette pathologie rare des tumeurs neuroendocrines digestives. Seuls 4 centres sont labellisés en France (Paris, Lyon, Marseille et désormais Toulouse).

OncoDistinct

L'IUCT-Oncopole fait partie du réseau de recherche clinique international OncoDistinct. Initié en 2015, ce réseau comprend aujourd'hui 27 membres dont 12 *Comprehensive Cancer Centers* et 16 hôpitaux universitaires. Son objectif est d'initier des études multicentriques innovantes permettant d'accélérer le développement de médicaments anticancéreux, en particulier pour les situations où il n'existe pas de standard thérapeutique à ce jour.

European Society of Gynaecological Oncology

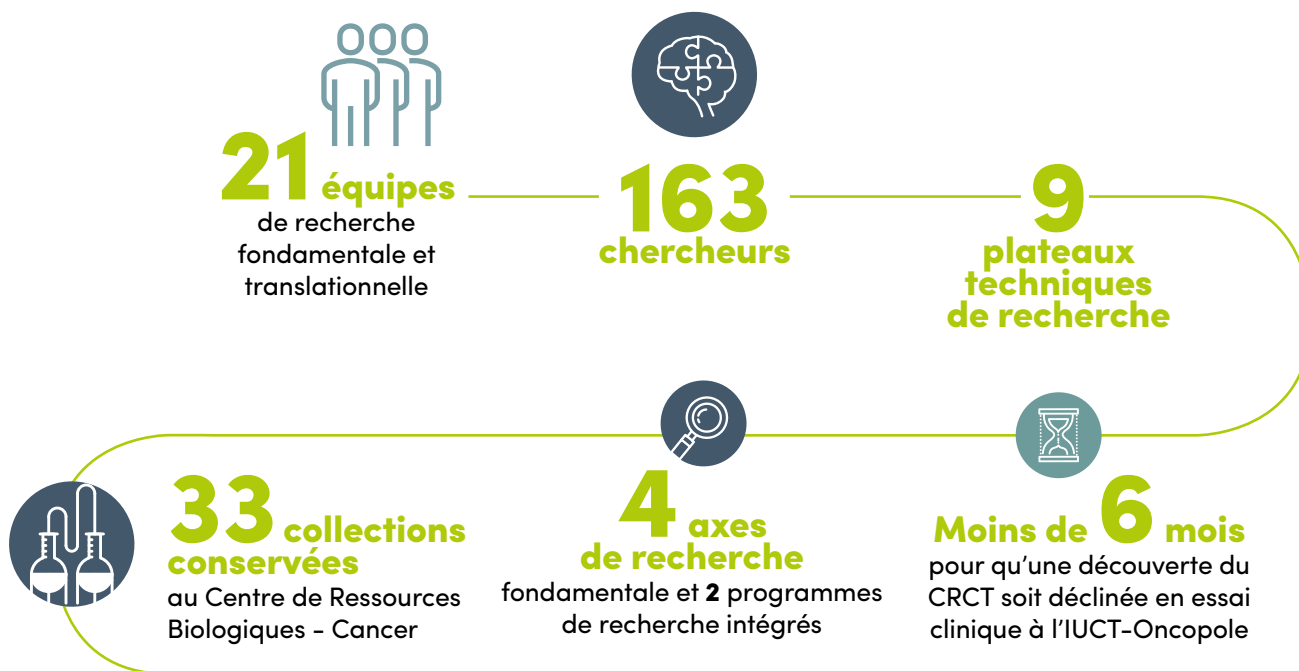
L'IUCT-Oncopole est accrédité par l'ESGO depuis 2017 pour délivrer des formations européennes de spécialisation gynécologie oncologique. Le 1^{er} diplôme a été délivré en 2019 au Dr C. Martinez Gomez. Seuls 7 autres centres français sont accrédités pour délivrer ces formations d'excellence.



LA RECHERCHE FONDAMENTALE
ET TRANSLATIONNELLE

Le Centre de recherches en cancérologie de Toulouse - CRCT

Les chiffres clés



Présentation du CRCT

Le CRCT a pour tutelle l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et l'Université Toulouse III-Paul Sabatier. Avec 21 équipes dont 5 sont également reconnues par le Centre national de la recherche scientifique (CNRS), le CRCT apporte la composante recherche fondamentale et translationnelle au centre de soin, l'IUCT-Oncopole.

Les missions

Le CRCT est le seul centre toulousain entièrement dédié à la recherche contre le cancer. Les équipes du CRCT ont pour but de :

- lancer des programmes de recherche fondamentale, pour étudier et comprendre les mécanismes biologiques responsables de l'apparition, la progression et la dissémination des cancers et de la résistance aux traitements actuels,
- rechercher et identifier de nouvelles pistes pour contrecarrer ces mécanismes et participer à la découverte de nouveaux agents anticancéreux,
- développer des projets de recherche translationnelle, permettant le transfert des résultats de la recherche fondamentale vers des applications cliniques, au bénéfice des patients de l'IUCT-Oncopole. Cette recherche translationnelle permet le développement des applications médicales, en particulier des approches innovantes dans le domaine du diagnostic et des traitements. Réciproquement, les résultats cliniques permettent de réévaluer les hypothèses émises au cours du projet de recherche,
- accueillir et former dans ses équipes de nombreux étudiants et post-doctorants. La formation expérimentale est enrichie par un programme de séminaires et autres événements scientifiques, qui favorise les rencontres et stimule les échanges interdisciplinaires.

Les axes de recherche

Les activités du CRCT se répartissent selon 4 axes de recherche :

- signalisation oncogénique, dommages à l'ADN et instabilité génétique
- ARN et cancer
- microenvironnement tumoral et métabolisme
- onco-immunologie

mais aussi 2 axes transversaux :

- mécanismes de résistance et nouvelles cibles : de la pharmacologie moléculaire à la pharmacologie clinique ;
- développement d'approches mathématiques, physiques et informatiques en oncologie.

Les équipes du CRCT sont évaluées tous les 5 ans

En 2019, le dossier de renouvellement du Centre a été préparé et soumis au Haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (Hcéres). Un comité d'experts français et étrangers désignés par le Hcéres est venu sur site en novembre pour auditionner les équipes.



particulier après coloration multiplex) en utilisant diverses approches informatiques (*deep learning*).

Le recrutement du Dr Vera Pancaldi au CRCT, financé par les Laboratoires Pierre Fabre et la Fondation Toulouse Cancer Santé (FTCS), apportera une puissance de calcul supplémentaire au consortium et facilitera la collecte et l'intégration des données générées par les 2 plateformes au sein d'un même *data lake*. Les approches intégratives sur des données massives apporteront une source inépuisable d'informations sur les phénomènes de résistance en cancérologie, informations à haut potentiel de valorisation comme biomarqueurs et cibles thérapeutiques, et contribueront à l'acquisition de connaissances scientifiques de haut niveau.

Enfin, TOUCAN-2, à la base du projet d'EUR CARE, financera 7 bourses de thèse dans les équipes du consortium et assurera aux étudiants une formation originale et transdisciplinaire.

● **L'EUR CARE** « Cancer, vieillissement et réjuvenation » dirigée par le Pr Philippe Valet (I2MC) et le Pr Bruno Ségui (CRCT), est un enseignement par la recherche, transdisciplinaire, international, entièrement en langue anglaise, du master 1 au doctorat, dans les domaines du cancer, du vieillissement et de la bioingénierie, en relation étroite avec les centres de recherche toulousains, et vise à stimuler l'innovation scientifique, des concepts fondamentaux aux applications médicales et industrielles. CARE s'appuiera sur les activités d'excellence du LabEx TOUCAN, du Génomopolis (centre gériatrique de référence de l'OMS) et de l'IUCT, ainsi que sur un réseau de partenariats internationaux académiques et industriels.

Reposant sur des concepts scientifiques communs dans les domaines du vieillissement et du cancer, des mécanismes les plus fondamentaux vers de nouvelles stratégies thérapeutiques, CARE proposera un programme transversal complet : l'enseignement des sciences biomédicales sera complété par des cours interdisciplinaires innovants comprenant physique, informatique et mathématiques. Les étudiants seront recrutés en majorité de l'étranger, avec des formations initiales diverses – ingénierie, sciences dures, sciences exactes, sciences pharmaceutiques et médicales. Ils seront, dès le M1, en immersion permanente dans les laboratoires de recherche académiques ou industriels pour faciliter la formation par la recherche.

Cette EUR, basée sur le Campus Santé du futur, aura un effet structurant majeur et renforcera l'attractivité internationale en favorisant une recherche ambitieuse et liée à des actions novatrices de développement et de formation. L'objectif est de modifier radicalement la méthode d'enseignement verticale « classique » en favorisant la capacité de stimuler la créativité, de promouvoir la collaboration par des interactions internationales académiques et non académiques et d'améliorer les compétences en communication. Cela encouragera les étudiants à être proactifs dans leurs études et perspectives de carrière et permettra aux professionnels de demain d'occuper les futurs emplois associés à la mutation sans précédent de la médecine et des sciences biomédicales.



Quelques faits marquants

Parmi les faits marquants de l'année 2019, figurent le renouvellement du LabEx TOUCAN, avec un nouveau financement de 3,5 M€ sur 5 ans, et la sélection du projet CARE *Cancer, Aging and Rejuvenation*, lauréat de l'appel à projets « Ecole Universitaire de Recherche (EUR) » qui repose d'ailleurs sur TOUCAN, avec 5 M€.

● **Le LabEx TOUCAN** (Toulouse Cancer), porté par le Pr Pierre Brousset, avait pour objectif de comprendre les mécanismes de résistance dans les cancers hématologiques, avec 2 axes de travail, le premier sur l'implication de la cellule tumorale et le second sur le rôle du microenvironnement dans la résistance. Ce programme a permis de produire plus de 250 publications et de nombreux brevets, et a contribué à former de jeunes chercheurs, soutenir des équipes émergentes du CRCT et organiser des congrès scientifiques nationaux et internationaux. Il a également facilité l'établissement de collaborations avec des laboratoires privés, ROCHE et Pierre Fabre, qui soutiennent les projets TOUCAN sur le microenvironnement, l'immunité antitumorale ou le traitement des données des images de microscopie – et avec le LabEx CIMI (Centre international de mathématiques et d'informatique).

En effet, l'analyse des données massives (*big data*) est devenue essentielle pour les approches intégrées de la biologie du cancer et a créé un lien méthodologique entre les deux objectifs de TOUCAN. Des ensembles de données massives sont générés par des analyses du génome ou du transcriptome et par le traitement d'images de microscopie. Dans sa phase 2, le LabEx TOUCAN vise à renforcer 2 plateformes consacrées à l'étude de la résistance des tumeurs au niveau de la cellule unique. La 1^{re} plateforme (qui fonctionne sur le Pôle technologique du CRCT) analyse les données transcriptomiques sur cellule unique (single-cell RNAseq). Le financement alloué à TOUCAN-2 permettra de renforcer l'analyse bioinformatique pour collecter, formater et extraire les données qui seront stockées dans un lac de données (*data lake*). La 2^e plateforme (située dans le laboratoire de pathologie de l'IUCT-Oncopole) supervisera le traitement des images numérisées de microscopie. Elle est déjà dotée de plusieurs instruments et logiciels d'analyse tissulaire de pointe. Le soutien alloué à TOUCAN-2 permettra d'augmenter le taux d'acquisition et de traitement des images, d'améliorer et d'automatiser les processus de segmentation des images et de reconnaissance des objets (en

Programmes de recherche

L'intégration de nombreux cliniciens dans les équipes du CRCT favorise le rapide transfert des données de recherche vers la clinique et des données cliniques vers la recherche. Des exemples de recherche intégrée sont donnés par les programmes de recherche lauréats des Appels à projets du site de l'Oncopole.

En 2018, la Fondation Toulouse Cancer Santé, l'Inserm et l'Institut de Recherche Pierre Fabre (IRPF) ont créé la première Chaire de bioinformatique en oncologie sur la recherche en immuno-oncologie pour une durée de 5 ans. Le Dr Vera Pancaldi, physicienne experte de la biologie des systèmes et lauréate de cette chaire, est responsable de l'équipe 21 du CRCT.

Au-delà de cette première initiative, la stratégie globale est de renforcer les partenariats publics et privés en oncologie. Aussi, en décembre 2019, un accord pluriannuel intitulé « Alliance Oncopole » a été signé avec l'IRPF et l'IUCT Larrey pour développer de nouvelles alternatives thérapeutiques personnalisées. S'appuyant sur une gouvernance collégiale, cet accord cadre est structuré autour de quatre axes :

- Analyser les données cliniques et moléculaires pour être en mesure de réaliser la cartographie moléculaire des tumeurs des patients afin de leur proposer le traitement le mieux adapté à leur situation. La Chaire de bioinformatique (équipe 21 CRCT) en oncologie sera en charge de l'analyse des données patients de l'IUCT-Oncopole.
- Apporter un support à certains projets de l'IRPF grâce aux expertises des cliniciens et chercheurs de l'IUCT-Oncopole et du CRCT.
- Combiner les différentes expertises de recherche du CRCT et le savoir-faire industriel de Pierre Fabre pour optimiser la transformation de la découverte d'une cible thérapeutique en un candidat médicament.
- Mettre en place des journées scientifiques annuelles réunissant des experts internationaux et des équipes de l'Alliance Oncopole pour débattre des avancées les plus récentes dans le domaine du cancer.

Par ailleurs, deux types d'appels à projets annuels ont été créés pour soutenir les projets innovants et fédérateurs au niveau local : le premier (@IUCT-Oncopole) destiné à soutenir des projets entre cliniciens de l'IUCT-Oncopole et chercheurs du CRCT, le second destiné à soutenir des projets interdisciplinaires au sein de la communauté scientifique toulousaine.

Appel à projets translationnel @IUCT-Oncopole

L'IUCT-Oncopole lance chaque année un appel à projets pour financer des projets de recherche translationnelle, grâce aux dons reçus, ciblés sur la recherche. Depuis 2018, la fondation Toulouse Cancer Santé s'est associée au financement des projets retenus.

L'objectif de cet appel est d'encourager les projets innovants et transdisciplinaires, associant au moins une équipe clinique de l'IUCT-Oncopole et une équipe de recherche du CRCT. Les projets sont évalués par un Conseil scientifique extérieur. En 2019, cinq projets ont été soumis à cet appel. L'évaluation et la sélection seront faites en 2020.

Appel à projets annuel conjoint du GIP IUCT et de la fondation Toulouse Cancer Santé (FTCS)

Partenaire du GIP IUCT, la FTCS soutient différentes initiatives dont l'organisation d'appels à projets à caractère innovant, interdisciplinaire et fédérateur au sein de la communauté médico-scientifique toulousaine et régionale. L'objectif est de permettre aux équipes de recherche de présenter des projets à risque qui sont les sources des avancées scientifiques, technologiques et économiques de demain.

En 2019, le Collège Recherche du GIP IUCT, en collaboration avec la FTCS, a défini la thématique du 9^e appel à projets qui a été lancé à destination de la communauté médico-scientifique toulousaine et régionale : « Métabolisme & Cancer ». En prélude à cet appel à projets, une journée scientifique a été organisée le 4 février 2019 sur cette thématique, avec de nombreux intervenants dont plusieurs conférenciers extérieurs - Kevin M. Brindle, *University of Cambridge*, Eyal Gottlieb, *Technion Institute*, Haifa, Laurent Le Cam,

IRCM, Montpellier et Mariia Yuneva, *Francis Crick Institute*, London – et de nombreuses communications orales et sur posters.

Après audition des porteurs de projets, trois projets impliquant le CRCT ont été sélectionnés par le Conseil scientifique international de la FTCS pour financement.

Mélanome, métabolisme des sphingolipides et réponse au TNF : des mécanismes fondamentaux à l'immunothérapie chez les patients atteints de mélanome avancé

Coordinateur : Pr Bruno Ségui, CRCT, équipe 4

Partenaires : Pr Nicolas Meyer, IUCT-Oncopole, CRCT, et Thomas Filleron, IUCT-Oncopole

Bien que les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) aient révolutionné le traitement des mélanomes métastatiques, de nombreux patients ne répondent pas à ces thérapies. Les travaux récents de l'équipe ont souligné le rôle important du TNF dans l'inhibition des réponses anti-tumorales dépendantes des cellules T CD8+ et la résistance des mélanomes aux anti-PD-1. Sur la base de ces découvertes, deux essais cliniques ont été lancés à l'IUCT-Oncopole pour des patients atteints de mélanome avancé :

- TICIMEL, essai de phase 1b visant à évaluer la tolérance de l'association des ICI avec des anti-TNF,
- MELANF, étude pilote visant à identifier des signatures de résistance aux ICI dépendantes du TNF.

Des résultats préliminaires montrent que le TNF modifie le métabolisme des sphingolipides (SL) dans des cellules de mélanome. Le métabolisme des SL pourrait contribuer aux mécanismes de résistance aux ICI dépendants du TNF.

Ce projet a donc pour objectif d'évaluer : (i) le rôle joué par le métabolisme des SL dans la résistance aux ICI dépendante du TNF dans des modèles de mélanome murin, et (ii) l'impact des anti-TNF sur le métabolisme des SL chez les patients atteints de mélanome traités par ICI. Il pourrait conduire au développement de nouvelles immunothérapies et à la stratification des patients atteints de mélanome pour un traitement par les ICI.

Redistribution systémique des flux métaboliques lors de la chimiothérapie dans les leucémies aiguës myéloïdes – HIJACKAML

Coordinateur : Pr Jean-Charles Portais, Stromalab

Partenaire : Dr Jean-Emmanuel Sarry, CRCT, équipe 18

En dépit d'un taux élevé de rémission complète après chimiothérapie intensive, le pronostic global des patients

atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) reste sombre et le taux de rechute demeure important, notamment à cause de la présence de clones leucémiques chimio-résistants (CLRs). Les résultats obtenus précédemment par le consortium montrent que les CLRs ont un métabolisme oxydatif et mitochondrial élevé avec une oxydation importante des acides gras. Par ailleurs, les blastes leucémiques ont la capacité de détourner le métabolisme du glucose à leur profit et d'induire une hyperinsulinémie, indiquant un contrôle métabolique à distance des organes par la tumeur. Cependant, l'impact de la chimiothérapie sur le métabolisme systémique est inconnu à ce jour. Le consortium HIJACKAML propose d'étudier i) la façon dont le détournement du métabolisme favorise la survie des cellules leucémiques, ii) l'impact de la chimiothérapie sur le métabolisme systémique et iii) la façon dont la redistribution du métabolisme après chimiothérapie favorise la survie des cellules leucémiques résistantes.

La réalisation de ce projet permettra d'approfondir les connaissances sur la compréhension des mécanismes à l'origine de la chimiorésistance des CLRs, d'identifier et de valider fonctionnellement de nouvelles cibles métaboliques pour le traitement des LAM.

Développement d'inhibiteurs innovants ciblant les dérégulations du métabolisme du cholestérol dans le cancer du sein : vers de nouvelles stratégies thérapeutiques – OCDOKill

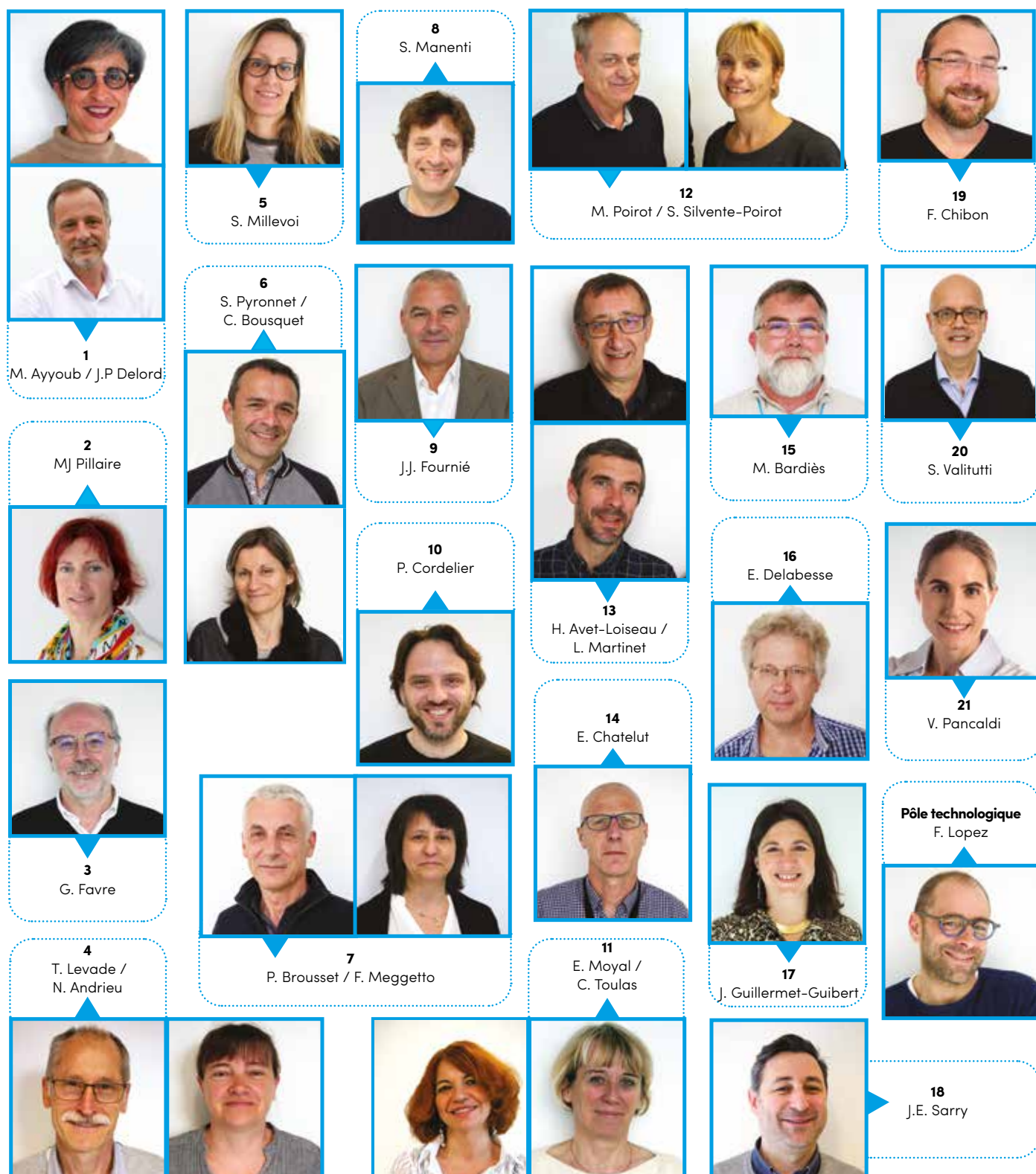
Coordinateur : Dr Marc POIROT, CRCT, équipe 12

Partenaire : Pr Florence Dalenc, IUCT-Oncopole, CRCT équipe 12

Le cancer du sein (CS) est la principale cause de décès par cancer chez la femme dans le monde. Il est donc urgent de trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'équipe a montré que l'enzyme qui convertit le cortisol en cortisone, produit un métabolite promoteur de tumeur, l'OCDO, dans les CS exprimant ou non le récepteur aux œstrogènes. Les taux de cette enzyme et d'OCDO sont plus élevés dans les CS que dans les tissus normaux et sont corrélés à un risque plus élevé de décès. L'enzyme pourrait donc constituer une nouvelle cible thérapeutique et permettre de développer de nouveaux traitements anticancéreux.

L'objectif du projet est i) d'identifier des inhibiteurs de l'enzyme ciblant spécifiquement la production d'OCDO ; ii) de mieux caractériser le lien entre la production d'OCDO, l'expression de l'enzyme et l'infiltration de cellules T régulatrices (Treg) dans les cancers du sein, en vue de développer de nouvelles immunothérapies.

Le CRCT est composé de 21 équipes dont les travaux de recherche s'appuient sur un Pôle technologique sur site, regroupant des personnels dédiés et des équipements de pointe.



EQUIPE 1 **Immunité antitumorale et immunothérapie**

Responsables d'équipe :

Pr Maha Ayyoub et Pr Jean-Pierre Delord

Mots-clés : Réponse lymphocytaire T anti-tumorale, antigènes des tumeurs, épuisement lymphocytaire, modulateurs de checkpoints immunitaires, vaccins anti-cancer

Financements : CVC (Cancer Research Institute), imCORE (Roche/Genentech), MSDAVENIR, AstraZeneca, BMS, IUCT-Oncopole Translational Research, Ligue contre le cancer

Thème de recherche : Les travaux de l'équipe ont pour but de contribuer à l'élucidation des bases moléculaires et cellulaires de la résistance des tumeurs aux immunothérapies. L'équipe évalue le rôle des réponses lymphocytaires T spécifiques des antigènes tumoraux dans la réponse clinique aux immunothérapies chez des patients porteurs de types tumoraux immuno-sensibles (poumons, vessie, ORL) et traités par des inhibiteurs de checkpoints immunitaires. Dans des cohortes de patients atteints de cancers immuno-résistants (col de l'utérus, ovaire), l'équipe explore les mécanismes qui conduisent

à l'épuisement lymphocytaire dans le microenvironnement tumoral. Dans leur ensemble, ces projets contribuent à l'identification de biomarqueurs de réponse à l'immunothérapie et au développement de thérapies combinées, en particulier l'association des vaccins anti-cancer, qui ont le potentiel de stimuler une réponse lymphocytaire T antitumorale, aux modulateurs de checkpoints, qui pourront lever l'épuisement des lymphocytes T une fois arrivés au site tumoral.

Publications principales en 2019

1. Balança CC*, Scarlata CM*, Michelas M*, Devaud C, Sarradin V, Franchet C, Martinez-Gomez C, Gomez-Roca C, Tosolini M, Heugwane D, Lauzeral-Vizcaino F, Mir-Mesnier L, Feliu V, Valle C, Pont F, Ferron G, Gladieff L, Motton S, Tanguy Le Gac Y, Dupret-Bories A, Sarini J, Vairel B, Ilac C, Siegfried-Vergnon A, Mery E, Fournié JJ, Vergez S, Delord JP, Rochaix P, Martinez A, Ayyoub M. Dual Relief of T-Lymphocyte Proliferation and Effector Function Underlies Response to PD-1 Blockade in Epithelial Malignancies. *Cancer Immunol Res.* Accepted
2. Montfort A, Dufau C, Colacios C, Andrieu-Abadie N, Levade T, Filleron T, Delord JP, Ayyoub M, Meyer N, Ségué B. Anti-TNF, a magic bullet in cancer immunotherapy? *J Immunother Cancer.* 2019 Nov 14;7(1):303. doi: 10.1186/s40425-019-0802-y
3. Franchini DM, Lanvin O, Tosolini M, Patras de Campaigno E, Cammas A, Péricart S, Scarlata CM, Lebras M, Rossi C, Ligat L, Pont E, Arimondo PB, Laurent C, Ayyoub M, Despas F, Lapeyre-Mestre M, Millevoi S*, Fournié*. Microtubule-driven stress granule dynamics regulates inhibitory immune checkpoints expression in T cells. *Cell Rep.* 2019 Jan 2;26(1):94-107.e7.

EQUIPE 2 **Régulation de la réplication de l'ADN et instabilité génétique des cancers**

EQUIPE LABELLISÉE LIGUE CONTRE LE CANCER

Responsable d'équipe : Dr Marie-Jeanne Pillaire

Mots-clés : Stress réplicatif, instabilité génétique et réplication

Financements : ANR 2016-2019, Programme "2R-POL" (Coord. JS Hoffmann), INCa PLBIO 2016-2019 (Coord. JS Hoffmann), Ligue Nationale contre le Cancer (Label), Ligue Régionale (Coord. JS Hoffmann / R Guimbaud), Inserm / Région Occitanie (Coord. MJ Pillaire)

Thème de recherche : Les recherches menées dans l'équipe portent sur les mécanismes qui limitent l'instabilité génétique, que ce soit via la réponse au stress répli-

catif ou via les processus de réparation de l'ADN, sachant que l'altération de ces mécanismes est caractéristique de nombreuses cellules cancéreuses. Les travaux de l'équipe, menés en collaboration, ont identifié un mécanisme par lequel des cellules ayant une réponse déficiente au stress réplicatif présentaient des défauts de réplication et donc de prolifération (1). L'équipe a montré que, dans certains cancers, la surexpression de protéines associées aux fourches de réplication pouvait protéger contre le stress réplicatif (2). L'étude sur les protéines de la réparation MCM8/9 a permis de mettre en évidence que leur dérégulation était propice au développement

de tumeurs myéloïdes (3).

Publications principales en 2019

1. González Besteiro MA, Calzetta NL, Loureiro SM, Habib M, Bétous R, Pillaire MJ, Maffia A, Sabbioneda S, Hoffmann JS, Gottifredi V. Chk1 loss creates replication barriers that compromise cell survival independently of excess origin firing. *EMBO J*. 2019 Jul 11:e101284. doi: 10.15252/embj.2018101284. PMID:31294866
2. Bianco JN, Bergoglio V, Lin YL, Pillaire MJ, Schmitz AL, Gilhodes J, Lusque A,

Mazières J, Lacroix-Triki M, Roumeliotis TI, Choudhary J, Moreaux J, Hoffmann JS, Tourrière H, Pasero P. Overexpression of Claspin and Timeless protects cancer cells from replication stress in a checkpoint-independent manner. *Nat Commun*. 2019 Feb 22;10(1):910. doi: 10.1038/s41467-019-08886-8. PMID:30796221

3. Lutzmann M, Bernex F, da Costa de Jesus C, Hodroj D, Marty C, Plo I, Vainchenker W, Tosolini M, Forichon L, Bret C, Queille S, Marchive C, Hoffmann JS, Méchali M. MC M8- and MCM9 Deficiencies Cause Lifelong Increased Hematopoietic DNA Damage Driving p53-Dependent Myeloid Tumors. *Cell Rep*. 2019 Sep 10;28(11):2851-2865.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.095. PMID:31509747

EQUIPE 3 Signalisation cellulaire, oncogénèse et thérapeutiques

EQUIPE LABELLISÉE FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE

Responsable d'équipe : Pr Gilles Favre

Mots-clés : RTK/RAS/ERK, RHO GTPases, cassures double brin d'ADN, résistance aux thérapies ciblées, nanobodies, split GFP, biopsie liquide, essais cliniques, cancers du poumon, mélanomes

Financements : Fondation pour la Recherche Médicale, Fondation ARC, Fondation de France, Ligue contre le cancer, ANR, AstraZeneca, Inserm Transfert, Cis-Bio, Région Occitanie

Thème de recherche : Les recherches menées dans l'équipe visent à identifier les mécanismes de dérégulation des voies de signalisation cellulaire dans les cancers, en particulier les voies des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK), les RHO-GTPases et les cassures double brin d'ADN d'origine transcriptionnelle. L'objectif est de mieux comprendre les mécanismes de résistance aux thérapies ciblant la voie RTK/RAS/ERK et de développer des biotechnologies innovantes – Split GFP, Nanobodies – pour résoudre des questions de biologie cellulaire et concevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques. Des recherches biocliniques (Biopsie liquide) et cliniques sur

les cancers du poumon et les mélanomes sont faites en collaboration étroite avec les services de l'IUCT.

Publications principales en 2019

1. De Magis A, Manzo SG, Russo M, Marinello J, Morigi R, Sordet O, Capranico G. DNA damage and genome instability by G-quadruplex ligands are mediated by R loops in human cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019 Jan 15;116(3):816-825. doi: 10.1073/pnas.1810409116. PMID:30591567
2. Calvayrac O, Nowosad A, Cabantous S, Lin LP, Figarol S, Jeannot P, Serres M, Callot C, Perchev RT, Creff J, Taranchon-Clermont E, Rouquette I, Favre G, Pradines A, Manenti S, Mazieres J, Lee H, Besson A. Cytoplasmic p27Kip1 promotes tumorigenesis via suppression of RhoB activity. *J Pathol*. 2019 Jan;247(1):60-71. 2019 Jan;247(1):60-71. doi: 10.1002/path.5167. PMID:30206932
3. Bery N, Keller L, Soulié M, Gence R, Iscache AL, Cherier J, Cabantous S, Sordet O, Lajoie-Mazenc J, Pedelacq JD, Favre G, Olichon A. A Targeted Protein Degradation Cell-Based Screening for Nanobodies Selective toward the Cellular RHO GTP-Bound Conformation. *Cell Chem Biol*. 2019 Nov 21;26(11):1544-1558.e6. doi: 10.1016/j.chembiol.2019.08.009. PMID:31522999
4. Bousquet Mur E, Bernardo S, Papon L, Mancini M, Fabbriozzi E, Goussard M, Ferrer I, Giry A, Quantin X, Pujol JL, Calvayrac O, Moll HP, Glasson Y, Piro N, Turtoi A, Cañamero M, Wong KK, Yarden Y, Casanova E, Soria JC, Colinge J, Siebel CW, Mazieres J, Favre G, Paz-Ares L, Maraver A. Notch inhibition overcomes resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-driven lung adenocarcinoma. *J Clin Invest*. 2019 Oct 31. pii: 126896. doi: 10.1172/JCI126896. PMID:31671073
5. Cristini A, Ricci G, Britton S, Salimbeni S, Huang SN, Marinello J, Calsou P, Pomnier Y, Favre G, Capranico G, Gromak N, Sordet O. Dual Processing of R-Loops and Topoisomerase I Induces Transcription-Dependent DNA Double-Strand Breaks. *Cell Rep*. 2019 Sep 17;28(12):3167-3181.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2019.08.041. PMID:31533039

EQUIPE 4 Métabolisme des sphingolipides, mort cellulaire et progression tumorale

PROGRAMME LABELLISÉ FONDATION ARC 2019

Responsables d'équipe :

Pr Thierry Levade et Dr Nathalie Andrieu-Abadie

Mots-clés : Céramide, sphingosine 1-phosphate, mélanome, onco-métabolisme, onco-immunologie, microenvironnement tumoral, TNF

Financements : Ligue contre le cancer, ERA-NET Transcan-2, Inserm Transfert, Cancéropôle GSO, BMS, ANR, IUCT-O, Société Française de Dermatologie, Fondation ARC

Thème de recherche : L'équipe cherche à comprendre l'implication du métabolisme lipidique dans la progression tumorale, en particulier dans les interactions entre cellules de mélanome et leur microenvironnement, et dans la modulation de la réponse immunitaire antitumorale.

Les résultats majeurs les plus récents de l'équipe montrent que :

- Le blocage du TNF ou du TNFR1 potentialise la réponse immunitaire antitumorale induite par un anticorps anti-PD-1 dans des modèles précliniques de mélanome.
- Une faible expression de la céramidase acide ASAH1 est associée au phénotype invasif des mélanomes via la voie de signalisation intégrine α -V β 5/FAK.
- Plusieurs altérations du métabolisme du céramide contribuent à la résistance des mélanomes aux inhibiteurs de BRAF.

- L'inhibition des sphingosine kinases améliore très fortement l'efficacité de l'immunothérapie dans différents modèles précliniques de cancer.

Publications et brevets principaux en 2019

1. Garandeau D, Noujared J, Leclerc J, Imbert C, Garcia V, Bats ML, Rambow F, Gilhodes J, Filleron T, Meyer N, Brayer S, Arcucci S, Tartare-Deckert S, Segui B, Marine JC, Levade T, Bertolotto C*, Andrieu-Abadie N* (co-last). Targeting the Sphingosine 1-Phosphate Axis Exerts Potent Antitumor Activity in BRAFi-Resistant Melanomas. *Mol Cancer Ther*. 2019 Feb; 18(2): 289-300. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-1141. PMID:30482853
2. Montfort A, Dufau C, Colacios C, Andrieu-Abadie N, Levade T, Filleron T, Delord JP, Ayyoub M, Meyer N, Segui B. Anti-TNF, a magic bullet in cancer immunotherapy? *J Immunother Cancer*. 2019 Nov 14;7(1):303. doi: 10.1186/s40425-019-0802-y. PMID:31727152
3. Leclerc J, Garandeau D, Pandiani C, Gaudel C, Bille K, Nottet N, Garcia V, Colosetti P, Pagnotta S, Bahadoran P, Tondeur G, Mograbi B, Dalle S, Caramel J, Levade T, Ballotti R, Andrieu-Abadie N*, and Bertolotto C* (co-last). Lysosomal acid ceramidase ASAH1 controls the transition between invasive and proliferative phenotype in melanoma cells. *Oncogene*. 2019 Feb;38(8): 1282-1295. doi: 10.1038/s41388-018-0500-0. PMID:30254208
4. Colacios C, Andrieu-Abadie N, Levade T, Segui B, Meyer N, Lamant L, Imbert C. Use of sk1 as biomarker for predicting response to immune checkpoint inhibitors. WO2019162325, 2019.
5. Ghenassia A, Segui B, Levade T, Andrieu-Abadie N. Use of SK2 inhibitors in combination with immune checkpoint blockade therapy for the treatment of cancer. EPI9305461.6, 2019

EQUIPE 5 Protéines de liaison à l'ARN et régulation post-transcriptionnelle dans le cancer

Responsable d'équipe : Dr Stefania Millevoi

Mots-clés : Expression post-transcriptionnelle, protéines de liaison à l'ARN, traduction, régulateurs d'ARN, structures ARN G-quadruplex, glioblastome

Financements : Fondation de France, Ligue contre le cancer

Thème de recherche : L'équipe se focalise sur l'étude des mécanismes moléculaires mis en jeu par les protéines de liaison à l'ARN (RBP) dans les cellules cancéreuses, afin de comprendre la reprogrammation de l'expression du génome et les mécanismes développés par les réseaux ARN-protéines de la machinerie traductionnelle en réponse à des événements oncogéniques et des dommages à l'ADN. Ces projets de recherche fondamentale en cancérologie ont un fort potentiel translationnel dans les domaines :

- de l'immunothérapie (travaux en collaboration avec l'équipe de Jean-Jacques Fournié)
- de la résistance à la chimio-radiothérapie d'une part, dans les glioblastomes (travaux en collaboration avec

l'équipe d'Elizabeth Moyal et Christine Toulas), d'autre part, dans les cancers de la tête et du cou (projets développés dans l'équipe par Anouchka Modesto, cancérologue radiothérapeute à l'IUCT-Oncopole).

Publications principales en 2019

1. Franchini DM, Lanvin O, Tosolini M, Patras de Campaigno E, Cammas A, Péricart S, Scarlata CM, Lebras M, Rossi C, Ligat L, Pont E, Arimondo PB, Laurent C, Ayyoub M, Despas F, Lapeyre-Mestre M, Millevoi S*, Fournié J*. Microtubule-driven stress granule dynamics regulates inhibitory immune checkpoints expression in T cells. *Cell Rep*. 2019 Jan 2;26(1):94-107.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.014. PMID:30605689
2. Mubaid S, Ma JF, Omer A, Ashour K, Lian XJ, Sanchez BJ, Robinson S, Cammas A, Dormoy-Raclet V, Di Marco S, Chittur SV, Tenenbaum SA, Gallouzi IE. HuR counteracts miR-330 to promote STAT3 translation during inflammation-induced muscle wasting. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Aug 27;116(35):17261-17270. doi: 10.1073/pnas.1905172116. PMID:31405989
3. Modesto A, Chira C, Sol JC, Lubrano V, Boulinguez S, Pagès C, Sibaud V, Gomez-Roca C, Moyal E, Meyer N. Treatment of patients with brain metastases from a melanoma. *Cancer Radiother*. 2019 Apr;23(2):147-150. doi: 10.1016/j.canrad.2018.05.006. Review. French. PMID:30904418
4. Modesto A, Galissier T, Lusque A, Delord JP, Uro-Coste E, Sarini J, Mouchet F, Lopez R, Laprie A, Graff P, Vergez S, Rives M. Definitive radiochemotherapy or initial surgery for oropharyngeal cancer : To what extent can p16 expression be used in the decision process? *Strahlenther Onkol*. 2019 Jun;195(6):496-503. doi: 10.1007/s00066-019-01451-8. PMID:30877351
5. Cargnello M, Topisirovic I. c-Myc steers translation in lymphoma. *J Exp Med*. 2019 Jul 1;216(7):1471-1473. doi: 10.1084/jem.20190721. PMID:31209069

EQUIPE 6 Synthèse et sécrétion protéique en oncogénèse

EQUIPE LABELLISÉE LIGUE CONTRE LE CANCER

Responsables d'équipe :

Dr Stéphane Pyronnet et Dr Corinne Bousquet

Mots-clés : Synthèse protéique, traduction de l'ARNm, voies de signalisation, microenvironnement tumoral, somatostatine, cancer du pancréas, leucémie aiguë myéloïde

Financements : Ligue Contre le Cancer, LabEx TOUCAN, ANR, INCa PLBIO, PAIR Pancréas, Fondation BMS, Fondation Toulouse Cancer Santé, Fondation de France

Thème de recherche : L'équipe s'intéresse au rôle de la synthèse et de la sécrétion des protéines dans le cancer du pancréas et la leucémie aiguë myéloïde (LAM), ainsi qu'au ciblage de ces mécanismes dans une perspective thérapeutique. Dans ces 2 types de pathologies, les études portent sur le contrôle traductionnel de l'expression des gènes et de la carcinogénèse, le ciblage de la synthèse protéique dans les cancers du pancréas et le microenvironnement tumoral. L'équipe a montré l'importance de l'hétérogénéité du microenvironnement tumoral et l'intérêt de cibler son action pro-tumorale grâce à l'action anti-sécrétoire des analogues de somatostatine.

Publications principales en 2019

1. Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, Ragulan C, Cros J, Patil Y, Martinet M, Erkan M, Kleeff J, Wilson J, Apte M, Tosolini M, Wilson AS, Delvecchio FR, Bousquet C, Paradis V, Hammel P, Sadanandam A, Kocher HM. Inter- and intra-tumoural heterogeneity in cancer-associated fibroblasts of human pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Pathol*. 2019 May;248(1):51-65. doi: 10.1002/path.5224. PMID:30575030
2. Alard A, Marboeuf C, Fabre B, Jean C, Martineau Y, Lopez F, Vende P, Poncet D, Schneider RJ, Bousquet C, Pyronnet S. Differential Regulation of the Three Eukaryotic mRNA Translation Initiation Factor (eIF) 4Gs by the Proteasome. *Front Genet*. 2019 Mar 29;10:254. doi: 10.3389/fgene.2019.00254. eCollection 2019. PMID:30984242
3. Goehrig D, Nigri J, Samain R, Wu Z, Cappello P, Gabiane G, Zhang X, Zhao Y, Kim IS, Chantal M, Curto R, Hervieu V, de La Fouchardière C, Novelli F, Milani P, Tomasini R, Bousquet C, Bertolino P, Hennino A. Stromal protein β g-h3 reprogrammes tumour microenvironment in pancreatic cancer. *Gut*. 2019 Apr;68(4):693-707. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317570. PMID:30415234
4. Jaud M, Philippe C, Van Den Berghe L, Ségura C, Mazzolini L, Pyronnet S, Laurell H, Touriol C. The PERK Branch of the Unfolded Protein Response Promotes DLL4 Expression by Activating an Alternative Translation Mechanism. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 25;11(2). pii: E142. doi: 10.3390/cancers11020142. PMID:30691003
5. Müller D, Shin S, Goullet de Rugy T, Samain R, Baer R, Strehliano M, Masvidal-Sanz L, Guillermet-Guibert J, Jean C, Tsukumo Y, Sonenberg N, Marion F, Guilbaud N, Hoffmann JS, Larsson O, Bousquet C, Pyronnet S, Martineau Y. eIF4A inhibition circumvents uncontrolled DNA replication mediated by 4E-BP1 loss in pancreatic cancer. *JCI Insight*. 2019 Nov 1;4(21). pii: 121951. doi: 10.1172/jci.insight.121951. PMID:31672935
6. Saponaro C, Gmyr V, Thévenet J, Moerman E, Delalleu N, Pasquetti G, Coddeville A, Quenon A, Daoudi M, Hubert T, Vantghem MC, Bousquet C, Martineau Y, Kerr-Conte J, Staels B, Pattou F, Bonner C. The GLP1R Agonist Liraglutide Reduces Hyperglucagonemia Induced by the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin via Somatostatin Release. *Cell Rep*. 2019 Aug 6;28(6):1447-1454.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.009. PMID:31390560

EQUIPE 7 Biologie des ARN dans les cancers hématologiques

EQUIPE LABELLISÉE LIGUE CONTRE LE CANCER

Responsables d'équipe :

Pr Pierre Brousset et Dr Fabienne Meggetto

Mots-clés : miRNA, lncRNA, leucémie aiguë myéloïde, lymphome anaplasique à grandes cellules, ALK, thérapie ciblée, stress du RE, résistance

Financements : ANR, Ligue Contre le Cancer, LabEx TOUCAN, Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, Fondation pour la Recherche Médicale, Association Laurette Fugain, Institut CALYM, Fondation Fonroga

Thème de recherche : Les travaux de l'équipe portent sur le rôle des ARN non codants (ARNnc) dans la régulation des voies cellulaires impliquées dans le développement et la progression du cancer. L'équipe explore les profils d'expression et les fonctions des microARN (miARN) et des longs ARNnc (ARNlnc), leur interaction avec les protéines et leur potentiel codant dans les tumeurs malignes hématologiques chimio-résistantes. Sont évalués leur rôle physiologique et pathologique, l'impact de leur dérégulation

sur le pronostic, la progression tumorale et la réponse au traitement, et les mécanismes en amont de leur régulation.

Publications principales en 2019

1. Hoareau-Aveilla C, Quelen C, Congras A, Caillet N, Labourdette D, Dozier C, Brousset P, Lamant L, Meggetto F. MiR-497 suppresses cycle progression through an axis involving CDK6 in ALK-positive cells. *Haematologica*. 2019 Feb;104(2):347-359. doi: 10.3324/haematol.2018.195131. PMID:30262555
2. Torossian A, Broin N, Frentzel J, Daugrois C, Gandarillas S, Al Saati T, Lamant L, Brousset P, Giuriato S, Espinos E. Blockade of crizotinib-induced BCL2 elevation in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma triggers autophagy associated with cell death. *Haematologica*. 2019 Jul;104(7):1428-1439. doi: 10.3324/haematol.2017.181966. PMID:30679328
3. Jaud M, Philippe C, Van Den Berghe L, Ségura C, Mazzolini L, Pyronnet S, Laurell H, Touriol C. The PERK Branch of the Unfolded Protein Response Promotes DLL4 Expression by Activating an Alternative Translation Mechanism. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 25;11(2). pii: E142. doi: 10.3390/cancers11020142. PMID:30691003
4. Gouvrvest M, Brousset P, Bousquet M. Long Noncoding RNAs in Acute Myeloid Leukemia: Functional Characterization and Clinical Relevance. *Cancers (Basel)*. 2019 Oct 24;11(11). pii: E1638. doi: 10.3390/cancers11111638. Review. PMID:31653018
5. Fuchs S, Naderi J, Meggetto F. Non-Coding RNA Networks in ALK-Positive Anaplastic-Large Cell Lymphoma. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 30;20(9). pii: E2150. doi: 10.3390/ijms20092150. PMID:31052302

EQUIPE 8 Cycle cellulaire et autophagie dans les hémopathies malignes myéloïdes

EQUIPE LABELLISÉE LIGUE CONTRE LE CANCER

Responsable d'équipe : Dr Stéphane Manenti

Mots-clés : Cycle cellulaire, autophagie, signalisation, leucémie aiguë myéloïde (LAM), points de contrôle, tyrosine kinases

Financements : Ligue Contre le Cancer (2016–2020), Cancéropole GSO

Thème de recherche : L'équipe étudie les mécanismes par lesquels les voies de signalisation activées par des oncogènes (tyrosine kinases mutées) régulent des acteurs clés du cycle cellulaire (CDC25A, CHK1) par de nouvelles modifications de ces protéines (phosphorylation, régulation transcriptionnelle ou post-transcriptionnelle, miRNA). De nouvelles fonctions de CHK1 et CDC25A sont également étudiées.

Les recherches portent aussi sur la régulation de voies de signalisation des cellules cancéreuses par l'autophagie (signalophagie) dans les LAM. L'impact des acteurs du cycle cellulaire et de l'autophagie sur la réponse et la résistance des cellules cancéreuses aux agents thérapeutiques est évalué pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Les travaux de l'équipe montrent l'impli-

cation du facteur ATF4 dans l'induction de l'autophagie, de CHK1 et Pim2 dans le déroulement de la mitose, de CHK1 comme facteur pronostique et cible thérapeutique, et de la desubiquitylase USP7 comme régulateur de CHK1 et cible thérapeutique dans les LAM.

Publications et brevets principaux en 2019

1. Larrue C, Heydt Q, Saland E, Boutzen H, Joffre C, Sarry JE, Récher C. Oncogenic KIT mutations induce STAT3-dependent autophagy to support cell proliferation in acute myeloid leukemia. *Oncogenesis*. 2019 Jul 16;8(8):39. doi: 10.1038/s41389-019-0148-9. PMID:31311917
2. Calvayrac O, Nowosad A, Lin LP, Figarol S, Jeannot P, Serres MP, Callot C, Percey RT, Creff J, Taranchon-Clermont E, Favre G, Pradines A, Manenti S, Mazieres J, Lee H, and Besson A. Cytoplasmic p27/Kip1 promotes tumorigenesis via the suppression of RhoB activity. *J Pathol*. 2019 Jan;247(1):60-71. doi: 10.1002/path.5167. PMID:30206932
3. Largeaud L, Bérard E, Bertoli S, Dufrechou S, Prade N, Gadaud N, Tavitian S, Borjes P, Luquet J, Sarry A, De Mas V, Huguet F, Delabesse E, Récher C. Outcome of AML patients with IDH2 mutations in real world before the era of IDH2 inhibitors. *Leuk Res*. 2019 Apr 27;81:82-87. doi: 10.1016/j.leukres.2019.04.010. PMID:31055247
4. Comont T, Delavigne K, Cougoul P, Bertoli S, Delabesse E, Fenaux P, Beyne-Rauzy Q. Management of myelodysplastic syndromes in 2019: An update. *Rev Med Interne*. 2019 Sep;40(9):581-589. doi: 10.1016/j.revmed.2019.04.001. PMID:31054780
5. Bertoli S, Paubelle E, Bérard E, Saland E, Thomas X, Tavitian S, Larcher MW, Vergez F, Delabesse E, Sarry A, Huguet F, Larrue C, Bosc C, Forge T, Sarry JE, Michallet M, Récher C. Ferritin heavy/light chain (FTH1/FTL) expression, serum ferritin levels, and their functional as well as prognostic roles in acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2019 Feb;102(2):131-142. doi: 10.1111/ejh.13183. PMID:30325535
6. Brevet : Use of USP7 inhibitors for the treatment of acute myeloid leukemia BIO18527 – MANENTI / MC. Dépôt N° EPI9305181.0

EQUIPE 9 Innovations thérapeutiques des lymphomes B

Responsable d'équipe : Dr Jean-Jacques Fournié

Mots-clés : Lymphome, modèle MALC, datamining, bioinformatique, deep learning, single cell RNAseq, thérapie, médicament, point de contrôle immunitaire, cytométrie en flux

Financements : LabEx Toulouse Cancer, Ligue Contre le Cancer, Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, Fondation Toulouse Cancer Santé, POCTEFA, imCore Roche

Thème de recherche : Le projet de l'équipe concerne l'identification par technologie scRNASeq des cellules de l'immunité innée humaine, et leur détection dans les tumeurs humaines afin de les exploiter en immunité anticancéreuse vis-à-vis des lymphomes. En 2019, l'équipe a réalisé la première étude mondiale des lymphocytes T $\gamma\delta$ humains (1), et a mis au point la méthode bioinformatique permettant de réaliser leur détection spécifique (2). L'équipe a également découvert dans ces lymphocytes un nouveau mécanisme de contrôle des « Immune Checkpoints », qui permet de réguler la synthèse de tous ces récepteurs inhibiteurs simultanément (3). Ce processus

représente une importante possibilité de développer des nouveaux médicaments anticancéreux (4-6).

Publications principales en 2019

1. Pizzolato G, Kaminski H, Tosolini M, Franchini DM, Pont E, Martins F, Valle C, Labourdette D, Cadot S, Quillet-Mary A, Poupot M, Laurent C, Ysebaert L, Merviglia S, Dieli F, Merville P, Milpied P, Déchanet-Merville J, Fournié JJ. Single-cell RNA sequencing unveils the shared and the distinct cytotoxic hallmarks of human TCRV δ 1 and TCRV δ 2 $\gamma\delta$ T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jun 11;116(24):11906-11915. doi: 10.1073/pnas.1818488116. PMID:31118283
2. Pont E, Tosolini M, Fournié JJ. Single-Cell Signature Explorer for comprehensive visualization of single cell signatures across scRNA-seq datasets. *Nucleic Acids Res*. 2019 Jul 11. pii: gkz601. doi: 10.1093/nar/gkz601. PMID:31294801
3. Franchini DM, Lanvin O, Tosolini M, Patras de Campaigno E, Cammas A, Péricart S, Scarlata CM, Lebras M, Rossi C, Ligat L, Pont E, Arimondo PB, Laurent C, Ayyoub M, Despas F, Lapeyre-Mestre M, Millevoy S, Fournié JJ. Microtubule-Driven Stress Granule Dynamics Regulate Inhibitory Immune Checkpoint Expression in T Cells. *Cell Rep*. 2019 Jan 2;26(1):94-107.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.014. PMID:30605689
4. Franchini DM, Lanvin O, Curdy N, Fournié JJ. Control of lymphocyte activity by stress granules. New targets for immunotherapy ? *Med Sci (Paris)*. 2019 Jun-Jul;35(6-7):507-509. doi: 10.1051/medsci/2019109. PMID:31274077
5. Curdy N, Lanvin O, Laurent C, Fournié JJ, Franchini DM. Regulatory Mechanisms of Inhibitory Immune Checkpoint Receptors Expression. *Trends Cell Biol*. 2019 Oct;29(10):777-790. doi: 10.1016/j.tcb.2019.07.002. Review.
6. Rossi C, Gravelle P, Decaup E, Bordenave J, Poupot M, Tosolini M, Franchini DM, Laurent C, Morin R, Lagarde JM, Ysebaert L, Ligat L, Jean C, Savina A, Klein C, Cespedes AM, Perez-Galan P, Fournié JJ, Bezombes C. Boosting Gammadelta T Cell-Mediated Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity by Pd-1 Blockade in Follicular Lymphoma. *Oncoimmunology*. 2019; 8(3): 1554175. doi: 10.1080/2162402X.2018.1554175. eCollection 2019. PMID:30723586

EQUIPE 10 Hétérogénéité moléculaire des tumeurs pancréatiques

Responsable d'équipe : Dr Pierre Cordelier

Mots-clés : Cancer du pancréas, mécanismes d'oncogénèse, traitements innovants, biomarqueurs

Financements : Ligue Contre le Cancer, imCore Genentech, Fondation Toulouse Cancer Santé, Fondation de France, RHU, Région Occitanie, Inserm.

Thème de recherche : Si l'on s'en réfère aux projections actuelles, l'adénocarcinome pancréatique deviendra en 2030 la deuxième cause de décès par cancer dans le monde en raison d'un diagnostic tardif et de l'inefficacité des traitements actuels. L'objectif de l'équipe est de mieux comprendre les bases moléculaires de l'oncogénèse pancréatique et de développer des traitements innovants, notamment de thérapie génique, pour améliorer la prise en charge des patients. En 2019, les cliniciens de l'équipe ont participé à la démonstration que la thromboembolie veineuse, causée par la formation d'un caillot, ou thrombus, dans la circulation sanguine, était un événement fréquent chez les patients atteints de cancer du pancréas, et associé à un plus

mauvais pronostic (1). D'un point de vue fondamental, l'équipe a poursuivi la démonstration du rôle des microARNs dans l'oncogénèse pancréatique, en collaboration avec ses collègues barcelonais (2). Enfin, l'équipe a rédigé deux revues de référence dans le domaine des biopsies liquides et des défis technologiques associés (3,4), ainsi qu'une revue de la littérature sur la cytidine déaminase, une nouvelle cible d'intérêt dans ce cancer (5).

Publications principales en 2019

1. Frere C, Bournet B, Gourgu S, Fraisse J, Canivet C, Connors JM, Buscail L, Farge D, BACAP Consortium. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients with Newly Diagnosed Pancreatic Cancer and Factors Associated With Outcomes. *Gastroenterology*. 2019 Dec 13. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.009. PMID:31843588
2. Diaz-Riascos ZV, Ginesta MM, Fabregat J, Serrano T, Busquets J, Buscail L, Cordelier P, Capellá G. Expression and Role of MicroRNAs from the miR-200 Family in the Tumor Formation and Metastatic Propensity of Pancreatic Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019 Jun 29;17:491-503. doi: 10.1016/j.omtn.2019.06.015. PMID:31336236
3. Buscail E, Maulat C, Muscarì F, Chiche L, Cordelier P, Dabernat S, Alix-Panabières C, Buscail L. Liquid Biopsy Approach for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2019 Jun 19;11(6). pii: E852. doi: 10.3390/cancers11060852. Review. PMID:31248203
4. Cacheux J, Bancaud A, Leichlé T, Cordelier P. Technological Challenges and Future Issues for the Detection of Circulating MicroRNAs in Patients With Cancer. *Front Chem*. 2019 Nov 28, 7, 815. eCollection 2019. Review. PMID:31850308
5. Frances A, Cordelier P. The Emerging Role of Cytidine Deaminase in Human Diseases: A New Opportunity for Therapy? *Mol Ther*. 2019 Dec 6. pii: S1525-0016(19)30552-0. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.11.026. Review. PMID:31870623

EQUIPE 11 Radiorésistance des glioblastomes (GBM) : des voies de signalisation moléculaires aux essais cliniques

Responsables d'équipe :

Pr Elizabeth Moyal et Dr Christine Toulas

Mots-clés : Glioblastome, radiorésistance, hétérogénéité, reprogrammation, migration, cellules souches, transdifférenciation, FGFR, intégrines, imagerie métabolique, biomarqueur, association immunothérapie-radiothérapie

Financements : Aviesan, INCa, Inserm, Fondation ARC, Ligue Contre le Cancer, ARTC, PHUC CAPTOR, Incyte, AstraZeneca, Bayer

Thème de recherche : L'objectif est d'optimiser la radiothérapie pour la prise en charge des patients porteurs de glioblastomes (GBM) selon 3 axes de recherche : la radiorésistance intrinsèque, avec le rôle des intégrines et des voies de signalisation des facteurs de croissance notamment du FGFR, la radiorésistance induite via les différents mécanismes de plasticité des cellules souches de GBM dont la transdifférenciation et la reprogrammation, et les mécanismes impliquant les gènes de réparation d'ADN. Les résultats de cette recherche de transfert débouchent ensuite sur des essais cliniques, conçus et

menés dans le département de radiothérapie de l'IUCT-Oncopole et associés à des études de biomarqueurs d'imagerie métabolique et biologique. De nouvelles cibles mises en évidence et validées en partie par leur inhibition spécifique par des inhibiteurs pharmacologiques, en partenariat avec des industriels, sont transférées vers la clinique. De plus, afin d'optimiser l'efficacité de la radiothérapie dans de nombreuses tumeurs – en particulier GBM, métastases cérébrales, ORL et œsophage – plusieurs essais cliniques sont développés au sein du département de radiothérapie de l'IUCT-Oncopole, associant l'immunothérapie à la radiothérapie. Ils sont adossés à des études ancillaires biologiques et d'imagerie visant à mettre en évidence des profils de réponse à ces associations. Ces études de profils de réponse sont menées dans l'équipe en partenariat avec l'équipe 1 mais également d'autres équipes académiques françaises spécialisées en imagerie.

Plusieurs projets nationaux et internationaux sont ainsi développés et coordonnés : le projet national MoGlimaging, financé par ITMO Cancer et associant 8 équipes, est dédié à l'étude de l'hétérogénéité et de la modélisa-

tion des mécanismes de résistance thérapeutique des GBM ; le projet SI2GMA, financé par le programme SIGN'IT de l'ARC et associant 5 équipes, vise à mettre en évidence un profil multiparamétrique biologique et d'imagerie de réponse thérapeutique à l'association d'une radiothérapie stéréotaxique et du Durvalumab chez des patients en récurrence de GBM et inclus dans l'essai de phase II STERIMGLI de promotion IUCT-Oncopole et coordonné par E. Moyal. Enfin, une collaboration internationale financée par le Worldwide Cancer UK avec le Dr Valiente (CNIO) vise à étudier la corrélation entre un marqueur tumoral et du microenvironnement de métastases cérébrales de cancer pulmonaire et leur radiosensibilité clinique. Cette étude, en collaboration avec le service d'anatomopathologie et le département de radiothérapie, fait l'objet d'une thèse de médecine d'une interne du département de radiothérapie.

Publications principales en 2019

1. Malric L, Monferran S, Delmas C, Arnauduc F, Dahan P, Boyrie S, Deshors P, Lubrano V, Da Mota DF, Gilhodes J, Filleron T, Siegfried A, Evrard SM, Kowalski-Chauvel A, Cohen-Jonathan Moyal E*, Toulas C*, Lemarié A*. Inhibiting Integrin

β8 to Differentiate and Radiosensitize Glioblastoma-initiating Cells. **Mol Cancer Res.** 2019 Feb;17(2):384-397. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0386. PMID:30266751.*Co-last authors

2. Deshors P, Toulas C, Arnauduc F, Malric L, Siegfried A, Nicaise Y, Lemarié A, Larrieu D, Tosolini M, Cohen-Jonathan Moyal E, Courtade-Saidi M, Evrard SM. Ionizing radiation induces endothelial transdifferentiation of glioblastoma stem-like cells through the Tie2 signaling pathway. **Cell Death Dis.** 2019 Oct 28;10(11):816. doi: 10.1038/s41419-019-2055-6. PMID:31659157

3. Kowalski-Chauvel A, Gouaze-Andersson V, Baricault L, Martin E, Delmas C, Toulas C, Cohen-Jonathan-Moyal E, Seva C. Alpha6-Integrin Regulates FGFR1 Expression through the ZEB1/YAP1 Transcription Complex in Glioblastoma Stem Cells Resulting in Enhanced Proliferation and Stemness. **Cancers (Basel).** 2019 Mar 22;11(3). pii: E406. doi: 10.3390/cancers11030406. PMID:30909436

4. Appay R, Dehais C, Maurage CA, Alentorn A, Carpentier C, Colin C, Ducray F, Escande F, Idhah A, Kamoun A, Marie Y, Mokhtari K, Tabouret E, Trabelsi N, Uro-Coste E, Delattre JY, Figarella-Branger D; POLA Network (E Cohen-Moyal belongs to authors). CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. **NeuroOncol.** 2019; 21(12):1519-1528

5. Laprie A, Ken S, Filleron T, Lubrano V, Vieilleveigne L, Tensaouti F, Catalaa I, Boetto S, Khalifa J, Attal J, Peyraga G, Gomez-Roca C, Uro-Coste E, Noel G, Truc G, Sunyach MP, Magné N, Charissoux M, Supiot S, Bernier V, Mounier M, Poublanc M, Fabre A, Delord JP, Cohen-Jonathan Moyal E. Dose-painting multicenter phase III trial in newly diagnosed glioblastoma: the SPECTRO-GLIO trial comparing arm A standard radiochemotherapy to arm B radiochemotherapy with simultaneous integrated boost guided by MR spectroscopic imaging. **BMC Cancer.** 2019 Feb 21;19(1):167. doi: 10.1186/s12885-019-5317-x. PMID:30791889

EQUIPE 12 Métabolisme du cholestérol et innovations thérapeutiques

EQUIPE LABELLISÉE LIGUE CONTRE LE CANCER

Responsables d'équipe :

Dr Sandrine Silvente-Poirot et Dr Marc Poirot

Mots-clés : Cholestérol, métabolisme, oxystérols, dendroginine, OCDO, suppresseur /promoteur de tumeur, cancer du sein, différenciation et mort cellulaires, autophagie, immunité, exosome, tamoxifène, SERM, enzymes, récepteurs nucléaires, chimie médicinale

Financements : Institut National du Cancer (PRTK, PLBIO), Fondation Toulouse Cancer Santé, Ligue Nationale contre le Cancer, IUCT-Oncopole, Institut Claudius Regaud

Thème de recherche : L'équipe étudie les dérégulations du métabolisme du cholestérol dans les cancers. Elle a découvert deux nouveaux dérivés du cholestérol et démontré leur implication dans le contrôle de l'oncogénèse. Ces deux molécules dérivent d'un même précurseur mais sont douées de propriétés opposées. La première est la dendroginine A (DDA). LA DDA est un suppresseur de tumeurs présent dans le sein normal et qui disparaît au cours de la carcinogénèse au profit du 6-oxo-cholestadiol (OCDO). L'OCDO est un promoteur de tumeurs. L'équipe cherche donc à caractériser cette nouvelle branche métabolique dans la voie du cholestérol dans la glande mammaire et dans les différents sous-types de cancers du sein. L'équipe étudie les propriétés de ces

molécules qu'elle met à profit pour explorer de nouvelles thérapies et améliorer la compréhension des mécanismes fins de résistance acquise et intrinsèque aux traitements conventionnels.

Publications principales en 2019

1. Bauriaud-Mallet M, Vija-Racaru L, Brillouet S, Mallinger A, de Medina P, Rives A, Payre B, Poirot M, Courbon F, Silvente-Poirot S. The cholesterol-derived metabolite dendroginin A functionally reprograms breast adenocarcinoma and undifferentiated thyroid cancer cells. **J Steroid Biochem Mol Biol.** 2019 Jun 3;192:105390. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105390. PMID:31170473

2. Poirot M, Silvente-Poirot S. Cholesterol metabolism and therapeutic innovations. Oxysterols: an expanding family of structurally diversified bioactive steroids. **J Steroid Biochem Mol Biol.** 2019 Jul 31;105443. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105443. PMID:31376459

3. Soules R, Audouard-Combe F, Huc-Claustre E, de Medina P, Rives A, Chatelut E, Dalenc F, Franchet C, Silvente-Poirot S, Poirot M, Allal B. A fast UPLC-HILIC method for an accurate quantification of dendroginin A in human tissues. **J Steroid Biochem Mol Biol.** 2019 Aug 12;194:105447. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105447. PMID:31415823

4. Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A, Droin N, Piscuoglio S, Carbuca N, Soria JC, Dien AT, Adnani Y, Kamal M, Garnier S, Meurice G, Jimenez M, Dogan S, Verret B, Chaffanet M, Bachelot T, Campone M, Lefevre C, Bonnefoi H, Dalenc F, Jacquet A, De Filippo MR, Babbar N, Birnbaum D, Filleron T, Le Tourneau C, André F. Genomic characterization of metastatic breast cancers. **Nature.** 2019 May;569(7757):560-564. doi: 10.1038/s41586-019-1056-z. Epub 2019 May 22. Erratum in: *Nature*. 2019 Aug;572(7767):E7. PMID:31118521

5. D'Hondt V, Canon JL, Roca L, Levy C, Pierga JY, Le Du F, Campone M, Desmoulin I, Goncalves A, Debled M, Rios M, Ferrero JM, Serin D, Hardy-Bessard AC, Piot G, Brain E, Dohollou N, Orfeuvre H, Lemonnier J, Roché H, Delaloge S, Dalenc E. UCBG 2-04: Long-term results of the PACS 04 trial evaluating adjuvant epirubicin plus docetaxel in node-positive breast cancer and trastuzumab in the human epidermal growth factor receptor 2-positive subgroup. **Eur J Cancer.** 2019 Nov;

EQUIPE 13 Oncogénomique et immunologie du myélome multiple

EQUIPE LABELLISÉE FONDATION ARC POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER

Responsables d'équipe :

Pr Hervé Avet-Loiseau et Dr Ludovic Martinet

Mots-clés : Myélome multiple, pharmacogénomique, immunologie, microenvironnement, NGS**Financements :** INCa, Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer, Fondation pour la Recherche Médicale, Ligue Contre le Cancer, Cancéropôle GSO**Thème de recherche :** L'objectif, principalement translationnel, est d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de myélome multiple (MM) et de prolonger leur survie. Grâce à la constitution de la plus grande banque de tumeurs au monde, l'équipe travaille sur 3 axes de recherche:

- le séquençage massif des tumeurs pour identifier des sous-groupes de patients capables de répondre à des traitements spécifiques et aider les cliniciens dans leurs choix thérapeutiques,
- l'analyse du système immunitaire des patients pour tenter de l'activer et éliminer les cellules tumorales,
- l'analyse des interactions entre les cellules tumorales et les autres cellules normales de la moelle osseuse, en particulier les cellules souches mésenchymateuses.

Publications principales en 2019

1. Thakurta A, Ortiz M, Blecua P, Towfic F, Corre J, Serbina NV, Flynt E, Yu Z, Yang Z, Palumbo A, Dimopoulos MA, Gutierrez NC, Goldschmidt H, Sonneveld P, Avet-Loiseau H. High subclonal fraction of 17p deletion is associated with poor prognosis in multiple myeloma. **Blood**. 2019 Mar 14;133(11):1217-1221. doi: 10.1182/blood-2018-10-880831. PMID:30692124
 2. Perrot A, Lauwers-Cances V, Tournay E, Hulin C, Chretien ML, Royer B, Dib M, Decaux O, Jaccard A, Belhadj K, Brechignac S, Fontan J, Voilart L, Demarquette H, Collet P, Rodon P, Sohn C, Lifermann F, Orsini-Piocelle F, Richez V, Mohty M, Macro M, Minvielle S, Moreau P, Leleu X, Facon T, Attal M, Avet-Loiseau H, Corre J. Development and validation of a cytogenetic prognostic index predicting survival in multiple myeloma. **J Clin Oncol**. 2019 Jul 1;37(19):1657-1665. doi: 10.1200/JCO.18.00776. PMID:31091136
 3. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, Bene MC, Broijl A, Caillon H, Caillot D, Corre J, Delforge M, Dejoie T, Dayen C, Facon T, Sonntag C, Fontan J, Garderet L, Jie KS, Karlin L, Kuhnowski F, Lambert J, Leleu X, Lenain P, Macro M, Mathiot C, Orsini-Piocelle F, Perrot A, Stoppa AM, Ven de Donk N, Willems S, Zweegman S, Kolb B, Touzeau C, Roussel M, Tiab M, Marolleau JP, Meulement N, Vekemans MC, Westerman M, Klein SK, Levin MD, Femand JP, Escoffre-Barbe M, Eveillard JR, Garidi R, Ahmadi T, Zhuang S, Chiu C, Pei L, de Boer C, Smith E, Deraedt W, Kampfenkel T, Schecter J, Vermeulen J, Avet-Loiseau H, Sonneveld P. Daratumumab plus bortezomib, thalidomide, and dexamethasone versus bortezomib, thalidomide, and dexamethasone alone before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): final analysis results of part 1 of a randomised, open-label, phase 3 study. **The Lancet**. 2019 Jul 6;394(10192):29-38. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1. Epub 2019 Jun 3. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 14. PMID:31171419
 4. Guillersey C, Nakamura K, Pichler AC, Barkauskas D, Krumeich S, Stannard K, Miles K, Harjunpää H, Yu Y, Casey M, Doban AI, Lazar M, Hartel G, Smith D, Vuckovic S, Teng MW, Bergsagel PL, Chesi M, Hill GR, Martinet L, Smyth MJ. Chemotherapy followed by anti-CD137 mAb immunotherapy improves disease control in a mouse myeloma model. **JCI Insight**. 2019 Jun 13;5. pii: 125932. doi: 10.1172/jci.insight.125932. PMID:31194697
- Munshi NC, Jagannath S, Avet-Loiseau H. Monoclonal Gammopathy May Be of Unpredictable Significance. **JAMA Oncol**. 2019 Jul 18. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1580. PMID:3131838

EQUIPE 14 Individualisation des doses de médicaments anticancéreux

Responsable d'équipe : Pr Etienne Chatelut**Mots-clés :** Pharmacocinétique de population, dérivés du Platine, inhibiteurs de tyrosine kinase, suivi de médicament, relation pharmacocinétique-pharmacodynamie, PK-PD, pharmacogénétique, métabolisme, molécules radiomarquées**Financements :** PHRC, ANSM, ITMO Cancer**Thème de recherche :** L'objectif de l'équipe est de mener des travaux de recherche translationnelle et clinique pour parvenir à personnaliser les doses de médicaments anticancéreux. Les projets de l'équipe consistent à étudier la pharmacocinétique et la pharmacogénétique comme facteurs de variabilité entre les individus et permettre d'adapter, pour chaque patient, le traitement pour en limiter la toxicité et optimiser l'efficacité. Plusieurs travaux, basés sur l'approche non-linéaire et à effets mixtes, sont en cours sur :

- le suivi de médicaments en vue de l'ajustement des doses en cours de protocole,
- le métabolisme des médicaments pour en étudier l'hépatotoxicité et les effets indésirables potentiels,

- la modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique pour quantifier les effets de divers traitements,
- la modélisation des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des molécules radiomarquées.

Publications principales en 2019

1. Le Louedec F, Alix-Panabières C, Lafont T, Allal BC, Garrel R, Digue L, Guigay J, Cupissol D, Delord JP, Lallemand B, Alfonsi M, Aubry K, Mazel M, Becher F, Perriard F, Chatelut E, Thomas F. Cetuximab Pharmacokinetic/Pharmacodynamics relationships in advanced head and neck carcinoma patients. **Br J Clin Pharmacol**. 2019 Jun;85(6):1357-1366. doi: 10.1111/bcp.13907. PMID:30811063
2. Paludetto MN, Puisset F, Chatelut E, Arellano C. Identifying the reactive metabolites of tyrosine kinase inhibitors in a comprehensive approach: Implications for drug-drug interactions and hepatotoxicity. **Med Res Rev**. 2019 Nov;39(6):2105-2152. doi: 10.1002/med.21577. doi: 10.1002/med.21577. Review. PMID:31111528
3. Paludetto MN, Stigliani JL, Robert A, Bernardes-Génisson V, Chatelut E, Puisset F, Arellano C. Involvement of Pazopanib and Sunitinib Aldehyde Reactive Metabolites in Toxicity and Drug-Drug Interactions *in Vitro* and in Patient Samples. **Chem Res Toxicol**. Epub 2019 Sep 26. doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00205. PMID:31535851
4. Puskiel A, Arellano C, Vachoux C, Evrard A, Le Morvan V, Boyer JC, Robert J, Delmas C, Dalenc F, Debled M, Venat-Bouvet L, Jacot W, Suc E, Sillet Bach I, Filleron T, Roché H, Chatelut E, White-Koning M, Thomas F. Factors affecting tamoxifen metabolism in breast cancer patients; preliminary results of the French PHACS study (NCT01127295). **Clin Pharmacol Ther**. 2019 Sep;106(3):585-595. doi: 10.1002/cpt.1404. PMID: 30786012
5. Puskiel A, Bauriaud-Mallet M, Bourgeois R, Dierckx L, Courbon F, Chatelut E. Evaluation of the Interaction of Amino Acid Infusion on ¹⁷⁷Lu-Dotatate Pharmacokinetics in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. **Clin Pharmacokinet**. 2019 Feb;58(2):213-222. doi: 10.1007/s40262-018-0674-1. PMID:29736841

EQUIPE 15 Dosimétrie multi-résolution pour l'optimisation de la radiothérapie

Responsable d'équipe : Dr Manuel Bardiès

Mots-clés : Dosimétrie, modélisation Monte-Carlo, optimisation thérapeutique

Financements : AIEA, Medirad (Euratom), MRT Dosimetry (EuraMET), ANR

Thème de recherche : L'équipe travaille à l'optimisation de la radiothérapie interne et externe, par la mesure ou la modélisation du transport des radiations à différentes échelles, de la cellule au patient. L'équipe travaille sur 2 projets principaux :

- Dositest (<http://dositest.fr/index.html>) compare, dans une étude multicentrique, les approches de dosimétrie clinique en radiothérapie moléculaire, en se basant sur la modélisation Monte-Carlo de l'imagerie scintigraphique et de la dosimétrie. Ce projet à long terme est divisé en sous-programmes financés par différentes sources (IAEA, Euratom et EuraMET),
- OpenDose (<https://opendose.org>) vise à fournir des

données dosimétriques de référence pour la radiothérapie moléculaire (17 partenaires).

Publications principales en 2019

1. Chiesa C, Bardiès M, Zaidi H. Voxel-based dosimetry is superior to mean absorbed dose approach for establishing dose-effect relationship in targeted radionuclide therapy. *Med Phys*. 2019 Oct 4. doi: 10.1002/mp.13851. PMID:31584697
2. Delbaere A, Younes T, Vieilleveigne L. On the conversion from dose-to-medium to dose-to-water in heterogeneous phantoms with Acuros XB and Monte Carlo calculations. *Phys Med Biol*. 2019 Oct 4;64(19):195016. doi: 10.1088/1361-6560/ab3df3. PMID:31437832
3. Ladjohounlou R, Lozza C, Pichard A, Constanzo J, Karam J, Le Fur P, Deshayes E, Boudousq V, Paillas S, Busson M, Le Blay M, Jarlier M, Marcatili S, Bardiès M, Bruchertseifer F, Morgenstern A, Torgue J, Navarro-Teulon I, Pouget JP. Drugs That Modify Cholesterol Metabolism Alter the p38/JNK-Mediated Targeted and Nontargeted Response to Alpha and Auger Radioimmunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2019 Aug 1;25(15):4775-4790. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3295. PMID:31061069
4. Pichard A, Marcatili S, Karam J, Constanzo J, Ladjohounlou R, Courteau A, Jarlier M, Bonnefoy N, Patzke S, Stenberg V, Coopman P, Cartron G, Navarro-Teulon I, Repetto-Llamazares A, Heyerdahl H, Dahle J, Bardiès M, Pouget JP. The therapeutic effectiveness of (177)Lu-lilotomab in B-cell non-Hodgkin lymphoma involves modulation of G2/M cell cycle arrest. *Leukemia*. 2019 Dec 13;10.1038/s41375-019-0677-4. doi:10.1038/s41375-019-0677-4. PMID:31836849
5. Sakata D, Kyriakou I, Tran HN, Bordage MC, Rosenfeld A, Ivanchenko V, Incerti S, Emfietzoglou D, Guatelli S. Electron track structure simulations in a gold nanoparticle using Geant4-DNA. *Phys Med*. 2019 Jul;63:98-104. doi: 10.1016/j.ejmp.2019.05.023. PMID:31221415

EQUIPE 16 Altération des facteurs de transcription dans les leucémies aiguës

Responsable d'équipe : Pr Eric Delabesse

Mots-clés : Leucémies aiguës, facteurs de transcription, Pax5, Gata2

Financements : ANR, INCa, Ligue Contre le Cancer, Fondation ARC, Région Occitanie, Association Les 111 des Arts, Société Française des cancers de l'enfant, Association Capucine Association Laurette Fugain, Association Cassandra, Association Constance la petite guerrière astro-naute.

Thème de recherche : L'hématopoïèse est le processus qui permet d'obtenir, à partir d'une cellule souche hématopoïétique, toutes les cellules du sang dans des conditions définies. C'est un processus qui se déroule principalement dans la moelle osseuse et est finement régulé par des facteurs extrinsèques amenés par les cellules de la moelle, mais aussi des facteurs intrinsèques à la cellule souche, tels les facteurs de transcription (FT). Selon les besoins, les cellules souches se différencient en cellules du sang fonctionnelles (matures).

La dérégulation de l'hématopoïèse à un stade précoce peut conduire à une leucémie aiguë (LA) caractérisée par un blocage précoce de cette différenciation et une prolifération incontrôlée des cellules immatures envahissant la moelle puis le sang.

L'équipe est à l'interface entre la recherche clinique et la recherche fondamentale. Cette organisation permet, outre le diagnostic de la LA, d'identifier des altérations génomiques dans des FT chez des patients atteints de LA et de modéliser ces altérations par édition du génome dans des modèles cellulaires et murins. Ces modèles permettent de mieux comprendre le rôle des altérations des

FT dans le processus leucémique et à terme de mettre en place de nouvelles alternatives thérapeutiques.

L'équipe travaille à la fois sur des mutations acquises au cours de la vie et sur des mutations héritées qui sont une prédisposition aux leucémies. Récemment, l'équipe a identifié chez des patients atteints de LA, des mutations récurrentes qui impliquent deux FT : PAX5 et GATA2. A l'aide de modèles murins dans lesquels l'équipe a recréé ces mutations, le projet vise à étudier les mécanismes de transformation leucémique et de rechute.

Publications principales en 2019

1. Fournier B, Balducci E, Duployez N, Clappier E, Cucchini W, Arfeuille C, Caye-Eude A, Delabesse E, Bottollier-Lemallaz Colomb E, Nebrel K, Chréien ML, Derrière C, Cabannes-Hamy A, Dumezy F, Etancelin P, Fenneteau O, Frayfer J, Gourmel A, Loosveld M, Michel G, Nadal N, Penhler D, Tigaud I, Fournier E, Reismüller B, Attarbaschi A, Lafage-Pochitaloff M, Baruchel A. B-ALL With t(5;14)(q31;q32); <i>< i>IGH-IL3</i>-Rearrangement and Eosinophilia: A Comprehensive Analysis of a Peculiar <i>< i>IGH</i>-Rearranged B-ALL. *Front Oncol*. 2019 Dec 10;9:1374. doi: 10.3389/fonc.2019.01374. eCollection 2019. PMID:31921638
2. Largeaud L, Bérard E, Bertoli S, Dufrechou S, Prade N, Gadaud N, Tavitian S, Bories P, Luquet J, Sarry A, De Mas V, Huguet F, Delabesse E, Récher C. Outcome of AML patients with IDH2 mutations in real world before the era of IDH2 inhibitors. *Leuk Res*. 2019 Apr 27;81:82-87. doi: 10.1016/j.leukres.2019.04.010. PMID:31055247
3. Largeaud L, Bertoli S, Bérard E, Dufrechou S, Prade N, Gadaud N, Tavitian S, Bories P, Luquet J, Sarry A, Mas V, Huguet F, Delabesse E, Récher C. Outcome of relapsed/refractory AML patients with IDH1R132 mutations in real life before the era of IDH1 inhibitors. *Leuk Lymphoma*. 2019 Sep 30:1-4. doi: 10.1080/10428194.2019.1668937. PMID:31566052
4. Lopez CK, Noguera E, Stavropoulou V, Robert E, Aid Z, Ballerini P, Bilhou-Nabera C, Lapillonne H, Boudia F, Thirant C, Fagnan A, Arcangeli ML, Kinston SJ, Diop M, Job B, Lecluse Y, Brunet E, Babin L, Villeval JL, Delabesse E, Peters AHFM, Vainchenker W, Gaudry M, Masetti R, Locatelli F, Malinge S, Nerlov C, Droin N, Labry C, Godin I, Bernard OA, Gottgens B, Petit A, Pflumio F, Schwaller J, Mercher T. Ontogenic changes in hematopoietic hierarchy determine pediatric specificity and disease phenotype in fusion oncogene-driven myeloid leukemia. *Cancer Discov*. 2019 Oct 29. pii: CD-18-1463. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1463. PMID:31662298
5. Passet M, Boissel N, Sigaux F, Saillard C, Bargetzi M, Ba I, Thomas X, Graux C, Chalandon Y, Leguay T, Lengliné E, Konopacki J, Quentin S, Delabesse E, Lafage-Pochitaloff M, Pastoret C, Grardel N, Asnafi V, Lhéritier V, Soulier J, Dombret H, Clappier E; Group for Research on Adult ALL (GRAALL). PAX5 P80R mutation identifies a novel subtype of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with favorable outcome. *Blood*. 2019 Jan 17;133(3):280-284. doi: 10.1182/blood-2018-10-882142. PMID:30510083

EQUIPE 17 **Groupe SIGDYN – Isoformes de PI3K, signalisation et cancérogenèse**

Responsable d'équipe : Dr Julie Guillermet-Guibert

Mots-clés : Signalisation Kras, lipides de signalisation, signalisation oncogénique *in vivo*, souris génétiquement modifiées, cancérogenèse pancréatique, phosphoprotéome, résistance adaptative, thérapies ciblées, plasticité cellulaire, tumeurs solides avancées

Financements : Horizon 2020 MSCA-ITN, Fondation de France, Fondation Toulouse Cancer Santé, Cancéropôle GSO, LabEx Toucan

Thème de recherche : La voie de signalisation contrôlée par les PI3Ks occupe une place centrale dans la prolifération, la survie, la différenciation, la migration et le métabolisme cellulaire. La famille des PI3Ks de classe I est composée de 4 enzymes qui ont chacune des fonctions non redondantes. L'activation des PI3Ks, événement fréquent dans les tumeurs, est associée à un mécanisme de résistance après exposition à une thérapie ciblée. L'objectif de l'équipe est de comprendre précisément quels sont les signaux précoces responsables des mécanismes

de résistance liés à PI3K, afin de proposer de nouvelles combinaisons thérapeutiques aux patients les plus susceptibles d'y répondre. Des inhibiteurs de PI3K, à large spectre ou spécifiques d'une isoforme, sont testés dans des essais de phase I et II, mais leur utilisation est difficile. Les inhibiteurs plus spécifiques sont plus prometteurs et devraient permettre de traiter des tumeurs solides avancées.

Publications principales en 2019

1. Müller D, Shin S, Goullet de Rugy T, Samain R, Baer R, Strehliano M, Masvidal-Sanz L, Guillermet-Guibert J, Jean C, Tsukumo Y, Sonenberg N, Marion F, Guilbaud N, Hoffmann JS, Larsson O, Bousquet C, Pyronnet S, Martineau Y. *elF4A inhibition circumvents uncontrolled DNA replication mediated by 4E-BP1 loss in pancreatic cancer. JCI Insight.* 2019 Nov 1;4(21). pii: 121951. doi: 10.1172/jci.insight.121951. PMID:31672935
2. Therville N, Arcucci S, Vertut A, Ramos-Delgado F, Da Mota DF, Dufresne M, Basset C, Guillermet-Guibert J. Experimental pancreatic cancer develops in soft pancreas: novel leads for an individualized diagnosis by ultrafast elasticity imaging. *Theranostics.* 2019 Aug 14;9(22):6369-6379. doi: 10.7150/thno.34066. eCollection 2019. PMID:31588223
3. Zamora A, Alves M, Chollet C, Therville N, Fougeray T, Tatin F, Franchet C, Gomez-Brouchet A, Vaysse C, Martinez LO, Najib S, Guillermet-Guibert J, Lacazette E, Prats AC, Garmy-Susini B. Paclitaxel induces lymphatic endothelial cells autophagy to promote metastasis. *Cell Death Dis.* 2019 Dec 20;10(12):956. doi: 10.1038/s41419-019-2181-1. PMID:31863036

EQUIPE 18 **RESIST@ML – Résistance thérapeutique et oncométabolisme dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM)**

EQUIPE LABELLISÉE LIGUE CONTRE LE CANCER, LABEX TOUCAN2.0, INSTITUT CARNOT OPALE

Responsable d'équipe : Dr Jean-Emmanuel Sarry

Mots-clés : Leucémie, résistance, PDX, mitochondrie, oncométabolisme, flexibilité métabolique, hétérogénéité clonale, cellule souche cancéreuse, inflammation, signalisation, thérapie innovante, cytarabine (AraC), acide gras (AG), écosystème médullaire

Financements : Ligue Nationale et Régionale de Lutte Contre le Cancer, PIA-PSPC IMODI, LabEx Toucan, PHUC CAPTOR, Fondation Toulouse Cancer Santé, GILEAD Hemato-Oncology Research Fellowship grant, Fondation ARC, Fondation de France – Fonds pour la lutte contre le cancer, H2020-MSCA-IF-GF-2019, Région Occitanie, Programme Hubert Curien Germaine de Staël, Interreg POCTEFA

Thème de recherche : L'objectif de l'équipe est de comprendre et cibler les mécanismes métaboliques et mitochondriaux impliqués dans la résistance thérapeutique des LAM. Par des approches métabolomique, transcriptomique, pharmacologique et fonctionnelle, l'équipe étudie sur des modèles de xénogreffes et des échantillons issus de patients, le rôle du métabolisme mitochondrial et la flexibilité métabolique, les interactions entre blastes leucémiques et cellules stromales, et les régulateurs potentiels des voies méta-

boliques et énergétiques dans la résistance. Les travaux de l'équipe montrent que les cellules de LAM résistantes à l'AraC ont une signature génétique dite "HIGH OXPHOS", dépendante de l'oxydation des AG, et surexpriment le transporteur d'AG CD36. Ce phénotype est la conséquence de l'induction d'un programme transcriptionnel de réponse aux stress mitochondriaux, qui régule l'homéostasie mitochondriale, redox et énergétique. Enfin, les résultats préliminaires actuels semblent fortement indiquer que ce mécanisme est pléiotrope et induit en réponse à d'autres traitements dans les LAM. Un modèle préclinique de xénogreffe a été établi dans l'équipe pour prédire la réponse à l'AraC (et à d'autres thérapies ciblées) chez la souris et les patients, caractériser la chimiorésistance, identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et prédire la rechute des patients pour aider à la décision interventionnelle.

Publications principales en 2019

1. Stuni L, Sabatier M, Wang F, Poupin N, Bosc C, Saland E, Castelli F, Gales L, Monterino C, Boet E, Turtot E, Kaoma T, Forge T, Broin N, Larrue C, Baran N, Conti M, Loric S, Mouchel PL, Gatanègre M, Cassan C, Fernando L, Cognet G, Zavariti A, Hosseini M, Bouzhen H, Morita K, Futreal A, Chu-Van E, Le Cam L, Carroll M, Selak M, Vey N, Calmettes C, Pigneux A, Bidet A, Castellano R, Fenaile F, Turtot A, Cazals G, Bories P, Gibon Y, Nicolay B, Ronseaux S, Marszałek J, DiNardo C, Konopleva M, Collette Y, Linares L, Bellvert F, Jourdan F, Takahashi K, Récher C, Portais JC, Sarry JE. Combinatorial therapy targeting mitochondrial oxidative phosphorylation improves efficacy of IDH mutant

inhibitors in acute myeloid leukemia. **bioRxiv** 749580; doi: <https://doi.org/10.1101/749580>
 2. Aroua N, Ghisi M, Boet E, Nicolau-Travers ML, Saland E, Gwilliam R, de Toni F, Hosseini M, Mouchel PL, Farge T, Bosc C, Stuani L, Sabatier M, Mazed F, Larrue C, Jarrou L, Gandarillas S, Bardotti M, Strykh C, Laurent C, Gotanègre M, Bonnefoy N, Bellvert F, Portais JC, Nicot N, Azuale F, Kaoma T, Tamburini J, Vergez F, Récher C, Sarry JE. Extra-cellular ATP and CD39 activate cAMP-mediated mitochondrial stress response to promote cytarabine resistance in acute myeloid leukemia. **bioRxiv** 806992; doi: <https://doi.org/10.1101/806992>
 3. Hosseini M, Rezvani H, Aroua N, Bosc C, Farge F, Saland E, Guyonnet-Dupérat V, Zaghdoudi S, Jarrou L, Larrue C, Sabatier M, Mouchel PL, Gotanègre M, Piechaczyk M,

Bossis G, Récher C, Sarry JE. Targeting Myeloperoxidase Disrupts Mitochondrial Redox Balance and Overcomes Cytarabine Resistance in Human Acute Myeloid Leukemia. **Cancer Res.** 2019 Oct 15;79(20):5191-5203. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0515. PMID:31358527
 4. Stuani L, Sarry JE. Help from outside: cysteine to survive in AML. **Blood.** 2019 Jul 25;134(4):336-338. doi: 10.1182/blood.2019001580. PMID:31345926
 5. Stuani L, Sabatier M, Sarry JE. Exploiting Metabolic Dependencies and Flexibility for Personalized Therapy in Acute Myeloid Leukemia. **BMC Biol.** 2019 Jul 18;17(1):57. doi: 10.1186/s12915-019-0670-4. Review. PMID:31319822

EQUIPE **19** ONCOSARC - Oncogenèse des sarcomes

EQUIPE LABELLISÉE FONDATION ARC POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER

Responsable d'équipe : Dr Frédéric Chibon

Mots-clés : Sarcomes, génétique, génomique, chromosome, métastase, oncogenèse

Financements : AVIESAN / ITMO Cancer, Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer, Fondation pour la Recherche Médicale, Liddy Shriver Sarcoma Initiative, associations de patients

Thème de recherche : L'équipe cherche à comprendre les mécanismes chromosomiques de l'oncogenèse des sarcomes pléomorphes, caractérisés par une très grande instabilité chromosomique. L'équipe a identifié certains acteurs importants de cette oncogenèse (MDM2, CDK4, TP53, RB1, MYOCD1) et relié l'agressivité des tumeurs à cette instabilité chromosomique, mais les déterminants majeurs ne sont toujours pas connus. Les travaux portent maintenant sur 2 axes principaux de recherche sur ces tumeurs :

- i) l'étude exhaustive de l'ensemble des altérations de leur génome par des approches de séquençage total du génome et du transcriptome,
- ii) l'étude des mécanismes cellulaires, notamment la fusion cellulaire des cellules tumorales que l'équipe a observée dans ces tumeurs. Cette étude a déjà montré l'implication de la fusion cellulaire dans l'initiation tumorale et a donné lieu à une première publication dans ce domaine en 2019.

Les résultats de ces travaux sont envisagés dans un contexte de transfert vers l'amélioration de la prise en charge des patients. L'équipe développe des outils pour optimiser le diagnostic et l'évaluation de l'évolution des patients. Ces travaux ont permis le transfert d'une signature d'expression quasi-universelle que l'équipe avait identifiée, vers une technologie adaptée à la prise en

charge des patients. Des essais cliniques basés sur l'application de cette signature sont en cours et l'un d'eux sera porté par l'IUCT-Oncopole. Ainsi, l'INCa a apporté deux soutiens majeurs à l'équipe en 2018 pour mener à bien ces études, l'une translationnelle visant à décrire le paysage immunologique de sarcomes rares (PRTK-2018), l'autre clinique testant l'impact d'une signature transcriptomique que l'équipe a développée sur la prise en charge des patients (PHRC-K-2018). En 2019, l'équipe poursuit ses efforts en orientant maintenant sa recherche translationnelle vers l'étude « single cell » des cellules tumorales et en particulier, celles circulant dans le sang des patients.

Publications principales en 2019

1. Valentin T, Lesluyes T, Le Guellec S, Chibon F. Chemotherapy in Localized Soft Tissue Sarcoma: Will We Soon Have to Treat Grade 1 Tumors? Update on CIN-SARC Performances. *Ann. Oncol.* 2019 Jan 1;30(1):153-155. doi: 10.1093/annonc/mdy465. PMID:30335133
2. Croce S, Lesluyes T, Delespaul L, Bonhomme B, Pérot G, Velasco V, Mayeur L, Rebier F, Ben Rejeb H, Guyon F, McCluggage WG, Floquet A, Querleu D, Chakiba C, Devouassoux-Shisheboran M, Mery E, Arnould L, Averous G, Soubeyran I, Le Guellec S, Chibon F. GREB1-CTNNB1 Fusion Transcript Detected by RNA-Sequencing in a Uterine Tumor Resembling Ovarian Sex Cord Tumor (UTROSCT): A Novel CTNNB1 Rearrangement. *Genes Chromosomes Cancer.* 2019 Mar;58(3):155-163. doi: 10.1002/gcc.22694. Epub 2019 Jan 7. PMID:30350331
3. Croce S, Lesluyes T, Valle C, M'Hamdi L, Thébaud N, Pérot G, Stoeckle E, Noël JC, Fontanges Q, Devouassoux-Shisheboran M, Querleu D, Guyon F, Floquet A, Chakiba C, Mayeur L, Rebier F, MacGrogan G, Soubeyran I, Le Guellec S, Chibon F. The NanoCind® signature is an independent prognosticator of recurrence and death in uterine leiomyosarcomas. *Clin Cancer Res.* 2019 Dec 3. pii: clincan-res.2891.2019. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2891. PMID:31796515
4. Delespaul L, Merle C, Lesluyes T, Lagarde P, Le Guellec S, Pérot G, Baud J, Carloti M, Danet C, Fèvre M, Rousseau B, Durrieu S, Teichmann M, Coindre JM, Lartigue L, Chibon F. Fusion-mediated chromosomal instability promotes aneuploidy patterns that resemble human tumors. *Oncogene.* 2019 Aug;38(33):6083-6094. doi: 10.1038/s41388-019-0859-6. Epub 2019 Jul 3. PMID:31270395
5. Lesluyes T, Baud J, Pérot G, Charon-Barra C, You A, Valo I, Bazille C, Mishellany F, Leroux A, Renard-Oldrini S, Terrier P, Le Cesne A, Laë M, Piperno-Neumann S, Bonvalot S, Neuville A, Collin F, Maingon P, Coindre JM, Chibon F. Genomic and transcriptomic comparison of post-radiation versus sporadic sarcomas. *Mod Pathol.* 2019 Jun 26. doi: 10.1038/s41379-019-0300-2. PMID:31243333

EQUIPE 20 Dynamique moléculaire des interactions lymphocytaires

EQUIPE LABELLISÉE LIGUE CONTRE LE CANCER

Responsable d'équipe : Dr Salvatore Valitutti

Mots-clés : Activation des lymphocytes T, récepteur de l'antigène des lymphocytes T, synapse immunologique, lymphocytes T cytotoxiques, immunologie humaine, immunologie tumorale, cytotoxicité à médiation cellulaire, imagerie cellulaire vivante, recherche interdisciplinaire

Financements : Ligue Nationale Contre le Cancer, ANR - LabEx Toucan, Région Occitanie, Cancéropôle Grand Sud-Ouest, Fondation Toulouse Cancer Santé, F. Hoffmann-La Roche, Laboratoires Pierre Fabre

Thème de recherche : Durant l'année 2019, les recherches de l'équipe ont progressé selon quatre axes principaux: i) chercher à comprendre pourquoi l'efficacité des lymphocytes T cytotoxiques (LTC) humains à tuer les cellules cibles tumorales est hétérogène ; ii) étudier ex vivo le phénotype et la fonction des LTC issus de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) et rechercher une corrélation entre la « force fonctionnelle » des LTC de chaque patient et la progression de la maladie (1) ; iii) élucider les mécanismes moléculaires permettant aux tumeurs agressives, tels les mélanomes, de résister à l'attaque des LTC au niveau de la synapse lytique ; iv) développer

des modèles mathématiques pour mimer les interactions entre LTC et cellules cibles tumorales (2).

En 2019, l'équipe a été renforcée par le recrutement d'un informaticien pour l'analyse, la quantification et l'interprétation des résultats obtenus par des techniques d'imagerie, sur l'interaction des LTC avec les cellules cibles tumorales, à la fois ex vivo et dans les échantillons de tissus de patients, dans le cadre du LabEx Toucan2. De plus, l'équipe a breveté deux méthodes pour étudier l'efficacité des LTC infiltrant les tumeurs. Ces méthodes peuvent être utilisées pour mieux stratifier les patients subissant une immunothérapie.

Publications et brevets principaux en 2019

1. Gonnard P, Costa M, Abreu A, Peres M, Ysebaert L, Gadat S, Valitutti S. Multiparametric analysis of CD8+ T cell compartment phenotype in chronic lymphocytic leukemia reveals a signature associated with progression towards therapy. *Oncoimmunology*. 2019 Feb 7;8(4):e1570774. doi: 10.1080/2162402X.2019.1570774. eCollection 2019. PMID:30906665
2. Khazen R, Müller S, Lafouresse F, Valitutti S, Cussat-Blanc S. Sequential adjustment of cytotoxic T lymphocyte densities improves efficacy in controlling tumor growth. *Sci Rep*. 2019 Aug 23;9(1):12308. doi: 10.1038/s41598-019-48711-2. PMID:31444380
3. Gonnard P, Valitutti S, Costa M, Ysebaert L, Gadat S. Procédé pour prédire le besoin de thérapie pour des patients souffrant de leucémie lymphoïde chronique. *Brevet WO2019149736 A1*, 2019

EQUIPE 21 Epigénomique et modélisation de réseaux appliquées à l'étude de l'hétérogénéité en immuno-oncologie

EQUIPE LABELLISÉE CHAIRE PIERRE FABRE - FONDATION TOULOUSE CANCER SANTÉ - INSERM (CRCT)

Responsable d'équipe : Dr Vera Pancaldi

Mots-clés : Bioinformatique, épigénomique, théorie des réseaux, architecture de la chromatine, modèles mathématiques, hétérogénéité, cancer, immuno-oncologie, adénocarcinome pancréatique, apprentissage automatique

Financements : Chaire de Bioinformatique en Oncologie du CRCT (Fondation Toulouse Cancer Santé, Institut de Recherche Pierre Fabre et Inserm)

Thème de recherche : L'équipe se concentre sur différents aspects de la bioinformatique appliquée à l'immuno-oncologie. L'objectif est de comprendre l'impact de la variabilité des profils de patients (transcriptome et caractéristiques des cellules immunitaires) sur la réponse au traitement, y compris, mais sans s'y limiter, les approches d'immunothérapie. L'équipe propose aussi une méthode pour dévoiler les bases moléculaires des comorbidités entre différentes conditions et a l'intention d'étudier la relation entre les maladies du système immunitaire et le risque de cancer.

Un autre projet vise à relier la variabilité et la plasticité des cellules immunitaires de différentes personnes à l'épigénome de ces cellules (profils de méthylation, modifications des histones, architecture du génome) à l'aide de méthodes innovantes de la théorie des réseaux. Ces méthodes sont également appliquées pour caractériser les interactions entre différents types de cellules dans le microenvironnement tumoral, en particulier dans les adénocarcinomes pancréatiques, à l'aide de modèles « à base d'agents » et de modèles booléens, ainsi que d'ap-

proches d'apprentissage automatique. Cela permettra d'aller au-delà de la quantification de différents types de cellules et vers des simulations *in silico* du microenvironnement tumoral. L'équipe est également au cœur d'un effort de collaboration entre le CRCT, le CHU de Toulouse et Pierre Fabre pour collecter et analyser des données multidimensionnelles (expression génique, immunohistochimie Multiplex, mutations et dossiers cliniques) pour les patients atteints de cancer du poumon, dans le but de personnaliser leur traitement et d'optimiser l'immunothérapie (LungPredict). La phase pilote de ce projet (80 patients avec toutes les données analysées) s'est terminée vers la fin de 2019, générant une collecte de données inestimable pour tester les méthodes de l'équipe.

Publications principales en 2019

1. Fores Martos J, Catala Lopez F, Sanchez Valle J, Ibanez Garikano K, Tejero H, Palma Gaudiel H, Climent Bataller J, Pancaldi V, Fananas Saura L, Arango Lopez C, Parellada M, Baudot A, Vogt D, Rubenstein J, Valencia A, Tabares Seisdedos R. Transcriptomic metaanalyses of autistic brains reveals shared gene expression and biological pathway abnormalities with cancer. *Mol Autism*. 2019 Apr 8;10:17. doi: 10.1186/s13229-019-0262-8. eCollection 2019. PMID:31007884
2. Ben Zouari Y, Molitor AM, Sikorska N, Pancaldi V, Tom Sexton T. ChiCMaxima: a robust and simple pipeline for detection and visualization of chromatin looping in Capture Hi-C. *Genome Biol*. 2019 May 22;20(1):102. doi: 10.1186/s13059-019-1706-3. PMID:31118054
3. Jodkowska K*, Pancaldi V* (co-first), Almeida R, Rigau M, Graña-Castro O, Fernández-Justel JM, Rodríguez-Acebes S, Rubio-Camarillo M, Carrillo-de Santa Pau E, Pisano D, Al-Shahrour F, Valencia A, Gómez M, Méndez J. Three-dimensional connectivity and chromatin environment mediate the activation efficiency of mammalian DNA replication origins. *BioRxiv* 644971. doi.org/10.1101/644971.
4. Greco A, Sanchez Valle J, Pancaldi V, Baudot A, Barillot E, Caselle M, Valencia A, Zinovyev A, Cantini L. Molecular Inverse Comorbidity between Alzheimer's Disease and Lung Cancer: New Insights from Matrix Factorization. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 26;20(13). pii: E3114. doi: 10.3390/ijms2013114. PMID: 31247897

Pôle technologique

Responsable : Dr Frédéric Lopez

Le Pôle Technologique (PT) du CRCT, structure certifiée ISO 9001-2015 et NFX 50-900, propose des savoir-faire, des compétences et des technologies de haut niveau pour des activités de soutien technologique aux travaux de recherche des équipes du CRCT et de l'IUCT-Oncopole. Les ingénieurs du PT accompagnent les chercheurs pour la conception des projets et des expériences, la formation sur les équipements en accès libre, l'interprétation et la mise en forme des résultats, la rédaction des publications et la valorisation.

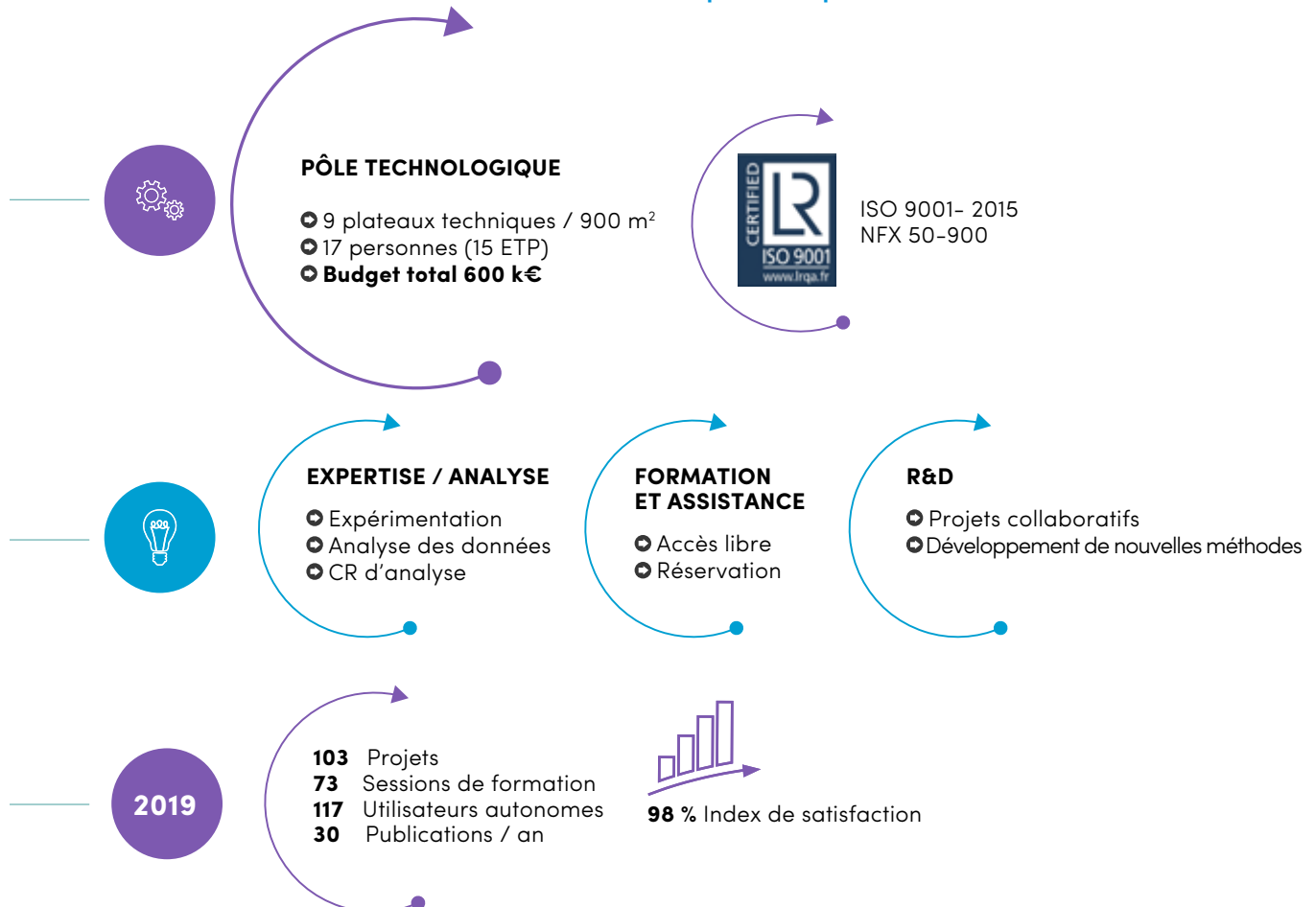
Focus 2019

- Ouverture à l'expertise de l'irradiateur XRad Smart plus (Jack) pour cellules et petit animal.
- Conception d'un logiciel d'analyse de signatures en Single-Cell RNAseq. Pont F, Tosolini M, Fournié JJ. Single-Cell Signature Explorer for comprehensive visualization of single cell signatures across scRNA-seq datasets. Nucleic Acids Res. 2019 Dec 2;47(21):e133. doi: 10.1093/nar/gkz601. PMID:31294801

Nouveaux équipements 2019 :

- Achat d'un Incucyte S3 (Sartorius) sur un financement du Plan Cancer
- Achat sur les fonds propres du PT d'un gentle-MACS Octo Dissociator (Miltenyi) et d'un imageur de gels Chemidoc (Bio-Rad)

<https://www.poletechno-crct.inserm.fr/>



Interconnexions CRCT-IUCT-O



Dès le début, le CRCT a été conçu pour être à proximité immédiate de l'IUCT-Oncopole, afin que soient facilités le transfert et l'intégration des résultats de la recherche vers les applications cliniques et thérapeutiques. Le nombre croissant de cliniciens affiliés aux équipes du CRCT est à mettre en parallèle avec le nombre croissant de chercheurs qui participent aux comités de coordination d'organes de l'IUCT-Oncopole.

Si la figure ci-contre ne représente que l'interaction principale de chaque équipe avec un CCO, il est à noter que la plupart des équipes collaborent avec des cliniciens dans le cadre de plusieurs autres pathologies.

Interconnexions recherche-soin

EQUIPE 13
H. AVET-LOISEAU / L. MARTINET
EQUIPE 16
E. DELABESSE
EQUIPE 9
J-J. FOURNIÉ
EQUIPE 7
P. BROUSSET / F. MEGGETTO
EQUIPE 18
J-E. SARRY
EQUIPE 8
S. MANENTI

HÉMATOLOGIE

EQUIPE 10
P. CORDELIER
EQUIPE 17
J. GUILLERMET-GUIBERT
EQUIPE 6
S. PYRONNET / C. BOUSQUET

ONCO-DIGESTIF

EQUIPE 14
E. CHATELUT
EQUIPE 12
M. POIROT /
S. SILVENTE-POIROT

SÉNOLOGIE

EQUIPE 3
G. FAVRE
EQUIPE 21
V. PANCALDI
EQUIPE 20
S. VALITUTTI

ONCO-
THORACIQUE

EQUIPE 1
M. AYYOUB /
J-P. DELORD

GYNÉCOLOGIE

EQUIPE 5
S. MILLEVOI

ORL

EQUIPE 19
F. CHIBON

SARCOME

EQUIPE 4
T.LEVADE / N. ANDRIEU

ONCO-
DERMATOLOGIE

EQUIPE 11
E. MOYAL /
C. TOULAS

NEURO-
ONCOLOGIE

EQUIPE 2
M-J. PILLAIRE

ONCOGÉNÉTIQUE



SOIN ET RECHERCHE
CLINIQUE

Chiffres clés

35 423 patients suivis en 2019 (+ 2,98 % par rapport à 2018) dont **10 283** nouveaux patients venus sur les plateaux techniques, de consultation, de radiothérapie ou d'hospitalisation (+ 1,69 % par rapport à 2018).

3 048 patients traités par thérapies orales (+ 14 % par rapport à 2018)

107 899 séjours (+ 2,47 % par rapport à 2018) dont 58 107 séances de radiothérapie

187 greffes dont **72** allogreffes et **125** autogreffes (hématologie et tumeurs solides)

8 patients traités par *CAR-T cells*

79,6 % d'ambulatoire dans les services d'hospitalisation

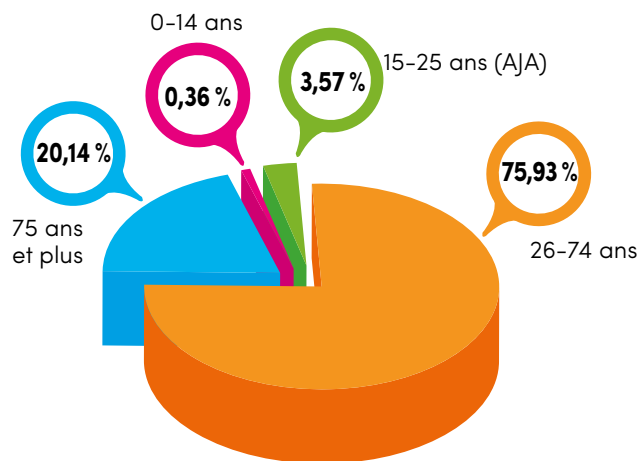
43,2 % hommes - **56,8 %** femmes

201 essais cliniques ayant inclus des patients en 2019

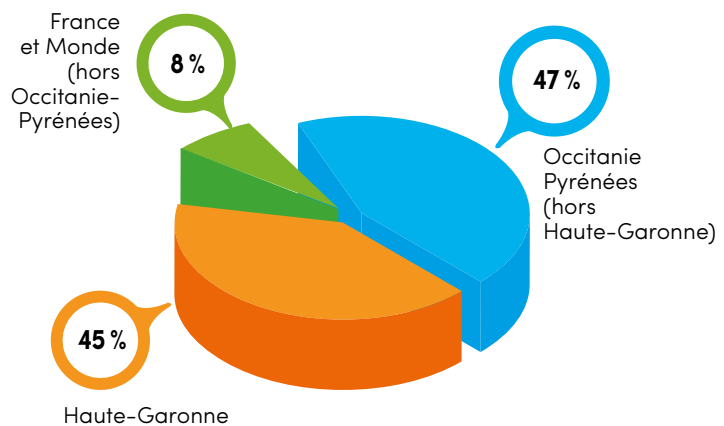
1 651 patients de l'IUCT-Oncopole inclus dans un essai, soit 16 % de la file active

56,21 % d'essais de phases précoces

Répartition par tranches d'âge



Origine géographique des patients



Un parcours « pensé » pour chaque patient

L'IUCT-Oncopole regroupe toutes les disciplines indispensables pour détecter, traiter et suivre les maladies cancéreuses, notamment grâce à des plateformes de haute technologie permettant une prise en compte sans délai des avancées diagnostiques et thérapeutiques. Par ailleurs, les patients bénéficient d'une approche pluridisciplinaire garante de la qualité des soins : les dossiers médicaux sont discutés et étudiés lors de réunions hebdomadaires de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin de proposer des programmes de soins et des actions d'accompagnement, personnalisés et innovants.

Des espaces dédiés au bien-être des patients

Un jardin de remise en forme / bien-être a été aménagé sur les espaces verts de l'IUCT-Oncopole. Il s'agit à la fois d'un lieu de rééducation thérapeutique (équipé de six agrès) mais également d'un espace de pause et de rencontre avec un mélange harmonieux de divers végétaux (massifs de plantes florales, aromatiques et légumières) sélectionnés en collaboration avec des experts du Conservatoire Botanique des Laboratoires Pierre Fabre. Des espaces dédiés ont également été installés au niveau de l'accueil de l'IUCT-Oncopole pour permettre aux patients de se reposer et se détendre en attendant leurs rendez-vous.

Des soins de support intégrés et personnalisés

L'une des particularités de l'IUCT-Oncopole est de disposer d'un DISSPO (département interdisciplinaire de soins de support pour le patient en oncologie) dont l'ac-

tivité pluriprofessionnelle est transversale et à l'interface des départements de soins et comités de coordination d'organe (CCO). Plus d'une quarantaine de professionnels et une vingtaine de bénévoles œuvrent à accompagner les patients en fonction de leurs besoins, tout au long de leur parcours thérapeutique.

Des activités physiques adaptées... dont le rugby !

Le Pôle Sport & Cancer de l'IUCT-Oncopole est l'une des 25 structures nationales déployées par la CAMI Sport et Cancer et ses partenaires, pour permettre aux patients de bénéficier, pendant leurs parcours thérapeutiques, de cours collectifs gratuits d'activité physique adaptée. Depuis 2018, le Stade Toulousain s'est associé à la démarche et propose aux patients des séances de thérapie sportive au Stade Ernest-Wallon. De plus, dans le cadre de l'association Rubies dont elle est présidente, le Dr S. Motton a créé le 1^{er} club français de « Rugby santé ». Toutes les semaines, patientes et soignants se retrouvent pour un entraînement de « rugby à 5 » qui s'inscrit dans un protocole « sport et santé » promu par la fédération française de rugby.



Une prise en charge des populations spécifiques

Les adolescents et jeunes adultes (AJA)

L'IUCT-Oncopole est centre de référence NETSARC+ (labellisé INCa) notamment pour les sarcomes osseux qui touchent des patients dont l'âge moyen au diagnostic est de 15 ans. Il participe au bon fonctionnement de l'unité mobile de coordination régionale AJAMIP qui accompagne les médecins hospitaliers et généralistes, les patients et leurs familles, pour un projet de soins adapté à un projet de vie des 15-25 ans. Par ailleurs, une salle dédiée a été aménagée pour permettre aux AJA de se ressourcer dans un espace convivial (avec une fresque graffiti, des jeux vidéos, un baby-foot « pro », etc.).

Les patients âgés

La prise en charge en oncogériatrie tient compte du capital santé du patient (éventuelle polypathologie), de son autonomie et de sa situation familiale. À partir de ces paramètres, les membres du CCO Oncogériatrie définissent un parcours et un programme de soins adapté qui concilie efficacité et préservation de la qualité de vie dans le cadre de l'UCOG Oncogériatrie développée en collaboration avec le CHU de Toulouse et le réseau Onco-Occitanie.

Les « Partenariats Santé »

Les soignants, les associations et les usagers travaillent ensemble pour proposer une amélioration continue de la prise en charge au bénéfice de l'ensemble des patients de l'IUCT-Oncopole. Il s'agit d'associer les savoirs expérientiels des patients et des proches aidants avec les savoirs académiques et cliniques des professionnels de santé pour une relation de soin fondée sur le co-leadership, la co-construction et la co-responsabilité.

Une unité transversale d'éducation thérapeutique patient (UTEP) en cancérologie

- L'IUCT-Oncopole a été désigné en 2018 par l'ARS Occitanie, « porteur et garant de l'UTEP spécialisée en cancérologie pour l'Occitanie ». Coordonnée par E. Arfé et le Dr N. Caunes-Hilary, cette UTEP assure deux missions : le développement de l'éducation thérapeutique des patients (ETP) en Occitanie, ainsi que la poursuite de la mise en œuvre de la plateforme dédiée aux patients sous chimiothérapies orales lancée en 2015 à l'IUCT-Oncopole. En 2019, plus de 700 patients ont participé à des séances collectives d'éducation thérapeutique dans le cadre de leur pathologie cancéreuse et trois établissements autorisés à la cancérologie ont pu bénéficier de l'expertise en ETP des professionnels de l'IUCT-Oncopole.
- Une patiente-expert a été recrutée comme salariée en mai 2019 en tant que « technicienne promoteur en éducation thérapeutique du patient ». Diplômée de l'université des Patients de l'UPMC Sorbonne-Universités, elle est en charge de la régionalisation du programme d'ETP anticancéreux « Cancer et traitement oral : je gère ! » sur la région Occitanie-Est.

Deux nouveaux programmes d'ETP dédiés à la greffe

En 2019, sous l'impulsion du Dr A. Huynh, deux programmes d'ETP ont été développés pour accompagner les patients dans leur parcours de greffe de cellules hématopoïétiques : un programme pré-greffe (programme « 3-2-1... Prêt ? Greffé ! ») et un programme post-greffe (programme « Le MAG (MonAlloGrefe) : A La Une ! »).

Une Maison des usagers pour les associations

- Plusieurs associations sont présentes sur le site avec des bénévoles qui se mobilisent pour offrir des moments d'échanges et de détente. Une Maison des Usagers au cœur de l'IUCT-Oncopole permet d'accueillir les différentes permanences d'associations. Certaines proposent des services particuliers, comme par exemple l'ASP (Association de Soins Palliatifs) qui accompagne les patients et les aidants dans le cadre d'une démarche palliative, ou encore l'ARTC (Association pour la recherche sur les tumeurs cérébrales) qui soutient les familles dans le cadre du maintien à domicile.
- En 2019, de nouvelles associations ont rejoint les autres partenaires de l'IUCT-Oncopole, notamment 20 Ans 1 Projet, Hôpital Sourire ou Un maillot pour la vie. Ainsi, au total, ce sont 20 associations qui œuvrent au quotidien à l'accompagnement des patients et au partenariat avec les soignants.
- Le comité départemental de La Ligue contre le cancer, situé à la Maison Commune sur le site du Campus Santé du Futur, propose également des services et un large choix de documentations.

Le « Projet des usagers »

L'année 2019 marque l'initiation du Projet des usagers. Le décret du 1^{er} juin 2016 relatif à la commission des usagers (CDU) des établissements de santé donne la possibilité à la CDU de proposer un projet des usagers. L'IUCT-Oncopole, au travers de l'Institut Claudius Regaud,

souhaite solliciter les patients, les aidants, les représentants des usagers, les représentants des associations ainsi que l'ensemble des professionnels de diverses catégories socio-professionnelles pour co-construire un projet au bénéfice des patients. Le projet des usagers 2019-2022 respecte les orientations générales en termes d'accueil, de qualité et de sécurité des soins.

Il concourt au respect des droits des usagers, à partir des valeurs, des principes, des définitions posées et concertées dans le projet d'établissement, le projet médical et le projet de soins. Le projet des usagers reflète l'engagement de la Direction générale, de la Commission médicale d'établissement, des directions opérationnelles et fonctionnelles, des services de soins et des représentants des usagers de placer les patients et les aidants au cœur des pratiques. Il s'agit non seulement de permettre aux usagers de faire valoir leurs droits,

mais également de soutenir les professionnels dans la conduite de processus parfois complexes.

Trois orientations principales ont été retenues pour 2019-2020 :

- Organiser la sortie d'hospitalisation par la remise d'un livret interactif personnalisé et renseigné par le patient avec l'équipe soignante pour optimiser un retour à domicile et prévenir les difficultés.
- Favoriser l'utilisation des dispositifs de soins de support par un partenariat entre les patients, les proches et les soignants pour optimiser le bien-être de tous, à toutes les étapes du parcours de soins.
- Contribuer à construire une équipe avec les patients, les soignants et les aidants en organisant le lien entre tous ces acteurs dès le début de la prise en charge du patient.



L'innovation au cœur du parcours de soins

Des innovations thérapeutiques

Moins de 6 mois pour décliner une recherche du CRCT

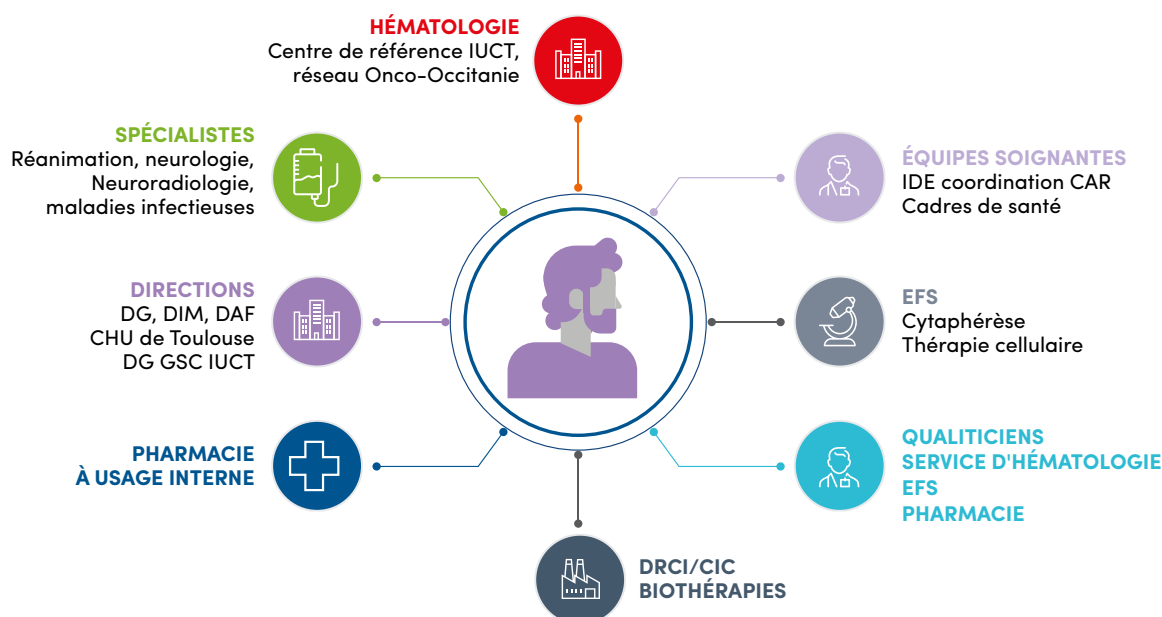
Grâce à la relation privilégiée instaurée entre les cliniciens de l'hôpital soutenus par les DRCl et les chercheurs du CRCT, ainsi qu'à la labellisation CLIP² (essais de phases précoces - INCa) obtenue par le Bureau des essais cliniques, moins de 6 mois sont nécessaires pour qu'une découverte en laboratoire soit déclinée en essai clinique au sein de l'IUCT-Oncopole. Des projets de recherche en soin sont également déployés au sein de l'IUCT-Oncopole, portés par des cliniciens ou des paramédicaux, dans une démarche d'évaluation des pratiques et d'innovation. Par ailleurs, les équipes se mobilisent pour développer les techniques innovantes dans les meilleures conditions possibles.

L'arrivée des CAR-T cells à l'IUCT-Oncopole

Deux premières accréditations Gilead et Novartis ont été obtenues en 2019 grâce à la collaboration étroite de nom-

breux acteurs pilotés par le Dr P. Bories du réseau Onco-Occitanie. Au sein de l'IUCT-Oncopole, il s'agit en particulier des équipes du CCO Hématologie (référente : Dr A. Huynh) où sont pris en charge les patients ; du service de réanimation et soins continus (référente *CAR-T cells* : Dr M. Picart) et du CCO Neuro-oncologie (référente toxicités *CAR-T cells* : Dr D. Larrieu-Ciron) pour la gestion des toxicités ; ainsi que de la pharmacie (référente : Dr A. Grand), des Services techniques (D. Fasano & J.-C. Godard) et du Génie biomédical (L. Panassié) pour l'installation d'une salle cryogénique dédiée. Les équipes de cytophérèse et de thérapie cellulaire de l'EFS sont parties prenantes du processus puisque ce sont elles qui gèrent la collecte des cellules ainsi que leur conditionnement et leur envoi aux laboratoires pharmaceutiques. Enfin, des collaborations avec l'équipe de neuroradiologie et l'unité d'électro-physiologie du CHU de Toulouse ont également été mises en place pour assurer l'interprétation sans délai des IRM cérébrales et ECG en cas de toxicités.

Un 1^{er} patient a pu bénéficier de cette technique innovante le 30 juillet 2019, puis 7 autres entre septembre et décembre 2019.



Les acteurs de la prise en charge par CAR-T cells

CAR-T-cells Le principe

Les lymphocytes T sont un type de globules blancs dont la principale mission est de combattre les cellules infectées par un virus, une bactérie, ou les cellules malignes. Lors d'un cancer, ces lymphocytes s'affaiblissent, ce qui favorise le développement tumoral. Tout l'enjeu de ce nouveau traitement consiste non seulement à réarmer ces lymphocytes T mais également à les multiplier. Pour ce faire, les lymphocytes T prélevés au patient sont modifiés génétiquement in vitro de manière à leur faire exprimer un récepteur artificiel, dit chimérique, capable de reconnaître un antigène tumoral. Après plusieurs étapes de transformation, ces lymphocytes T, devenus traitement d'immunothérapie, sont réinjectés au patient qui bénéficie ainsi d'un traitement personnalisé.

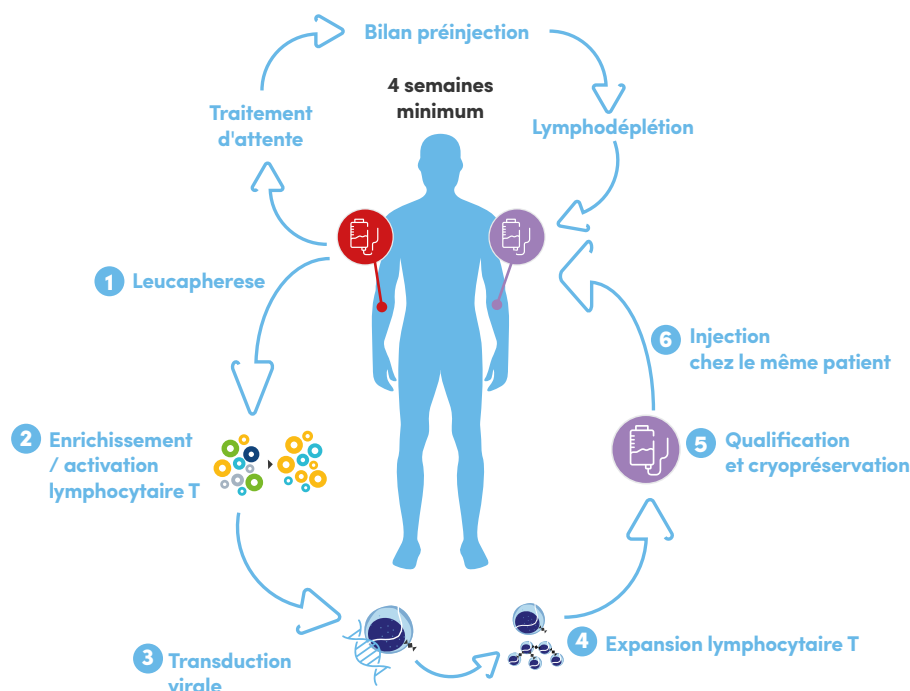


Figure adaptée de
Roberts ZJ, et al. Leuk Lymphoma 2018; 59:1785-1796.
Better M, et al. Cell Gene Ther Insights 2018; 4:173-186.

Des innovations numériques pour le suivi à domicile des patients

Le développement de la prise en charge ambulatoire et des thérapeutiques orales, a nécessité une réflexion autour de la surveillance des patients « hors les murs ». Plusieurs dispositifs de suivi téléphonique ont été développés au sein de l'IUCT-Oncopole pour accompagner les patients dans la gestion précoce des complications ou des effets secondaires pendant et après leurs traitements en onco-hématologie (CoAch et CoACH TCO pour les tumeurs solides ; AMA1, AMATO et AMA-AC pour l'hématologie).

« Mon E-suivi IUCT Oncopole », l'appli web pour les patients

En collaboration avec la société MHComm l'application web sécurisée « Mon E-suivi IUCT Oncopole » a été officiellement lancée en janvier 2019 après une étude pilote, soutenue par l'INCa et coordonnée par le Dr A. Daboussi (PICTA), qui avait été réalisée en chirurgie ambulatoire

auprès de 35 patientes en 2018 et dont les résultats étaient très satisfaisants. Les résultats montrent que 96,7 % des patientes ont été satisfaites de l'outil, 93 % se sont senties plus en sécurité et 97 % l'ont trouvé facile d'utilisation. L'application comprend 7 programmes spécifiques adaptés pour les parcours ambulatoires en chirurgie, oncologie, hématologie et pour des surveillances nutritionnelles en radiothérapie.

Un Chatbot sur smartphone pour les personnes âgées

En 2019, soit deux ans après la mise en place de la surveillance téléphonique des patients âgés atteints de cancer, le CCO d'Oncogériatrie a modernisé et optimisé le dispositif en concevant une application smartphone spécifique sous forme de messagerie semi-automatisée intégrant une entité conversationnelle artificielle (Chatbot). Ainsi, l'application Infinity® a été développée pour améliorer le suivi téléphonique en limitant les appels inutiles. Une étude a été menée pour évaluer son acceptabilité auprès de la population cible ainsi que son efficacité ; les résultats sont très positifs.

La recherche clinique

Membre de divers réseaux de recherche clinique INCa

L'IUCT-Oncopole est l'un des trois premiers membres du réseau des « Centres labellisés INCa pour les essais de phase précoce » - CLIP² (réfèrent : Pr J.-P. Delord). En 2019, l'IUCT-Oncopole a renouvelé sa labellisation pour 5 ans. Un « Réseau des centres de phase précoce du Grand Sud-Ouest » a été constitué entre l'IUCT-Oncopole (au travers de l'ICR), le CHU de Bordeaux, l'Institut Bergonié et l'Institut régional du Cancer de Montpellier.

L'IUCT-Oncopole fait partie du « Groupe d'investigation national des études des cancers ovariens et du sein » - ARCAGY-GINECO. La référente IUCT-Oncopole, le Dr L. Gladiéff, est également la présidente de ce groupe labellisé par l'INCa. Le Pr C. Laurent est référente région du Groupe fédérateur de recherche clinique et translationnelle sur le lymphome - LYSA, et le Pr E. Moyal, du réseau Recherche préclinique en radiothérapie en France - RADIOTRANSNET.

Membre actif du réseau international OncoDistinct

L'IUCT-Oncopole fait partie du réseau international de recherche clinique OncoDistinct qui rassemble 27 membres (dont 16 *Comprehensive Cancer Centers*) avec l'objectif d'initier des études multicentriques innovantes permettant d'accélérer le développement de médicaments anticancéreux, en particulier pour les situations où il n'existe pas de standard thérapeutique à ce jour. En 2019, le Pr J.-P. Delord et le Dr C. Gomez Roca ont organisé le 8^e congrès annuel du réseau à l'IUCT-Oncopole.

Co-créateur de l'association SCOPP

En 2019, le Pr J.-P. Delord a co-créé l'association SCOPP - aSsociation aCadémique pour le développement en Oncologie hématologie des Phases Précoces en France - en collaboration avec le Dr C. Massard (Institut Gustave Roussy), le Pr J.-Y. Blay (Centre Léon Bérard / Président d'Unicancer), le Pr G. Salles (CHU de Lyon), le Pr J.-P. Spano (Pitié Salpêtrière), le Pr A. Italiano (Institut Bergonié) et F. Barlesi (AP-HM / Institut Gustave Roussy). Son objectif est de fédérer les cliniciens spécialistes des phases précoces et de devenir leur représentant pour échanger à la fois avec les décideurs administratifs, l'industrie et les associations de patients, avec pour but final l'accès rapide des patients aux nouveaux médicaments. La conférence de lancement s'est tenue à Paris en novembre 2019.

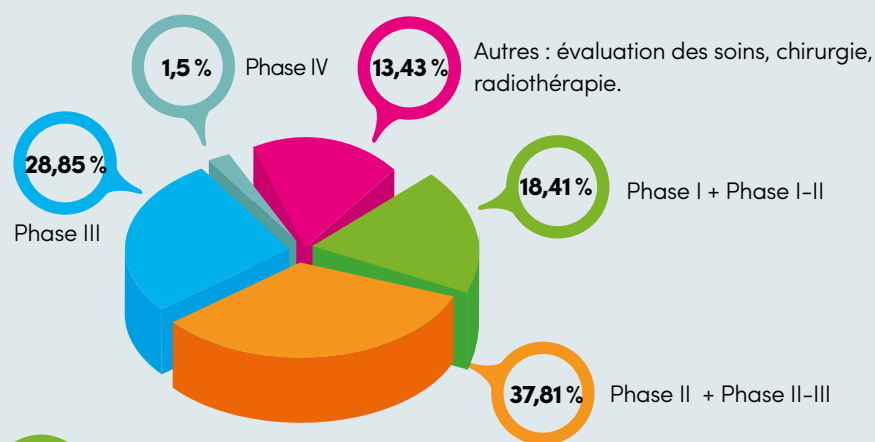
Des démarches Qualité pionnières pour la recherche

- En 2013, la recherche clinique de l'Institut Claudius Regaud est la première structure de recherche clinique en cancérologie certifiée ISO 9001 en France, avec l'Institut Paoli-Calmettes (certifié par Veritas). Son intitulé ISO 9001:2015 obtenu en 2017 est « Conception et réalisation d'études cliniques et translationnelles. Recherche méthodologique en cancérologie ». Il intègre, en plus du périmètre précédent, l'unité de soutien méthodologique et de traitement de données qui accompagne les projets (constituée du pôle Data management et du pôle Biostatistiques).
- En 2015, le CHU de Toulouse est le premier CHU à avoir obtenu la certification ISO 9001 pour sa DRI. Le périmètre exact de la certification est « la gestion des projets au sein de la Direction de la recherche et de l'innovation du CHU de Toulouse : promotion et partenariats ». La promotion interne, le partenariat et la valorisation, l'ensemble du processus de réalisation d'un projet ainsi que les processus supports qui interviennent en appui de la gestion des projets de recherche ont fait l'objet d'audits par l'AFNOR.

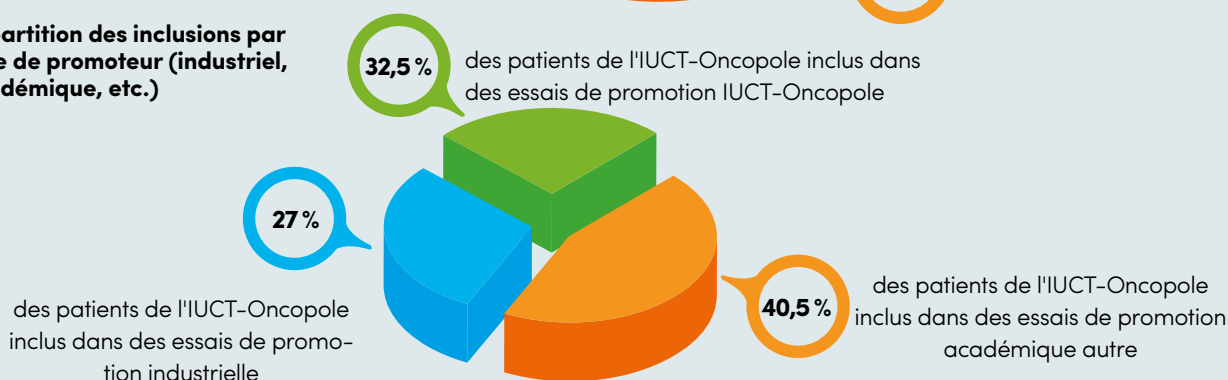
Indicateurs de la recherche clinique

201 essais cliniques ont inclus des patients en 2019, dont **31** promus par l'IUCT-Oncopole
1 928 patients dont **1 651 patients de l'IUCT-Oncopole** (soit **16 %** de la file active), inclus dans un essai clinique en 2019
56,21 % d'essais de phases pré-coces
15,4 % des essais cliniques ayant inclus en 2019 ont pour promoteur l'IUCT-Oncopole

Répartition par phase des essais ayant inclus en 2019



Répartition des inclusions par type de promoteur (industriel, académique, etc.)



Des recherches méthodologiques pour optimiser les essais cliniques

Au-delà de son soutien méthodologique au bureau des essais cliniques, l'unité de biostatistiques coordonnée par T. Filleron développe des projets de recherche visant à améliorer les traitements statistiques des essais thérapeutiques. L'unité collabore notamment avec la Toulouse School of Economics sur deux projets : l'optimisation de la durée et du rythme du suivi post-thérapeutique, ainsi que l'optimisation des méthodes de sélection des variables pour les données de haute dimension. De plus, dans le cadre du développement de la médecine de précision, l'unité travaille sur l'identification de solutions permettant de proposer des essais évolutifs qui prennent en compte l'évolution des connaissances. L'hétérogénéité dans le cadre des petites populations est également un axe de recherche développé au sein de l'unité, notamment en collaboration avec le CCO Oncogériatrie. L'année 2019 a été une année particulière pour l'unité puisqu'elle a été marquée par l'organisation des journées conjointes

statisticiens des CLCC / EPICLIN qui ont rassemblé plus de 220 participants nationaux.

Plusieurs accords-cadres ont été signés pour intégrer des réseaux de recherche clinique internationaux comme le GECl (Bristol-Myers Squibb), OTX (Novartis)... L'IUCT-Oncopole est par ailleurs le premier centre français à avoir signé un *Master Agreement* dans le cadre du réseau imCore (Genentech). Cette collaboration va notamment permettre de lancer prochainement le projet IUCTO-ImCORE « THALYES » 2020-22, sous la responsabilité du Pr L. Ysebaert et en collaboration avec l'équipe 9 du CRCT (Responsable : Pr C. Laurent). L'objectif est d'aider à établir des modèles 3D de tumeurs à partir de biopsies de patients atteints de lymphomes, afin de tester des médicaments, et ainsi proposer, dans un futur proche, une vraie médecine personnalisée. 2019 a vu la signature d'un nouvel accord-cadre pluriannuel avec l'Institut de Recherche Pierre Fabre (« Alliance Oncopole »), dans le but de dynamiser l'innovation en cancérologie entre les partenaires, autour de la médecine individualisée.

Enfin, des contrats de cession sont également conclus avec des industriels pour leur accorder un accès limité à des bases de données issues d'essais cliniques.

Quelques projets de recherche...

En 2019, un accord pluriannuel intitulé « Alliance Onco-pole » a été signé avec l'Institut de recherche Pierre Fabre (IRPF) et l'IUCT Larrey pour développer de nouvelles alternatives thérapeutiques personnalisées. Plusieurs programmes ont d'ores et déjà été lancés :

LUNG Predict (porté par les Pr J. Mazières et G. Favre) : l'objectif est d'établir une cartographie moléculaire des cancers du poumon. La phase pilote du projet est en cours depuis février 2019 et vise la mise en place des procédés et des méthodologies pour réaliser l'analyse multiparamétrique des tumeurs des patients. Une seconde phase est prévue en 2020 pour appliquer et élargir cette caractérisation moléculaire des tumeurs à un plus grand nombre de patients suivis. A l'avenir, des cartographies similaires pourront être établies pour d'autres types de tumeurs comme le mélanome, le cancer colorectal ou le cancer du sein.

● Deux projets du portefeuille R&D de l'IRPF – un anticorps conjugué à un cytotoxique (ADC) actuellement en phase I d'essai clinique, et une nouvelle immunothérapie en phase pré-clinique – vont être complétés par l'identification des indications thérapeutiques les plus pertinentes et les profils de patients pouvant en bénéficier avec un maximum de probabilité de réponse au traitement.

● Un autre projet est à l'étude pour développer un anticorps capable de neutraliser certaines cellules immuno-suppressives (macrophages) contribuant à la croissance des cancers.

Par ailleurs, de nombreux projets ont été lauréats d'appels à projets nationaux en 2019. Voici une sélection de quelques-uns d'entre eux :

« **SI2GMA** Integrated bio-imaging markers of response to hypofractionated stereotatic irradiation and anti-PDL1 Durvulumab combination in recurrent glioblastoma » porté par le Pr E. Moyal – Lauréat du 1^{er} appel à projets « SIGN'IT : Signatures en immunothérapie » de la Fondation ARC

Ce projet s'appuie sur les données collectées dans le cadre de l'essai clinique STERIMGLI que le Pr E. Moyal coordonne également, et qui compare la tolérance et l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée seule ou en association avec une immunothérapie (anti-PD-L1). Pour identifier une « signature » permettant de prédire la réponse à l'association immunothérapie/radiothérapie, le travail des chercheurs mobilisés porte sur la collecte et la mise en relation de multiples données issues des examens d'imagerie, des analyses génétiques et de biologie cellulaire des 50 patients inclus. Des IRM multimodales réalisées tous les deux mois permettent d'étudier la morphologie de la tumeur et son activité (vascularisation et métabolisme). Les analyses d'échantillons sanguins collectés avant et pendant le traitement sont axées sur la composition en protéines (le protéome) et la recherche des exosomes qui permettent

aux cellules cancéreuses de communiquer à distance avec d'autres cellules et le suivi des caractéristiques et de l'activité des lymphocytes dans le sang circulant. Les chercheurs travaillent aussi sur les biopsies réalisées lors du diagnostic et sur les échantillons tumoraux récupérés lors de la chirurgie en vue de collecter des informations sur la protéine PD-L1 et sur la quantité des mutations sur l'ADN des cellules cancéreuses, un indicateur déjà corrélé dans la réponse à l'immunothérapie pour d'autres cancers.

« **EPOP-Sarcoma** Efficacité de la pré-habilitation opératoire chez des patients porteurs de sarcome des membres » porté par le Dr D. Gangloff – Lauréat de La Ligue nationale contre le cancer

Les sarcomes des membres concernent le plus souvent des tumeurs de grande dimension qui nécessitent des interventions chirurgicales invasives tel que le retrait de muscles, os et parfois vaisseaux ou nerfs situés à l'intérieur ou à proximité de la tumeur. L'objectif principal de cette étude de phase 2 à bras unique est d'évaluer l'efficacité de réadaptation pré-opératoire chez les patients atteints de sarcomes de membres. Ce projet EPO-Sarcoma se base sur des données publiées concernant la réhabilitation préopératoire dans d'autres types de cancers et a pour ambition d'améliorer la récupération de la fonctionnalité des membres et de l'autonomie des patients, un sujet d'autant plus d'intérêt que les patients atteints de sarcome des membres sont le plus souvent jeunes.

« **SAMHY Sarcome** Cellules SARcomateuses / Macrophages – HYbrides circulantes dans les sarcomes ? » porté par le Dr V. Thibaud en collaboration avec l'équipe 19 OncoSarc du CRCT (responsable : Dr F. Chibon) – Lauréat de la Fondation ARC

Plusieurs travaux montrent qu'une fusion entre une cellule cancéreuse et une cellule immunitaire (macrophage) est un mécanisme capable de favoriser la dissémination métastatique des cellules malignes par l'acquisition de propriétés de plasticité et de migration inhérentes aux cellules immunitaires. De récents travaux ont alors rapporté que ces hybrides circulants pourraient être responsables du mauvais pronostic dans certaines pathologies malignes.

L'équipe a recherché, et retrouvé, la présence de ces cellules hybrides « macrophage / cellule cancéreuse » dans les prélèvements tumoraux issus du protocole ICGC-léiomyosarcome, laissant supposer que cette fusion particulière pourrait être un mécanisme pertinent dans l'oncogenèse des sarcomes.

Ainsi, cette étude pilote a pour ambition de poursuivre la recherche dans cet axe, en recherchant la présence d'hybrides « macrophage / cellule cancéreuse » circulants, dans le sang des patients porteurs de sarcome, ainsi que ses implications cliniques potentielles.

« **TEC ORL** Phase II randomisée comparative visant à évaluer l'intérêt du Qutenza dans la prise en charge de patients en rémission de cancer ORL et présentant des douleurs neuropathiques séquellaires » porté par le Dr A. Boden – Lauréat du PHRCI GIRCI SOHO

Selon une étude récente, plus de 50 % des patients en rémission d'un cancer ORL présentant des douleurs neuropathiques séquellaires au niveau de la sphère cervico-faciale gardent un traitement opiacé après le traitement, avec tous les effets secondaires qui peuvent être associés. Des alternatives antalgiques sont donc nécessaires et c'est dans ce contexte que l'étude TEC ORL a été proposée. Son objectif principal est de comparer la tolérance et l'efficacité d'applications de capsaïcine (patches Qutenza) avec celles du traitement neuropathique de référence, l'amitriptyline.

« **OvaSarc** Signature génomique CINSARC en tant que facteur prédictif de résécabilité des adénocarcinomes ovariens sévères de haut grade » porté par le Dr S. Bétrian et le Dr T. Valentin – Lauréat de l'APIK du GIRCI SOHO.

En 2010, le Dr F. Chibon et ses collaborateurs ont identifié, à partir d'une cohorte de patients atteints de sarcome des tissus mous (STM), une signature moléculaire (nommée CINSARC), basée sur le profil d'expression de 67 gènes impliqués dans le contrôle mitotique et l'intégrité chromosomique. Ils ont montré que cette signature transcriptomique était un facteur pronostic indépendant dans différents types de STM, mais également un facteur pronostique plus discriminant que le grade histologique (FNCLCC), facteur pronostic historique et majeur des STM.

L'objectif principal de cette étude OvaSarc est d'évaluer la sensibilité de la signature CINSARC à identifier la résécabilité chirurgicale post chimiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints d'adénocarcinomes ovariens sévères de haut grade.

De plus, d'autres projets de recherche sont menés par les membres des CCO et des unités médico-cliniques de l'IUCT-Oncopole, en dehors d'essais cliniques ou des collaborations avec le CRCT. Quelques exemples sont détaillés ci-dessous :

● **Biopsies liquides :**

Le secteur de Biologie prospective (responsables : Pr G. Favre & Dr A. Pradines) du Laboratoire de biologie médicale oncologique (LBMO) est fortement impliqué dans la recherche clinique, l'innovation et l'évaluation médico-économique des biopsies liquides dans les cancers. Cette unité prend une part active à la recherche translationnelle, avec la gestion d'une plateforme technique (technologie Nanos-tring) mais également le développement de projets originaux directement liés au CRCT. Le secteur de Biologie prospective développe des projets propres en étroite collaboration avec l'équipe 3 du CRCT (responsable : Pr G. Favre) avec pour objectif principal de développer de nouveaux marqueurs biologiques circulants pour le diagnostic, le pronostic, le suivi longitudinal de la maladie et la prédiction de la réponse thérapeutique : des acides nucléiques circulants (ARN puis ADN), des cellules tumorales circulantes et, plus récemment, des cellules immunitaires circulantes. Grâce à son expertise, le laboratoire de biologie prospec-

tive peut proposer un panel d'analyses de biomarqueurs circulants pour des essais cliniques.

Le secteur de Biologie prospective est notamment, depuis 2018, l'une des plateformes d'analyse des mutations de ESR1 dans l'ADN tumoral circulant par PCR digitale, de l'étude PADA-1 portée par Unicancer. Cette étude vise à évaluer la tolérance et l'efficacité du palbociclib associé à une hormonothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Le secteur participera également à un projet translationnel rattaché à PADA-1 et intitulé YODA. Porté par le Pr F. Clément-Bidard (Institut Curie), l'objectif de l'étude qui débutera en 2020 est de comprendre les mécanismes de résistance tardifs (financement PHRC). Enfin, le secteur est partenaire du projet LUNG-RESIST lancé en 2019 par le Pr J. Mazières (CCO Oncothoracique / Equipe 3 CRCT) qui vise à comprendre et surmonter la résistance adaptative aux inhibiteurs de tyrosine-kinase de l'EGFR dans le cancer du poumon. Ce projet bénéficie également du soutien de la DGOS et de l'INCa (financement PRT-K). En 2020, le secteur de Biologie prospective ambitionne de développer plus largement l'analyse de l'ADN tumoral circulant par séquençage de nouvelle génération (NGS).

● **Pharmacocinétique & Pharmacodynamique**

En 2019, le secteur de Pharmacologie du LBMO (responsable : Pr E. Chatelut) a augmenté considérablement le nombre de molécules dosées en routine, avec notamment le suivi de médicaments administrés per os tels que les inhibiteurs de tyrosine kinase. Plusieurs projets de recherche sur des médicaments (inhibiteurs de check-point immunitaire et inhibiteurs de tyrosine kinase) ont par ailleurs été développés en 2019 et le secteur de Pharmacologie s'oriente désormais également vers le dosage des métabolites (afin de différencier les problématiques d'observance de celles « d'hyper-métabolisation »).

Des projets de pharmacodynamique (métabolisation et aromatasés) sont développés sous la responsabilité du Dr F. Thomas. Aussi, en 2019, les résultats du projet PHACS – Pharmacocinétique du tamoxifène et des anti-aromatases, corrélation avec les caractéristiques pharmacogénétiques ont été publiés. Cette étude a inclus plus de 2 000 patientes. Le secteur de Pharmacologie est l'une des premières équipes académiques à faire de la pharmacocinétique de population et s'intéresse désormais à son utilisation pour les radio-traceurs qui sont du domaine de la théranostique pour laquelle la partie pharmacologique n'était jusqu'à présent que peu prise en compte. Des projets de recherche sur le sujet ont ainsi été lancés en 2019 et l'un d'entre eux a notamment fait l'objet d'un financement PHRC.

● **Surveillance immunologique clinique**

L'unité d'immuno-monitoring (responsable : Pr M. Ayyoub) a été créée en 2017 pour répondre à la demande des cliniciens de l'IUCT-Oncopole dans le cadre du développement des immunothérapies. Elle a pour objectif premier d'identifier les paramètres biologiques associés à la réponse clinique aux immunothérapies. L'unité assure un suivi adapté dans le cadre d'essais cliniques dédiés d'immunothérapie. Ainsi, des études ancillaires aux essais cliniques CITHARE (Dr A. Modesto), BOOSTER Melanoma (Dr C. Gomez-Roca), SILK BM (Pr E. Cohen-Jonathan Moyal) et STERIMGLI (Pr

E. Cohen-Jonathan Moyal) sont en cours dans l'unité. En lien direct avec le CRCT (équipe 1), l'unité a mis en place des essais propres. Ainsi, portée par les Pr J.-P. Delord et M. Ayyoub et en collaboration avec le Pr J. Mazières, l'étude MINER a été lancée par l'IUCT-Oncopole en 2018. Elle a pour objet le monitoring des mécanismes immunologiques de résistance et des biomarqueurs de réponse chez des patients porteurs de différents types de cancer (poumon, vessie, ORL, etc.) traités par immunothérapie. DECIde, une deuxième étude, portée par le Dr A. Martinez et le Pr M. Ayyoub, a démarré en 2019 et vise à analyser chez des patients atteints de plusieurs types de cancer (ovaire, col utérin, ORL, etc.) la réponse immunitaire spontanée contre leur tumeur avant toute thérapie afin de prédire les types tumoraux susceptibles de répondre aux immunothérapies. L'ensemble de ces essais et études est soutenu par le réseau imCORE, la fondation MSDAVE-NIR et les laboratoires AstraZeneca et Bristol-Myers Squibb.

● Intelligence Artificielle

- Développé en partenariat avec la société MH-Comm, Alced, et le CEA, un projet d'Intelligence Artificielle porté par le Pr J.-P. Delord a été lancé fin 2018 dans l'objectif de développer un démonstrateur capable de simuler de façon très réaliste la supervision d'une patiente en hospitalisation à domicile atteinte d'un cancer du sein.

- De son côté, le Dr S. Kanoun s'intéresse aux perspectives qu'offre l'IA pour l'imagerie médicale. Aussi, en 2019, il a lancé un travail d'entraînement d'une IA pour la reconnaissance de tumeurs à partir d'images de TEP. Une première étape avec des images provenant de 200 patients et segmentées à la main, a ainsi permis d'obtenir une reconnaissance de pixels de 75 %. La poursuite de l'apprentissage se fera en 2020 par l'augmentation du nombre de patients et l'exploration d'une technique alternative par reconnaissance des tumeurs en comparaison d'images de TEP sans tumeur. Grâce à un financement du consortium CALYM (Institut Carnot), un travail d'automatisation du calcul du volume tumoral va être lancé en 2020 et son intégration dans le workflow des essais cliniques de la plateforme GaelO conçue par le Dr S. Kanoun en 2019. Réalisée en collaboration avec le LYSA (Lymphoma Study Association), le CHU de Toulouse et l'Institut Claudius Regaud, GaelO est un projet académique de gestion des images qui permet de collecter et diffuser de façon sécurisée les images médicales utilisées dans le cadre d'essais cliniques.

- Plusieurs projets d'IA vont être développés dans le cadre du renouvellement du LabEx TOUCAN pour 5 ans (2020-2024 - porteur : Pr P. Brousset) :
 - Caractérisation des cancers du sein de grade II par une approche de *Machine learning* non supervisée en collaboration avec Unicancer et Thalès Services (porté par le Dr C. Franchet).
 - Analyses des images histologiques pour prédire les caractéristiques des lymphomes B à grandes cellules (porté par le Pr C. Laurent et le Pr L. Ysebaert).
 De plus, une collaboration avec l'équipe 20 du CRCT (responsable : Dr S. Valitutti) a été lancée avec la plate-

forme d'imagerie du plateau d'anatomopathologie pour développer une solution informatique d'analyse d'images complexes de microscopie fonctionnelle (immunofluorescence multiplexe), également avec une approche de « Machine learning ».

- Un autre projet, porté par le Dr C. Franchet (CCO Sénologie), a été lauréat du premier appel à manifestation d'intérêt (AMI) sur l'intelligence artificielle (IA) des directions interministérielles du numérique (Dinum) et de la transformation publique (DITP). L'objectif est de développer un outil permettant d'extraire et de structurer, à partir des comptes rendus d'anatomo-pathologie dans un premier temps, les concepts médicaux essentiels à la prise de décision en RCP post-opératoire. L'ambition est de réduire les tâches administratives et les erreurs de retranscription des dossiers, mais également de permettre de réaliser des recherches sur données. Une première étape réalisée en 2019 a consisté en la mise au point d'un outil d'annotation de comptes rendus et la création de premiers algorithmes de fouille de texte. Le projet continue en 2020.

- Le Département de physique médicale (en particulier le Dr S. Ken et le Dr L. Simon) et le département de médecine nucléaire (Dr S. Kanoun) s'intéressent également à la thématique de l'IA en collaboration avec la société Jolibrain spécialisée en deep learning. Un projet de contourage automatique des structures pour la radiothérapie a été initié par Intelligence Artificielle. Des réflexions sur la question de l'amélioration des images d'un scanner 4D sont également en cours avec le Dr J. Khalifa et le Dr C. Massabeau.

- Enfin, le projet Gliomics porté par le Pr A. Laprie consiste en l'analyse de données d'imagerie issues d'un essai clinique (Spectroglio) pour concevoir un logiciel spécialisé de

Une collaboration en bioéthique

En 2019, l'unité d'Oncogénétique et pharmacogénétique du LBMO (responsable : Dr C. Toulas) a amorcé une collaboration avec le Pr B. Couderc (PU Biotechnologies et responsable du comité de réflexion éthique de l'IUCT) qui est membre de l'équipe 4 (BIOETHICS) de l'unité Inserm UMR 1027 (directrice : Dr E. Rial-Sebbag). À ce titre, elle coordonne deux projets qui vont être lancés en 2020. Le premier s'inscrit dans la perspective du Plan Génomique 2025 et bénéficie du soutien de La Ligue contre le cancer. Il vise à améliorer le circuit de communication entre les différents intervenants, prescripteurs des analyses génétiques, généticiens (analyses), conseiller(s) en génétiques, médecins oncologues, afin que les patients reçoivent la meilleure information possible et adhèrent aux projets de soins les concernant en ayant donné un consentement éclairé. Le second projet, intitulé « Réflexions sociologiques et éthiques sur le recours à la sédation palliative et la fin de vie médicalisée chez des professionnels du champ de la cancérologie » a été initié suite aux travaux menés par le comité de réflexion éthique de l'IUCT sur la loi Claeys Leonetti. Soutenu par l'ARC, il sera mené par le Dr A. Faya Roble (équipe BIOETHICS Inserm U1027) et le Pr B. Couderc.

radiomics intégrant les données de radiothérapie avec celles de d'IRM multimodale, en particulier de spectrométrie de résonance magnétique. Grâce à un financement obtenu auprès de la Fondation pour la Recherche Médicale en 2017 (AAP « Médecine computationnelle »), deux chercheurs sont employés à temps plein sur ce projet en collaboration avec l'équipe de biostatistiques de T. Filleron. Ce logiciel aura pour vocation, dans un second temps, d'être utilisé également pour les cancers de l'enfant, et en particulier les épépendymomes sur lesquels le Pr A. Laprie et F. Tensaouti travaillent depuis plusieurs années dans le cadre de l'étude nationale PEPPI.

Des collaborations avec d'autres laboratoires de recherche toulousains

Des cliniciens de l'IUCT-Oncopole sont membres de laboratoires de recherche toulousains autres que le CRCT. Leurs travaux explorent d'autres pistes pour lutter contre le cancer :

- Le Pr A. Laprie (département de radiothérapie) est membre de l'équipe **DEVIN (DEveloppement et Validation de biomarqueurs en IRM et médecine Nucléaire)** / responsable : Dr P. Peran du Toulouse Neuro Imaging Center - ToNIC, unité mixte de recherche Inserm U1214 & Université Toulouse III - Paul Sabatier dédiée à l'étude du cerveau et des principales pathologies qui l'affectent. L'axe exploré est le suivant : tumeurs cérébrales, balistiques et cognition. À ce titre, elle coordonne le WP dédié à la radiothérapie du Programme d'actions intégrées de Recherche (PAIR) intitulé « MrROBOT » (*Multi-Regional Research On Brain - Optimized Therapy*), ainsi que l'étude prospective IMPALA du PAIR. Cette dernière étude va inclure 50 patients et 25 volontaires sains pour évaluer l'impact à long terme sur le cervelet et les hippocampes, de la radiothérapie appliquée chez les enfants, en corrélant la dose reçue, des données d'IRM multimodale métabolique et fonctionnelle, ainsi que des tests neuropsychologiques avancés.

- Le Dr C. Vaysse (département de chirurgie) est membre de l'équipe **Microenvironnement, cancer et adipocytes** (responsable : Pr C. Muller) de l'Institut de pharmacologie et de biologie structurale (UMR CNRS 5089 - IPBS), et étudie en particulier les liens entre l'obésité et le cancer du sein. Elle développe depuis 2017 un projet sur les modifications du tissu adipeux mammaire induites par l'obésité et l'implication dans l'agressivité du cancer du sein.

- Le Dr A. Dupret-Bories (département de chirurgie) est chercheur associé au **Centre interuniversitaire de recherche et d'ingénierie des matériaux (CIRIMAT)** - UMR CNRS INPT UPS 5085 / directeur : Pr C. Laurent). Plusieurs travaux de recherche sont en cours, notamment un projet de développement d'un biomatériau visant à traiter les ostéoradionécroses mandibulaires (Fondation des Gueules Cassées et thèse de Science inter-CARNOT). Des collaborations sont menées avec des sociétés (Rescoll, AnatomikModeling) pour développer des produits innovants, notamment par impression 3D. Le Dr A. Dupret-Bories est également coordinatrice de l'axe in vivo du projet TIPOLTI (Institut Carnot

MICA) qui vise à développer de nouvelles plaques d'ostéosynthèse réduisant les risques de rejet.

- Le Dr P. Grosclaude est détachée au sein de **l'équipe 5 - EQUITY** - *Embodiment, social ineQualities, lifecoUrse epidemiology, cancer and chronlc diseases, intervenTions, methodology* - de l'UMR 1027 (Inserm - Université Toulouse III - Paul Sabatier) dont le responsable est le Dr C. Delpierre. Son travail est centré sur des études épidémiologiques sur les cancers.

- Le Dr S. Ken (département d'ingénierie et de physique médicale) est chercheuse associée de l'équipe **MINDS** (*coMputational imagING and viSion* Imagerie Computationnelle et Vision - responsable : Dr A. Basarab) de l'Institut de recherche en informatique de Toulouse (IRIT), avec pour objectif de développer des outils avancés d'analyse et d'interprétation d'image.

Enfin, l'IUCT-Oncopole est partenaire dans le cadre d'un projet Horizon 2020 :

Coordonné par l'Institut européen de recherche en imagerie biomédicale (EIBIR, Autriche), le projet MEDIRAD s'articule autour d'un consortium de 33 partenaires représentant 14 pays européens. Ce projet ambitionne d'explorer des effets de l'exposition aux faibles doses de radioactivité. Parmi les applications médicales concernées, figure le cas de l'utilisation de l'iode 131 pour le traitement des cancers de la thyroïde (WP3 - coordonnateur : Glenn Flux). L'équipe 15 du CRCT (responsable : Dr M. Bardiès) est impliquée dans ce projet (axe dosimétrie) et l'IUCT-Oncopole est le seul établissement français à participer à la recherche clinique (coordonnateur : Pr F. Courbon). À terme, ce projet H2020 améliorera les fondements scientifiques et la pratique de la radioprotection en médecine, avec l'ambition de prévenir les risques associés aux expositions répétées à de faibles doses d'irradiation (ex: risques cardiovasculaires suite à un traitement par radiothérapie d'un cancer du sein / risques sur le long terme des traitements de tomographie chez les enfants et les adolescents, etc.).

Participation à l'étude européenne MyPeBS

Coordonnée par Unicancer, cette étude à laquelle participe l'IUCT-Oncopole, réunit 26 partenaires internationaux et mobilise 5 pays (France, Italie, Israël, Belgique et Royaume-Uni). L'objectif est d'évaluer une nouvelle stratégie de dépistage du cancer du sein, basée sur le risque individuel de chaque femme de développer la maladie. Au total 85 000 femmes volontaires âgées de 40 à 70 ans et n'ayant jamais eu de cancer du sein sont appelées à participer (www.mypebs.eu).

L'activité des comités de coordination d'organes

Afin d'offrir une prise en charge globale et multidisciplinaire à chaque patient en fonction de sa maladie, les professionnels de l'IUCT-Oncopole et de l'IUCT se sont organisés en « Comités de coordination d'organes (CCO) ». Ces CCO ont pour principales missions :

- d'organiser le parcours patient et de contribuer à la qualité des soins ;
- de définir les modalités d'organisation des réu-

nions de concertation pluridisciplinaires (RCP) en lien avec les 3C ;

- de proposer les évolutions d'organisation au comité parcours patient et d'identifier les besoins en personnels et équipements ;
- d'organiser la recherche clinique et translationnelle dans leurs domaines ;
- de contribuer à la formation des experts de futurs professionnels.

15 CCO dans l'IUCT-Oncopole et en lien avec les autres sites de l'IUCT ont été mis en place et sont listés ci-dessous.

CCO de l'IUCT-O	
GYNECOLOGIE	Dr Laurence Gladieff
HEMATOLOGIE	Pr Christian Recher
ONCO-DERMATOLOGIE	Pr Nicolas Meyer - Dr Dimitri Gangloff
NEURO-ONCOLOGIE	Pr Elizabeth Moyal - Dr Delphine Larrieu-Ciron
ONCOGENETIQUE	Pr Rosine Guimbaud
ONCOGERIATRIE	Dr Loïc Mourey - Dr Laurent Balardy
ORL	Pr Sébastien Vergez - Dr Michel Rives
SARCOMES	Dr Christine Chevreau
SENOLOGIE	Pr Florence Dalenc - Dr Eva Jouve - Dr Charlotte Vaysse
SOINS DE SUPPORT	Dr Nathalie Caunes-Hilary - Pr Virginie Woisard
THYROÏDE & TUMEURS NEUROENDOCRINES	Pr Frédéric Courbon - Pr Rosine Guimbaud - Pr Delphine Vezzosi
UROLOGIE	Pr Bernard Malavaud - Dr Loïc Mourey - Dr Pierre Graff-Cailleaud
ONCO-DIGESTIF	Pr Rosine Guimbaud
ONCO-PEDIATRIE	Pr Anne Laprie - Dr Marie-Pierre Castex
ONCO-THORACIQUE	Pr Julien Mazières

La gestion des patients polypathologiques ainsi que celle des complications des patients de l'IUCT-Oncopole, sont assurées par le service de médecine interne qui ne représente pas à proprement parler un Comité de Coordination d'Organe de l'IUCT-Oncopole. Il sera néanmoins traité comme tel dans la suite de ce document.

CCO IUCT-O SENOLOGIE

Responsables : Pr Florence DALENC, Dr Eva JOUVE et Dr Charlotte VAYSSE

Activité	File active hors <i>per os</i> (évolution par rapport à 2018)
Globale	2 746 (+ 4,43 %)
Chirurgie	1 427 (+ 5,78 %)
Chimiothérapie	1 179 (+ 0,34 %)
Radiothérapie	992 (+ 1,64 %)

45 médecins spécialistes
35 602 séjours (+ 0,53 % par rapport à 2018)
18 472 consultations (- 1,5 % par rapport à 2018)
38 essais ouverts dont 3 de phase I-I/II

Orientations stratégiques : Quatre axes stratégiques ont été définis pour le CCO sénologie : remise et suivi d'un PPAC à la fin des traitements adjuvants et organisation multidisciplinaire pour renforcer la personnalisation des traitements à la phase métastatique ; renforcer la recherche clinique (proposer plus d'essais cliniques en tant que promoteur et couvrir tous les pans de l'activité du CCO sénologie par des essais cliniques) ; intégrer la recherche translationnelle dans la clinique autour du métabolisme (axe stérol – cancers du sein – adipocytes) ; optimiser la coopération régionale pour la formation et la recherche.

• Centre expert régional en radio-sénologie

L'une des unités du département d'imagerie de l'IUCT-Oncopole est dédiée à la radio-sénologie, avec notamment un mammographe 3D acquis en 2018. En 2019, une réhabilitation architecturale de cette unité a permis d'optimiser le parcours patient.

• Des collaborations régionales pour la diffusion des savoirs

Dans le cadre de la mise en place de la grande région Occitanie, plusieurs actions ont été déployées avec les structures montpelliéraines et permis en 2019 :

- la mise en place d'une réflexion partagée sur les essais cliniques prospectifs ;
- la création du « D.I.U. Oncologie sénologique : de la physiologie à l'après-cancer » ;
- l'organisation de la 1^{re} Rencontre de sénologie occitane avec le soutien du réseau Onco-Occitanie (la prochaine édition est prévue en mars 2020) ;
- la parution du 1^{er} Thésaurus de Sénologie - Occitanie, réalisé à partir de l'actualisation de celui de l'ancienne région Midi-Pyrénées.

• Octobre Rose : une très belle édition 2019

Pour la 4^e année, l'IUCT-Oncopole organisait, dans le cadre d'Octobre Rose, la journée « La vie après » avec 16 ateliers détente & bien-être, des conférences et un forum des associations. De plus, intitulée « Je dis Rose », une soirée de formation spéciale a rassemblé une soixantaine de professionnels de santé de la Région. Enfin, cette édition 2019 a été marquée par une initiative artistique avec la mise en lumière animée de la façade de l'IUCT-Oncopole le temps de la manifestation.

• Des projets de recherche en collaboration avec le CRCT

En collaboration avec l'équipe 12 du CRCT (Dr M. Poirot & Dr S. Silvente-Poirot), un lien a été établi entre un dérivé du cholestérol, la dendrogénine A (DDA), et les tumeurs cancéreuses. Lancé en 2019, le projet EPOXCAN a pour ambition de caractériser la dérégulation du métabolisme de cette DDA dans le

cancer du sein. Une autre thématique devrait faire l'objet d'un prochain projet en collaboration avec l'équipe 20 du CRCT (Dr S. Valitutti) : l'exploration du microenvironnement tumoral dans les cancers du sein RH+ HER2-.

• SAFIR 02 Immuno au San Antonio Breast Cancer Symposium 2019

Le Pr F. Dalenc a présenté les résultats de cette étude de phase II randomisée, académique, sous étude de l'essai SAFIR02-breast coordonnée par le Pr F. André de l'Institut Gustave Roussy et le Dr T. Bachelot du centre Léon Bérard, au dernier congrès de la SABCS. Cette étude randomisait chimiothérapie de maintenance versus durvalumab (anti-PDL1) dans les cancers du sein métastatique HER2- non progressif après chimiothérapie. Les résultats sont en faveur de l'immunothérapie chez les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif et/ou exprimant PDL1 en termes de survie globale.

Collaborations principales : Equipes CRCT 1 (Pr G. Favre) / 2 (Dr M.-J. Pillaire) / 7 (Pr P. Brousset) / 12 (Dr M. Poirot & Dr S. Silvente-Poirot) / 20 (Dr S. Valitutti) + équipe « Microenvironnement Cancer et Adipocytes » de l'UMR 5089 CNRS-IPBS (Pr C. Muller).

Publications d'intérêt en 2019 :

- . D'Hondt, V. et al. **UCBG 2-04: Long-term results of the PACS 04 trial evaluating adjuvant epirubicin plus docetaxel in node-positive breast cancer and trastuzumab in the human epidermal growth factor receptor 2-positive subgroup.** *Eur. J. Cancer* 122, 91-100 (2019).
- . Pons-Tostivint, E. et al. **Survival Impact of Locoregional Treatment of the Primary Tumor in De Novo Metastatic Breast Cancers in a Large Multicentric Cohort Study: A Propensity Score-Matched Analysis.** *Ann. Surg. Oncol.* 26, 356-365 (2019).
- . Puszkiel, A. et al. **Factors affecting tamoxifen metabolism in breast cancer patients; preliminary results of the French PHACS study (NCT01127295).** *Clin. Pharmacol. Ther.* (2019) doi:10.1002/cpt.1404.
- . Vaysse, C., et al. **France: The First Country to Ban a Type of Breast Implant Linked to Anaplastic Large Cell Lymphoma.** *Aesthet Surg J* (2019) doi:10.1093/asj/sjz142.

CCO IUCT-O GYNÉCOLOGIE

Responsable : Dr Laurence GLADIEFF

Activité	File active hors <i>per os</i> (évolution par rapport à 2018)
Globale	787 (- 0,88 %)
Chirurgie	332 (- 4,87 %)
Chimiothérapie	353 (- 1,67 %)
Radiothérapie	105 (- 7,08 %)
Curiethérapie	177 (+ 11,32 %)

17 médecins spécialistes

5 562 séjours (- 5,8 % par rapport à 2018)

3 697 consultations (+ 4,4 % par rapport à 2018)

17 essais ouverts dont 2 de phase I-II

L'IUCT-Oncopole, au travers de l'ICR, est accrédité par l'European Society of Gynecological Oncology (ESGO) pour délivrer des formations d'excellence spécialisées en oncologie gynécologique.

Orientations stratégiques : Quatre axes stratégiques ont été identifiés : la prise en charge de la carcinose péritonéale (de sa caractérisation initiale à la prise en charge palliative) ; la chirurgie complexe de la récidive pelvienne des cancers gynécologiques et techniques de reconstruction ; le lien entre immunité et cancers gynécologiques ; la chirurgie minimale invasive.

• Une expertise reconnue au niveau national

L'IUCT-Oncopole, au travers de l'ICR, est labellisé par l'INCA « Centre expert régional des tumeurs malignes rares gynécologiques (TMRG) » et « Centre de compétences régional du réseau national de prise en charge des tumeurs rares du péritoine » (RENAPE). Le CCO est également affilié, au travers de ses membres, à différents groupes coopérateurs et sociétés savantes de référence, en particulier à la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG), au Groupe d'investigateurs national des études des cancers ovariens et du sein (ARCAGY-GINECO - labellisé INCa), et à la Société francophone de chirurgie oncologique (SFCO), dont la vice-présidence est assurée par le Dr G. Ferron. Enfin, plusieurs médecins du CCO ont contribué à l'actualisation des recommandations pour la pratique clinique Saint Paul de Vence, qui ont été présentées en janvier 2019 lors du 18^e cours francophone supérieur sur les cancers du sein et les cancers gynécologiques.

• Une forte contribution à la formation des professionnels en ligne

En 2019, en collaboration avec la SFCO, plusieurs conférences en ligne (webinars) ont été animées par des médecins du CCO sur Oncostream, la première chaîne de Web TV dédiée à l'e-learning médical.

Depuis 2018, les Drs C. Martinez Gomez, M.A. Angeles, A. Martinez et G. Ferron rédigent une série d'articles présentant différentes techniques chirurgicales en 10 étapes, à chaque fois, accompagnée d'une vidéo pédagogique.

Enfin, accrédité par l'ESGO depuis 2017, l'IUCT-Oncopole a délivré en 2019 son 1^{er} diplôme européen de spécialisation gynécologie oncologique au Dr C. Martinez Gomez. Seuls 7 autres centres français sont également accrédités pour délivrer ces formations d'excellence.

• Des activités de recherche en collaboration avec des équipes du CRCT

Le CCO travaille en étroite collaboration avec l'équipe 1 du CRCT (Responsables : Pr M. Ayyoub et J.-P. Delord), sur des projets de recherche autour de la réponse spécifique des lymphocytes T aux antigènes tumoraux. En particulier, deux essais cliniques lancés en 2019 permettent de constituer une « immunobanque » à partir d'échantillons de patients traités par immunothérapie (essai MINER) ou autres thérapeutiques (essai DECIDE) dans le but d'étudier le lien entre les antigènes tumoraux, la réponse anti-tumorale des lymphocytes T et les mécanismes d'inhibition lymphocytaire. Un programme de vaccination anti-HPV avec une dose unique anti-CTLA4 sera également étudié chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus localement avancé. Cette étude sera réalisée en collaboration avec AstraZeneca sous l'égide du groupe GINECO.

Un autre axe de recherche continuera à être exploré en 2020 avec l'équipe 19 du CRCT (Responsable : Dr F. Chibon) afin d'identifier le potentiel de la signature génétique CINSARC pour caractériser les tumeurs ovariennes, dans le cadre du projet OvaSarc qui a reçu un financement APIK du GIRCI SOHO en 2019.

Collaborations principales : Equipes CRCT 1 (Pr M. Ayyoub / Pr J.P. Delord) et 19 (Dr F. Chibon)

Publications d'intérêt en 2019 :

. Angeles, M. A., Martínez-Gómez, C., Martínez, A. & Ferron, G. **En bloc pelvic resection for ovarian carcinomatosis: Hudson procedure in 10 steps.** *Gynecologic Oncology* 153, 209–210 (2019).

. Naour, A. L. et al. **Tumor cells educate mesenchymal stromal cells to release chemoprotective and immunomodulatory factors.** *J Mol Cell Biol* (2019)

. Voglimacci, M. et al. **Chemoradiotherapy for locally advanced cervix cancer without aortic lymph node involvement: can we consider metabolic parameters of pretherapeutic FDG-PET/CT for treatment tailoring?** *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* (2019)

CCO IUCT-O SARCOMES

Responsable : Dr Christine CHEVREAU

Indicateur	Valeur (évolution par rapport à 2018)
RCP	49 (0 %)
Nb de dossiers	1 177 (- 0,42 %)
Nb de patients	678 (+ 1,18 %)

16 médecins spécialistes
338 nouveaux patients par an
18 essais ouverts dont 2 de phase I-I/II

Le CCO fait partie du groupe « Sarcome/tumeurs osseuses » de l'IUCT, dirigé par le Pr P. Bonneville et le Dr C. Chevreau.

Orientations stratégiques : Le CCO poursuit sa mission de structuration régionale de la prise en charge des patients atteints de sarcome des tissus mous et osseux. Il ambitionne de développer les activités de recherche translationnelle dédiées, au travers de la structuration du projet national SARRA et de l'optimisation de la signature génomique CINSARC développée par l'équipe ONCOSARC (CRCT 19 - Dr F. Chibon).

• Un centre expert national

L'IUCT-Oncopole, au travers de l'ICR, a été désigné centre expert dans le cadre du nouveau réseau d'expertise validé par l'INCA en 2019 et dénommé « NETSARC+ ». Ce nouveau réseau regroupe le réseau clinique (NETSARC), le réseau anatomopathologique (RRePS) et le réseau des tumeurs osseuses (RESOS).

• À l'initiative de la prise en charge organisée des AJA

La structuration de la prise en charge des cancers chez les adolescents et jeunes adultes (15-25 ans) à l'IUCT-Oncopole a été réalisée sur le modèle de celle mise en place par le CCO Sarcome. Aujourd'hui, cette structuration est acquise et répond aux exigences de l'INCa ; elle rassemble les groupes AJA - tumeurs solides adultes (Dr C. Chevreau), - hématologie adulte (Dr F. Huguet), - tumeurs solides pédiatriques (Dr M.-P. Cas-tex) et - hématologie pédiatrique (Dr G. Plat). L'année 2019 a été marquée par la structuration de la prise en charge non médicale de ces patients par la dynamique de l'équipe AJA-MIP, en collaboration avec le réseau Onco-Occitanie.

• Des nouveautés pour la prise en charge radiothérapique

La radiothérapie préopératoire doit être privilégiée, avec des résultats de contrôle local identiques, une meilleure détermination des volumes et ainsi moins de dose délivrée aux organes à risques et de toxicité au long terme. De la même façon, la modulation d'intensité est maintenant utilisée le plus souvent possible, ce qui a nécessité d'utiliser des systèmes de positionnement optimaux ainsi que de l'imagerie embarquée (IGRT, radiothérapie guidée par l'image). Un travail de thèse a par ailleurs été lancé en 2019 pour étudier l'intérêt de la radiothérapie adaptative dans le sarcome (évaluation de la couverture des volumes cibles en fonction de la variation du volume tumoral).

• Collaboration avec le Groupe sarcome français (GSF)

Le Pr A. Gomez-Brouchet, fait partie du réseau GROUPOS du Groupe sarcome français, dont les membres ont établi, dans l'objectif d'uniformiser les pratiques, un compte rendu standardisé des pièces de résection des sarcomes osseux qui tient compte des modifications histopathologiques de la tumeur après chimiothérapie. Le CCO Sarcome, en collaboration avec GROUPOS et le Groupe d'étude des tumeurs osseuses (GSF-GETO/RESOS), travaille sur l'évaluation des marges de résection des sarcomes osseux traités par chimiothérapie néoadjuvante.

Collaborations principales : Interconnexions avec l'équipe ONCOSARC (CRCT 19 - Dr F. Chibon)

Publications d'intérêt en 2019 :

- . Valentin, T., Lesluyes, T., Le Guellec, S., Chibon, F. **Chemotherapy in localized soft tissue sarcoma : will we soon treat grade 1 tumors ?** Ann. Oncol. 2019.
- . Duazo-Cassin L, Le Guellec S, Lusque A, Chantalat E, Laé M, Terrier P, Coindre JM, Boulet B, Le Boulc'h M, Gangloff D, Meresse T, Chaput B, Al Ali A, Rimareix F, Bonvalot S, Vaysses C. **Breast desmoid tumor management in France : toward a new strategy.** Breast Cancer Res Treat. (2019)
- . Sylvie Bonvalot et al. **NBTXR3, a First-In-Class Radioenhancer Hafnium Oxide Nanoparticle, Plus Radiotherapy Versus Radiotherapy Alone in Patients With Locally Advanced Soft-Tissue Sarcoma (Act.In.Sarc): A Multicentre, Phase 2-3, Randomised, Controlled Trial.** Lancet Oncol. 2019
- . Maud Toulmonde et al. **Pazopanib or Methotrexate-Vinblastine Combination Chemotherapy in Adult Patients With Progressive Desmoid Tumours (DESMO-PAZ): A Non-Comparative, Randomised, Open-Label, Multicentre, Phase 2 Study.** Lancet Oncol. (2019)

CCO IUCT-O HEMATOLOGIE

Responsable : Pr Christian RECHER

14 médecins spécialistes
15 599 séjours (+ 12,26 % par rapport à 2018)
11 023 consultations (+ 2,7 % par rapport à 2018)
8 patients traités par CAR-T-cells
87 essais ouverts dont 5 de phase I/I-II

Activité	Nb séjours (évolution par rapport à 2018)
Globale	1 688 (+ 10,11 %)
Chimiothérapie	1 179 (+ 18,02 %)
Radiothérapie	131 (- 5,76 %)

Type de greffe	Nb séjours (évolution par rapport à 2018)
Greffe	187 (- 1,58 %) dont :
Allogreffe	72 (+ 10,77 %)
Autogreffe	115 (- 8 %)

Orientations stratégiques : Six axes ont été définis : augmenter la capacité d'accueil ; développer l'ambulatoire ; optimiser les coopérations avec les centres du réseau Onco-Occitanie Ouest (temps partagé) ; développer la recherche clinique précoce pour les traitements intensifs (leucémies, CAR-T cells, greffe de CSH) et l'évaluation (diagnostic moléculaire en temps réel, maladie résiduelle, évolution clonale) ; développer la recherche clinique vie réelle (base de données, médicaments, pharmacologie, pratiques, épidémiologie moléculaire) ; intégrer la recherche translationnelle dans la clinique (description moléculaire, phénotypique, fonctionnelle et clonale de la maladie résiduelle).

• Un centre de référence impliqué dans de nombreux réseaux nationaux

Le CCO est le centre de référence en hématologie de la Région Occitanie-Pyrénées et rédige, avec le centre de référence Occitanie-Méditerranée le référentiel régional de la prise en charge des lymphomes non hodgkinien (LNM). Il est par ailleurs impliqué dans plusieurs réseaux nationaux tels que IFM, FILO, fi-LMC/GRAALL, FIM, SFGM-TC ainsi que le LYSA.

• Les premiers patients traités par CAR-T cells

Les CAR-T cells sont des lymphocytes T prélevés au patient, puis modifiés génétiquement *in vitro* de manière à leur faire exprimer un récepteur artificiel, dit chimérique, capable de reconnaître un antigène tumoral. Deux premières accréditations Gilead et Novartis ont été obtenues en 2019 grâce à la collaboration des équipes du CCO d'Hématologie, du service de réanimation et soins continus, de la pharmacie, de l'EFS et du réseau Onco-Occitanie. Le premier patient a été pris en charge le 30 juillet 2019.

• Accréditation européenne JACIE

L'année 2019 a été marquée par la préparation à la première accréditation JACIE (*Joint Accreditation Committee of ISCT-Europe and EBMT*) du site. Ce programme d'accréditation a pour objectif de favoriser la qualité médicale et les bonnes pratiques dans le domaine de la greffe de cellules hématopoïétiques et de la thérapie cellulaire. Le service de greffe et le bloc opératoire de l'IUCT-Oncopole ainsi que le site de cytophérèse de l'EFS ont ainsi été audités et les résultats positifs ont permis l'obtention du certificat en janvier 2020.

• ETP hématologie

En 2019, sous l'impulsion du Dr A. Huynh, deux programmes d'Éducation thérapeutique patient (ETP) ont été développés pour accompagner les patients dans leur parcours de greffe de cellules hématopoïétiques : un programme pré-greffe (programme « 3-2-1...Prêt? Greffé ! ») et un programme post-greffe (programme « Le MAG (MonAlloGreffe) : A La Une ! »). Destinés aux patients de 15 ans et plus, ils ont pour ambition

de réduire l'angoisse des patients et de contribuer à leur préparation physique et psychique en les aidant à comprendre la greffe, prévenir les complications et développer des compétences d'auto-soin.

• Un contrat-cadre pour développer la médecine personnalisée

En 2019, un contrat-cadre a été signé avec ROCHE pour développer le projet IUCT-Oncopole-ImCORE « THALYES » 2020-22. Porté par le Pr L. Ysebaert, il a pour ambition d'établir des modèles 3D de tumeurs à partir de biopsies de patients atteints de lymphomes afin de tester des médicaments, et ainsi proposer une vraie médecine personnalisée dans un futur proche. Cette étude est basée sur la collaboration avec l'équipe 9 du CRCT (Responsable : Pr C. Laurent).

• Une gestion des essais cliniques en hématologie optimisée

En 2019, un coordinateur dédié (Dr F. Despas) a été nommé pour organiser, avec le Pr C. Recher, la gestion des essais cliniques du CCO Hématologie, faire le lien avec la DRCl du CHU de Toulouse, et renforcer la coopération avec le BEC de l'IUCT-Oncopole dans le cadre des essais de phase I sur la leucémie aiguë.

Collaborations principales : Equipes 9 (Dr J.-J. Fournié), 13 (Pr H. Avet-Loiseau & Dr L. Martinet), 16 (Pr E. Delabesse) et 18 (Dr J.-E. Sarry) du CRCT

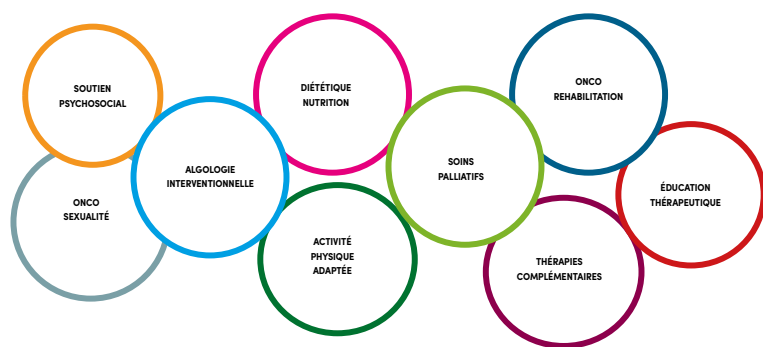
Publications d'intérêt en 2019 :

- . Attal, M. et al. **Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study.** *Lancet* (2019)
- . Perl, A. E. et al. **Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML.** *N. Engl. J. Med.* 381, 1728-1740 (2019)
- . Perrot, A. et al. **Development and Validation of a Cytogenetic Prognostic Index Predicting Survival in Multiple Myeloma.** *J. Clin. Oncol.* JCO1800776 (2019)
- . Series, J. et al. **Differences and similarities in ibrutinib and acalabrutinib effects on platelet functions.** *Haematologica* (2019)
- . Ysebaert, L. et al. **Oncology nurse phone calls halve the risk of reduced dose intensity of immunochemotherapy: results of the randomized FORTIS study in chronic lymphocytic leukemia.** *Ann. Hematol.* 98, 931-939 (2019).

CCO IUCT-O

SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT (DISSPO)

Responsables : Dr Nathalie CAUNES-HILARY et Pr Virginie WOISARD



10 médecins spécialistes et 12 intervenants extérieurs
Près de 10 000 avis et consultations en soins de support
Plus de 35 000 actes réalisés par des professionnels de soins de support
5 420 nouveaux patients ont pu bénéficier d'au moins 1 soin de support en 2019
Plus de 750 heures de cours/formation dispensées

Orientations stratégiques : Quatre axes principaux ont été identifiés : intégration précoce de la réhabilitation dans les parcours de soins ; implémentation de l'ETP dans les parcours ambulatoires et développement régional du programme Anticancéreux oraux ; régionalisation du projet d'antalgie intrathécale ; soumission de projets de recherche dans chaque thématique de soins de support.

• Référent régional pour l'éducation thérapeutique

L'ARS a confié la mission à l'IUCT-Oncopole de coordonner l'Unité transversale d'éducation thérapeutique du patient (UTEP) spécialisée en cancérologie, pour la région Occitanie. L'UTEP porte plus spécifiquement 2 actions : développer l'ETP en cancérologie dans la région et poursuivre la mise en œuvre de la plateforme ETP dédiée aux patients sous chimiothérapies orales.

• Des initiatives et des partenariats originaux

. Une convention a été signée avec l'Institut toulousain d'ostéopathie pour proposer des consultations, tous les vendredis, aux patients dans les secteurs d'hospitalisation.

. Le lancement régional du réseau ONCODIETS, le 1^{er} réseau de diététiciens libéraux en cancérologie, a été formalisée par l'organisation d'une première journée de formation en décembre 2019.

. La complexité croissante des prises en charges sociales des patients a conduit les équipes à lancer, en partenariat avec la CARSAT, une réunion d'information trimestrielle destinée aux patients, sur l'accès aux droits sociaux. La première s'est tenue en juin 2019.

• Pôle Sport & Cancer

Le Pôle Sport & Cancer de l'IUCT-Oncopole, créé en 2017, est l'une des 25 structures nationales déployées par la CAMI Sport & Cancer et ses partenaires, pour permettre aux patients de bénéficier, pendant leur parcours thérapeutique, de cours collectifs gratuits d'activité physique adaptée. Le Stade Toulousain s'est associé à la démarche et propose aux patients des séances de thérapie sportive au Stade Ernest-Wallon. Une journée « Sport et Cancer », à destination des professionnels et du grand public, a par ailleurs été organisée en octobre

2019 au Stade Toulousain en collaboration avec La Cami, l'association Les Rubies, et Malakoff Médéric Humanis.

• Focus sur l'onco-réhabilitation

Le DISSPO travaille à une intégration de plus en plus précoce de l'onco-réhabilitation dans la prise en charge des patients avec la mise en place d'une pré-habilitation dans 3 parcours de soins spécifiques : sarcome, chirurgies pelviennes lourdes et hématologie (hémo-greffe).

• Les nouveaux projets de recherche en 2019

Trois projets ont obtenu des financements en 2019 : EPOP (Ligue contre le cancer) : Efficacité de la pré-habilitation pré-opératoire chez des patients porteurs de sarcome des membres - TEC-ORL (PHRCI - GIRCI SOHO) : Phase II randomisée comparative visant à évaluer l'intérêt du Qutenza dans la prise en charge de patients en rémission de cancer ORL et présentant des douleurs neuropathiques séquellaires - "Le off : l'autre séance, Evaluation et retour d'expériences, proposition et validation de pratiques innovantes dans le parcours de soins des patients AJA" (Fondation de France) : Evaluation de la nécessité d'articuler le traitement médical durant l'hospitalisation (Cure) avec la prise en compte de besoins psychosociaux spécifiques à ces patients (Care) pour les adolescents et jeunes adultes (15-25 ans) en onco-hématologie.

Collaboration principale : Equipe IFERISS-CRESCO (Pr T. Lang)

Publication d'intérêt en 2019 :

. Molin, Y. et al. **PALLIA-10, a screening tool to identify patients needing palliative care referral in comprehensive cancer centers: A prospective multicentric study (PREPA-10).** Cancer Med (2019)

CCO IUCT-O ORL

Responsables : Pr Sébastien VERGEZ & Dr Michel RIVES

Activité	File active hors per os (évolution par rapport à 2018)
Globale	740 (+ 0,14 %)
Chirurgie	179 (- 9,6 %)
Chimiothérapie	298 (+ 5,3 %)
Radiothérapie	301 (- 6,81 %)
Curiethérapie	12 (+ 50 %)

15 médecins spécialistes
10 482 séjours (- 13,05 % par rapport à 2018)
7 417 consultations (+ 0,67 %)
26 essais ouverts dont 3 de phase I-I/II

Orientations stratégiques : Le CCO a pour orientation l'optimisation du parcours patient et le déploiement des activités de diffusion des savoirs, ainsi que l'augmentation de son activité de recherche au travers de trois stratégies : augmenter le nombre d'essais ouverts, proposer plus d'essais en tant que promoteur et couvrir tous les pans de l'activité du CCO ORL par des essais cliniques.

• Centre de référence régional

L'IUCT-Oncopole, associé à l'IUCT-Larrey, est un centre de référence du Réseau d'Expertise Français des Cancers ORL rares (REFCOR). Le CCO est très investi dans ce réseau, notamment grâce aux expertises en anatomopathologie, en chirurgie sinusiennes, basi-crâniennes et glandes salivaires.

• Implication du CCO dans les référentiels régionaux et nationaux

En 2019, le CCO a produit l'actualisation des référentiels régionaux de prise en charge, en collaboration avec le réseau Onco-Occitanie, les sites CHU de Larrey et Purpan, ainsi que la clinique Pasteur. Une relecture régionale est en cours. Le Dr Dupret-Bories a été impliquée dans la rédaction du référentiel national (INCa) tandis que le Pr S. Vergez a pris part à la réactualisation des référentiels nationaux de la prise en charge des cancers ORL rhino-sinusiens (REFCOR). Les publications de ces différents référentiels sont prévues pour 2020.

• Des reconstructions cliniques innovantes

L'étroite et ancienne collaboration entre les équipes de chirurgie plastique et de chirurgie ORL est des plus fructueuses. Les reconstructions chirurgicales sont de plus en plus complexes et ambitieuses. La production de travaux de recherche communs a conduit à deux publications sur la reconstruction oncologique cervico-faciale, avec notamment le STEPA (*Super Thin External Pudendal Artery flap*), un nouveau lambeau étudié par le Dr A. Dupret-Bories*.

• Le 1^{er} essai dédié aux patients atteints d'un cancer d'origine virale

L'essai clinique CITHARE est une étude de phase II randomisée dédiée spécifiquement aux patients atteints d'un cancer des voies aéro-digestives supérieures (ORL) lié au virus HPV, afin de leur permettre d'accéder à un traitement par immu-

nothérapie et d'identifier le rôle de l'échappement du système immunitaire dans la progression de cette maladie qui naît dans un organe lymphoïde. Il s'agit de la première étude prospective randomisée entièrement dédiée aux patients atteints d'un cancer de l'oropharynx d'origine virale.

Promu par l'IUCT-Oncopole, coordonné par le Dr A. Modesto et financé par le laboratoire AstraZeneca, cet essai comprend un autre centre français (Clermont-Ferrand). Les inclusions ont débuté et se poursuivront jusqu'à fin 2020. Une étude ancillaire d'immuno-monitoring est également réalisée en parallèle en collaboration avec l'équipe 1 du CRCT (Pr M. Ayyoub / J-P. Delord).

• La transmission des savoirs

Depuis 2017, et après s'être focalisé sur l'optimisation du parcours patient, le CCO ORL s'est appliqué à développer ses activités de diffusion des savoirs avec l'organisation d'enseignements post-universitaires et d'événements scientifiques dédiés aux professionnels du site et de la région.

Collaborations principales : Equipe 1 CRCT (Pr M. Ayyoub / J-P. Delord) et le laboratoire CIRIMAT - UMR CNRS INPT UPS 5085 (Pr C. Laurent)

Publications d'intérêt en 2019 :

- * Dupret-Bories, A. et al. **The super thin external pudendal artery (STEPA) free flap for oropharyngeal reconstruction - A case report.** *Microsurgery* (2019)
- . Le Louedec, F. et al. **Cetuximab Pharmacokinetic/Pharmacodynamics relationships in advanced head and neck carcinoma patients.** *Br J Clin Pharmacol* (2019)
- . Modesto, A. et al. **Definitive radiochemotherapy or initial surgery for oropharyngeal cancer : To what extent can p16 expression be used in the decision process?** *Strahlenther Onkol* (2019)
- . Potet, P. et al. **Closure of radial forearm free flap donor site: A comparative study between keystone flap and skin graft.** *Head Neck* (2019)

CCO IUCT-O NEURO-ONCOLOGIE

Responsables : Pr Elizabeth MOYAL et Dr Delphine LARRIEU-CIRRON

Activité	File active hors per os (évolution par rapport à 2018)
Globale	324 (+ 8,72 %)
Chimiothérapie	166 (+ 2,47 %)
Radiothérapie	175 (+ 5,42 %)

5 médecins spécialistes
5 691 séjours (+ 13,39 %)
1 176 consultations (+ 18,2 %)
4 essais ouverts dont 2 de phase I-II

Orientations stratégiques : Le CCO développe depuis de nombreuses années une recherche en transfert avec deux axes principaux : « radiothérapie et thérapies ciblées », ainsi que « imagerie métabolique dédiée à la prédiction de la réponse à la radiothérapie et au suivi des associations radiations-chimiothérapies ».

• Une reconnaissance internationale

L'IUCT-Oncopole est un centre de recours international pour la neuro-oncologie en raison de ses différents essais cliniques innovants qu'il promeut ou auxquels il participe, et en particulier ceux de phase I portant sur des thérapies ciblées. Le CCO est également un centre de recours de ré-irradiation suite à un traitement par immunothérapie.

Le Pr E. Moyal a été sollicitée par le Dr M. Valiente du CNIO de Madrid pour co-porter le projet « *S100A9-dependent radiation resistance in brain metastasis* » financé par le *World-wide Cancer Research*, et encadre, à ce titre, une thèse de médecine dont les résultats devraient être publiés en 2020.

• Membre de réseaux de référence

Le Pr E. Moyal est membre du comité scientifique de l'EANO (*European Association of Neuro-Oncology*) et a participé à la conception du programme du congrès annuel qui s'est déroulé à Lyon en 2019. Par ailleurs, le Pr E. Moyal et le Dr D. Larrieu-Ciron sont membres du conseil d'administration de l'ANOCEF (*Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française*) depuis 2018.

• Contribution à la prise en charge par CAR-T cells

Depuis août 2019, l'IUCT-Oncopole traite des patients atteints de pathologies hématologiques par la nouvelle technique des *CAR-T cells*. L'arrivée de cette nouvelle stratégie thérapeutique a nécessité de mettre en place une nouvelle organisation autour des patients, notamment en raison des effets secondaires observés. Dans ce contexte, le Dr D. Larrieu-Ciron a été identifiée référente des complications et toxicités neurologiques associées aux *CAR-T cells*.

• Des recherches dans le cadre du réseau national POLA

L'analyse de cohortes du réseau national POLA (affymetrix et données cliniques - coordinateurs à Toulouse : le Pr E. Uro-Coste et le Pr E. Moyal) a permis la mise en évidence, par le Pr E. Moyal et J. Gilhodes, d'une signature de plusieurs gènes capables de prédire la sensibilité à la radiothérapie de patients atteints de tumeurs oligodendrogiales de haut grade. Ces résultats ont été présentés à l'ASCO 2019. Par ailleurs, une étude nationale sur la base POLA comparant chez les patients atteints d'astrocytomes IDH mutés, la radiothérapie + chimiothérapie par témozolomide à la radiothérapie + chimiothé-

rapie PCV, a fait l'objet d'une thèse nationale de médecine encadrée par le Pr E. Moyal et dont les résultats sont en faveur de cette dernière stratégie. Une publication est en cours de soumission.

• Lauréat du 1^{er} appel à projets SIGN'IT de l'ARC

Le projet SI2GMA (*Stereotaxic Irradiation and Immunotherapy Glioblastoma Markers*), porté par le Pr E. Moyal et s'appuyant sur des données de l'essai de phase I-II STERIMGLI (étudiant l'effet de la ré-irradiation stéréotaxique à l'anti PDL1 Durvalumab chez les patients porteurs de glioblastome en récidive), a été retenu dans le cadre du premier appel à projets SIGN'IT de la Fondation ARC. Ce projet, lancé en avril 2019, est le fruit d'une collaboration avec le département de radiothérapie et de physique médicale, le laboratoire d'oncogénétique, le département d'anatomopathologie, les équipes 1 (Pr M. Ayyoub / J-P. Delord) et 11 (Pr E. Moyal & Dr C. Toulas) du CRCT ainsi que l'Institut des Neurosciences de Grenoble.

• SILK : un projet pour traiter les métastases cérébrales

L'année 2019 a également été marquée par le lancement du projet SILK, un essai multicentrique de phase II randomisé coordonné par le Pr E. Moyal et le Dr J. Khalifa. L'objectif est de comparer, chez les patients atteints de cancers du poumon avec des métastases cérébrales, l'efficacité de la stéréotaxie avec ou sans traitement par immunothérapie.

Collaborations principales : Equipe 11 du CRCT (Pr E. Moyal & Dr C. Toulas) et Equipe 1 unité Inserm ToNIC (Dr P. Péran)

Publications d'intérêt en 2019 :

- . De Barros, A. et al. **Impact on survival of early tumor growth between surgery and radiotherapy in patients with de novo glioblastoma.** J. Neurooncol. (2019) doi:10.1007/s11060-019-03120-3.
- . Deshors, P. et al. **Ionizing radiation induces endothelial transdifferentiation of glioblastoma stem-like cells through the Tie2 signaling pathway.** Cell Death Dis 10, 816 (2019).
- . Kowalski-Chauvel, A. et al. **Alpha6-Integrin Regulates FGFR1 Expression through the ZEB1/YAP1 Transcription Complex in Glioblastoma Stem Cells Resulting in Enhanced Proliferation and Stemness.** Cancers (Basel) 11, (2019).
- . Malric, L. et al. **Inhibiting Integrin $\alpha 8$ to Differentiate and Radiosensitize Glioblastoma-Initiating Cells.** Mol. Cancer Res. 17, 384-397 (2019).
- . Siegfried, A. et al. **EWSR1-PATZ1 gene fusion may define a new glioneuronal tumor entity.** Brain Pathol. 2019 Jan;29(1):53-62

CCO IUCT-O ONCOGÉNÉTIQUE

Responsable : Pr Rosine GUIMBAUD

Nombre de consultations	
1 ^{re} consultation pour 1 apparenté :	493
1 ^{re} consultation pour un cas index :	656
Accompagnement et/ou annonce de résultat :	887

7 médecins spécialistes

2 355 consultations en 2019

190 dossiers présentés en RCP dont 136 pour le syndrome sein/ovaire et 54 pour les syndromes digestifs

3 essais cliniques spécifiquement dédiés à l'Onco-génétique

Orientations stratégiques : Afin de répondre aux évolutions actuelles des besoins, le CCO Oncogénétique s'est fixé comme objectif de se structurer pour assurer la couverture du besoin régional en oncogénétique et améliorer la prise en charge globale du sujet génétiquement prédisposé au cancer grâce, par exemple, au développement de la psychologie en oncogénétique et la mise en place de RCP de recours régionales. Enfin, pour répondre aux besoins de ciblage thérapeutique des nouvelles molécules, il est prévu un élargissement des indications pour les thérapies dépendantes des profils génétiques (comme PARP par exemple).

• Une coordination régionale pour optimiser la prise en charge des patients

Le CCO Oncogénétique coordonne trois sites de consultation d'oncogénétique en Occitanie-Ouest (IUCT-Oncopole, Clinique de l'Ormeau et CH de Rodez). Aussi, le CCO organise la RCP hebdomadaire régionale et a mis en place, en 2019, une RCP intrarégionale pour les recommandations de prises en charges des patients avec des prédispositions aux polyposes et cancers digestifs, avec visioconférence, en collaboration avec les différents sites de la Région. Le CCO collabore également étroitement avec l'IUCT-Purpan, la Clinique Pasteur et le réseau régional de cancérologie Onco-Occitanie, afin de proposer 3 programmes spécifiques de suivi pour les syndromes seins-ovaires, le syndrome de Lynch, et les polyposes adénomateuses familiales.

L'année 2019 a été marquée par l'ouverture de la consultation pour les pathologies tumorales endocriniennes avec un médecin supplémentaire (Dr S. Grunenwald), en lien avec le service Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition basé à l'IUCT-Rangueil/Larrey.

• Membre fondateur et animateur du réseau régional GENEPY

Animé par le CCO Oncogénétique, le réseau GENEPY a été créé à l'initiative de l'IUCT-Oncopole, de la Clinique Pasteur, et du réseau de cancérologie Onco-Occitanie pour améliorer la prise en charge des personnes prédisposées héréditairement aux cancers du sein et de l'ovaire ou aux cancers colorectaux et de l'endomètre. En 2019, le réseau s'est ouvert au syndrome de Lynch. Ce réseau régional facilite et coordonne la mise en œuvre d'une prise en charge optimale de proximité en tenant compte des recommandations de l'INCa et s'appuie sur une collaboration entre les consultations d'oncogénétique et les professionnels exerçant dans les établissements (privés, publics) ou en cabinet (298 professionnels adhérents au total).

L'année 2019 a été marquée par un changement de coordinateurs pour le syndrome sein/ovaire (Dr L. Gladieff et Dr B. Boulet) ainsi que la mise en place d'un comité organisationnel dédié pour améliorer l'organisation, optimiser le suivi des personnes prédisposées, et créer et actualiser des documents de référence et des supports de communication.

• Une initiative originale pour échanger sur les prédispositions

L'initiative « Café BRCA » a été lancée par J. Grondin (CCO Oncogénétique) en septembre 2018, dans le cadre du réseau GENEPY. Il s'agit d'un groupe de parole et d'échanges pour les femmes prédisposées aux cancers du sein et des ovaires (porteuses de mutations génétiques BRCA-1, BRCA-2 et PALB2), organisé tous les deux mois dans un établissement chaleureux au centre-ville de Toulouse, le restaurant « les fortes têtes ». Ce groupe de paroles a rassemblé 21 participantes sur sa première année d'exercice (10 personnes max par séance). La compréhension du résultat génétique, la chirurgie prophylactique et l'information génétique à ses proches sont les 3 sujets principaux qui ont été discutés.

Collaboration principale : Equipe 2 du CRCT (Dr M-J Pillaire)

Publications d'intérêt en 2019 :

. Girard, E. et al. **Familial breast cancer and DNA repair genes: Insights into known and novel susceptibility genes from the GENESIS study, and implications for multigene panel testing.** Int. J. Cancer 144, 1962–1974 (2019).

. Surun, A. et al. **Medulloblastomas associated with APC germline pathogenic variant share the good prognosis of CTNNB1 mutated medulloblastomas.** Neuro-oncology (2019)

. Vande Perre, P. et al. **Germline mutation p.N363K in POLE is associated with an increased risk of colorectal cancer and giant cell glioblastoma.** Fam. Cancer 18, 173–178 (2019).

CCO IUCT-O ONCO-DERMATOLOGIE

Responsables : Pr Nicolas MEYER et Dr Dimitri GANGLOFF

Activité	File active hors <i>per os</i> (évolution par rapport à 2018)
Globale	694 (+ 4,36 %) dont 451 pour mélanome (+ 3,44 %)
Chirurgie	368 (+ 3,08 %) dont 239 pour mélanome (+ 4,37 %)
Chimiothérapie	281 (+ 20,6 %) dont 228 pour mélanome (+ 20 %)
Radiothérapie	119 (+ 1,71 %) dont 59 pour mélanome (+ 5,36 %)
Curiethérapie	4 (-33,33 %)

21 médecins spécialistes

4 226 séjours (+ 0,02 %) dont 2 183 pour mélanome (+ 2 %)

6 695 consultations (- 1,5 %) dont 2 140 pour mélanome (+ 1,5 %)

17 essais cliniques en cours dont 4 de phase I-II

Orientations stratégiques : Le CCO est l'une des rares entités nationales à proposer une prise en charge de l'ensemble des pathologies néoplasiques (lymphomes, carcinomes, mélanomes). Côté recherche, les travaux portent sur le remodelage de l'environnement inflammatoire du mélanome dans l'objectif d'améliorer l'efficacité de l'immunothérapie, sur les biomarqueurs de la réponse aux traitements du mélanome et sur la caractérisation des toxicités cutanées des traitements du cancer.

• Centre de référence national et européen

L'IUCT-Oncopole est membre de CARADERM, le réseau hospitalier labellisé par l'INCa pour les cancers rares de la peau (carcinome de Merkel, le carcinome annexe et le carcinome basocellulaire). Le CCO a par ailleurs participé à la rédaction des recommandations de l'ESMO qui ont été publiées en 2019, notamment via la caractérisation des toxicités liées aux immunothérapies. Enfin, l'année 2019 a été marquée par la création, à l'initiative du Dr V. Sibaud et en collaboration CHU Federico II de Naples et le CHU de Fuenlabrada de Madrid, le premier groupe européen de toxicités dermatologiques des traitements anticancéreux, ENCADO (*European Network for Cutaneous ADverse events to Oncologic drugs*).

• De nouvelles techniques chirurgicales

L'IUCT-Oncopole est l'un des 3 centres français à pratiquer le transfert ganglionnaire, une technique chirurgicale correctrice innovante pour traiter les lymphoedèmes réfractaires pratiquée depuis 2018 par le Dr K. Kolsi. De plus, suite à de récentes publications scientifiques internationales, le curage des micro-métastases n'est désormais plus systématique mais son indication est personnalisée selon le traitement complémentaire du patient. Enfin, une thèse de médecine va être lancée en 2020 pour étudier la sécurité oncologique de la chirurgie de reconstruction par lambeaux perforants, une technique innovante qui prend réellement en compte l'anatomie et la fonctionnalité des zones, et qui pourrait remplacer la pratique courante de l'exérèse de structure directe.

• Un lien ville hôpital de plus en plus organisé

Avec l'arrivée des adjuvants en immunothérapie et des effets indésirables associés, une équipe d'infirmières coordinatrices a été constituée pour assurer le suivi des patients à domicile. Cette nouvelle organisation est en cohérence avec l'ambition croissante de faciliter au maximum le retour précoce au domicile, voire même éviter les hospitalisations. Cette même équipe

interagit avec les infirmières libérales pour assurer le suivi de la cicatrisation, mais également avec l'ensemble du réseau sanitaire autour du patient dans le cas d'un traitement par chimiothérapie *per os*. Plusieurs traitements dont l'immunothérapie sont maintenant administrés par les unités d'hospitalisation à domicile. Par ailleurs, le Dr V. Pelagatti et le Dr C. Vinson ont mis en place un dispositif de conciliation pharmaceutique faisant intervenir le patient, mais aussi les pharmaciens d'officine et les médecins traitants des patients traités par thérapie ciblée orale.

• Fin de la 1^{re} étape pour TICIMEL

Le CCO coordonne ou participe à différents essais cliniques. L'année 2019 a notamment été marquée par l'échéance de la 1^{re} étape de TICIMEL, une étude de phase 1b visant à évaluer la sécurité de l'administration du nivolumab et de l'ipilimumab en combinaison avec soit du certolizumab soit de l'infliximab, chez des patients ayant un mélanome avancé. Les premiers résultats devraient être publiés en 2020.

Collaborations principales : Equipe 3 (Pr G. Favre) et équipe 4 (Pr T. Levade & Dr N. Andrieu) du CRCT

Publications d'intérêt en 2019 :

- . Bilal, F. et al. **Sphingomyelin Synthase 1 (SMS1) Downregulation Is Associated With Sphingolipid Reprogramming and a Worse Prognosis in Melanoma.** *Front Pharmacol* 10, 443 (2019).
- . Chabrilac, E. et al. **Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Tumour Size is Associated with Sentinel Lymph Node Metastasis in a Cohort of 69 Patients.** *Acta Derm. Venereol.* (2019) doi:10.2340/00015555-3293.
- . Deilhes, F., Boulinguez, S., Pagès, C., Paul, C. & Meyer, N. **Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Is Associated with Suboptimal Initial Management in a Cohort of 109 Patients.** *Dermatology (Basel)* 1–6 (2019).
- . Sibaud, V. et al. **Nivolumab-related mucous membrane pemphigoid.** *Eur. J. Cancer* 121, 172–176 (2019).

CCO IUCT-O ONCOGÉRIATRIE

Responsables : Dr Loïc MOUREY et Dr Laurent BALARDY

Evaluations gériatriques réalisées par	Nb évaluations
Equipe mobile EMOG	1437
IDE pratique avancée sur site IUCT-O	147

6 médecins spécialistes

Orientations stratégiques : Le CCO s'est fixé pour objectif de répondre aux besoins des patients âgés pour l'ensemble des sites de l'IUCT en leur permettant, quel que soit le lieu de prise en charge initial, d'accéder aux justes soins, aux traitements les plus innovants. Parmi ses axes de travail, le CCO, en collaboration avec le réseau régional de cancérologie, œuvre pour développer la communication ville-hôpital pour assurer le suivi et la continuité des soins via le Dossier communicant de cancérologie (DCC). Le CCO anticipe les futurs défis de l'oncogériatrie au travers de la promotion de projets de recherche dédiés.

• Au cœur de l'Unité de coordination en oncogériatrie (UCOG)

Le CCO Oncogériatrie est au cœur de l'UCOG de Midi-Pyrénées qui repose sur une collaboration étroite avec l'équipe du Pôle gériatrique du CHU de Toulouse et le réseau régional de cancérologie Onco-Occitanie. La coordination médicale est assurée par un binôme gériatre oncologue appuyé par une assistante rattachée au réseau régional de cancérologie. Une équipe mobile à orientation gériatrique (EMOG) a également été créée pour intervenir au sein des différents services de l'IUCT et du Groupement hospitalier de territoire. En 2019, une première réunion régionale a réuni les 2 UCOG d'Occitanie dans le but d'aboutir à une dynamique commune.

• Développement d'une application smartphone Chatbot pour améliorer le suivi des patients âgés

Le suivi téléphonique par des infirmiers formés permet de repérer les effets secondaires ou la mauvaise observance d'un traitement. En 2019, en réponse à un appel d'offre local, le CCO Oncogériatrie a mis en place une application mobile basée sur un robot « chatbot » conversationnel capable d'analyser les réponses des patients à des questions standardisées afin d'éviter des appels inutiles. Ce projet a fait l'objet d'un dépôt dans le cadre du dispositif d'expérimentation de nouvelles organisations en santé de l'Article 51.

• Création d'un MOOC dédié à l'oncogériatrie

Intitulé « Cancer chez les personnes âgées : mieux comprendre ses spécificités pour mieux prendre en soins », ce MOOC est un projet commun des 2 UCOG d'Occitanie et a bénéficié de la contribution d'un groupe de travail de 54 professionnels de santé au niveau régional et national. La première session ouvrira ses portes le 6 mars 2020. En parallèle, le CCO d'Onco-gériatrie est impliqué dans le DU d'Oncogériatrie qui a diplômé 14 étudiants sur l'année 2018-2019.

• Déploiement d'une information ciblée en Région

L'année 2019 a été marquée par deux campagnes de communication à destination des professionnels de santé et du grand public. Ainsi, une brochure d'information a été créée par l'UCOG Occitanie pour présenter le projet en Oncogériatrie à l'ensemble des médecins de la région. La UCOG a contribué à la diffusion d'une affiche d'information réalisée par la Société Francophone d'Oncogériatrie (SOFOG) et diffusée auprès des infirmiers libéraux, pharmaciens d'officine et médecins généralistes, grâce notamment à un financement de l'ARS Occitanie.

• Des projets de recherche spécifiques

Le CCO coordonne le PHRC-K Fraction qui a pour objet d'étudier la fragilité et la composition corporelle chez le sujet âgé traité par chimiothérapie pour cancer. Il a également développé, en collaboration avec le service de Méthodologie de l'IUCT-Onco-pole, un outil statistique adapté gratuit (package R) pour les essais cliniques chez les personnes âgées. L'arrivée prochaine du projet *INSPIRE* porté par le Pr B. Velas sur le Campus Santé du futur devrait permettre de renforcer les liens sur l'axe de recherche « vieillissement & cancer ».

Publications d'intérêt en 2019 :

- . Bréchemier, D. et al. **Use of comprehensive geriatric assessment (CGA) to define frailty in geriatric oncology: Searching for the best threshold. Cross-sectional study of 418 old patients with cancer evaluated in the geriatric frailty clinic (G.F.C.) of Toulouse (France).** J Geriatr Oncol (2019)
- . Piau, A., Crissey, R., Brechemier, D., Balardy, L. & Nourhashemi, F. **A smartphone Chatbot application to optimize monitoring of older patients with cancer.** Int J Med Inform 128, 18–23 (2019).
- . Steinmeyer, Z. et al. **Low lean mass and chemotherapy toxicity risk in the elderly: the Fraction study protocol.** BMC Cancer 19, 1153 (2019).

CCO IUCT-O THYROÏDE ET TUMEURS ENDOCRINES

Responsables : Pr Frédéric COURBON – Pr Rosine GUIMBAUD – Pr Delphine VEZZOSI

Activité	File active hors per os (évolution par rapport à 2018)
Globale	335 (- 3,18 %)
Chirurgie	41 (+ 41,38 %)
Chimiothérapie	6 (+ 20 %)
Radiothérapie	22 (+ 55,36 %)
Irathérapie	256 (+ 8,02 %)

22 médecins spécialistes
867 séjours (+ 13,19 % par rapport à 2018)
1 077 consultations (+ 0,56 % par rapport à 2018)
7 essais cliniques en cours dont 1 étude prospective

Orientations stratégiques : Le CCO, fruit d'une collaboration entre des services de différentes structures, a été créé en 2018.

• Une organisation locale spécifique

La pathologie thyroïdienne réunit les services d'endocrinologie, de chirurgie ORL et de chirurgie thoracique du CHU de Toulouse ainsi que les services de médecine nucléaire et de chirurgie ORL de l'IUCT-Oncopole.

Les tumeurs neuro-endocrines fédèrent des services de l'IUCT-Rangueil-Larrey (services du PHU-MAD¹: oncologie digestive, gastro-entérologie, chirurgie digestive, médecine interne, et services de radiologie, de pneumologie et d'endocrinologie) et le service de médecine nucléaire de l'IUCT-Oncopole.

Le service d'anatomo-pathologie de l'IUCT-Oncopole est associé au comité avec le Dr M. Danjoux expert référent pour les tumeurs neuro-endocrines (réseau national TEN-Path) et le Dr I. Rouquette expert référent pour la thyroïde.

Le Pr F. Savagner (Pôle Biologie, site Purpan) est associée à ce comité pour la biologie moléculaire pour les tumeurs endocrines et en tant que membre du réseau national TENGEN.

• Une expertise reconnue aux niveaux national et international

Au travers de ses membres, l'IUCT-Oncopole – dans le cadre de l'organisation IUCT notamment avec le site Rangueil-Larrey – fait partie du Groupe national d'étude des tumeurs endocrines (GTE) ainsi que des trois réseaux de référence INCa RENATEN (tumeurs neuro-endocrines), TUTHYREF (cancers thyroïdiens) et COMETE (cancers de la surrénale). Le CCO a participé activement à l'organisation de la réunion nationale dédiée de l'INCa prévue en janvier 2020. Par ailleurs, le Dr S. Zerdoud est membre du comité Thyroïde de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM).

• Un nouveau label européen en 2019

L'IUCT-Oncopole (ICR et CHU de Toulouse) et l'IUCT-Rangueil Larrey (CHU de Toulouse) ont été certifiés, en 2019, « Centre d'excellence européen sur les tumeurs neuroendocrines » par l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). La structure ainsi labellisée porte le nom de « Centre d'Excellence Universitaire des Tumeurs Neuroendocrines de Toulouse ». Cette certification, portée par le Pr R. Guimbaud et le Dr L. Dierickx, est une reconnaissance de l'expertise multidiscipli-

naire du centre en termes de recrutement, de diagnostic, d'amélioration de la prise en charge thérapeutique, d'implication dans la recherche clinique et d'information des médecins sur cette pathologie rare des tumeurs neuroendocrines. Seuls 4 centres sont labellisés en France (Paris, Lyon, Marseille et désormais Toulouse).

• Plusieurs RCP thématiques

Le CCO organise plusieurs RCP thématiques : 1 RCP Tumeurs neuro-endocrines (RCP de recours RENATEN) tous les 15 jours (Pr R. Guimbaud), 1 RCP de biologie moléculaire des tumeurs endocrines tous les 2 mois en collaboration avec l'Institut Fédératif de Biologie (Pr F. Savagner), et 3 RCP Thyroïde (Dr S. Zerdoud), soit 1 standard toutes les semaines et 2 spécifiques de recours (RCP TUTHYREF – coordinateur Dr D.Vezzosi nationale tous les 15 jours et une RCP régionale de recours des tumeurs métastatiques tous les mois).

• Des projets de recherche en cours

Plusieurs projets de recherche, notamment avec les équipes 12 (Dr M. Poirot & Dr S. Silvente-Poirot), et 14 (Pr E. Chatelut) du CRCT, sont en cours. L'année 2019 a été marquée en particulier par le démarrage d'une nouvelle collaboration entre le Dr S. Zerdoud et le Dr L. Ménard dans le cadre du projet que coordonne ce dernier et qui bénéficie du soutien de l'ITMO cancer : « Optimization of the individualized patient dosimetry in radioiodine therapy of thyroid diseases ».

Collaborations principales : Equipe 12 (Dr M. Poirot & Dr S. Silvente-Poirot), équipe 14 (Pr E. Chatelut)

Publications d'intérêt en 2019 :

- . Hindié et al. **Association of Radioactive Iodine Treatment of Hyperthyroidism with Cancer Mortality: an Unjustified Warning?** J Clin Endocrinol Metab. 2019
- . Vija Racaru et al. **Diagnostic and Therapeutic Uptake of Intrathyroid Metastasis of Midgut Neuroendocrine Tumor on 68Ga-DOTANOC PET/CT and 177Lu-DOTATATE Imaging.** Clin Nucl Med. 2019
- . Walter et al. **Everolimus after hepatic arterial embolisation therapy of metastases from gastrointestinal neuroendocrine tumours: The FFCD 1104-EVACEL-GTE phase II study.** Eur J Cancer. 2019

1. PHU-MAD = Pôle Hospitalo-Universitaire des Maladies de l'Appareil Digestif (localisé au CHU de Rangueil).

CCO IUCT-O UROLOGIE

Responsables : Pr Bernard MALAUDAUD, Dr Loïc MOUREY et Dr Pierre GRAFF-CAILLEAUD

Activité	File active hors <i>per os</i> (évolution par rapport à 2018)
Globale	945 (+ 6,42 %)
Chimiothérapie	312 (+ 1,3 %)
Radiothérapie	351 (+ 5,09 %)
Curiethérapie	82 (+ 28,13 %)

17 médecins spécialistes

4 427 consultations (+ 1,8 % par rapport à 2018)

38 essais ouverts dont 4 de phase I-II

Orientations stratégiques : Plusieurs orientations ont été définies pour le CCO Urologie : développer l'approche multidisciplinaire (innovation thérapeutique, recherche clinique), proposer et développer des traitements conservateurs (vessie, prostate), et fournir une expertise en populations spécifiques fortement représentées dans les cancers urologiques (adolescents à jeunes adultes, personnes âgées).

• Centre de référence labellisé INCa

L'IUCT-Oncopole est centre de référence régional labellisé INCa pour la curiethérapie prostatique. Cette technique est proposée comme alternative efficace à la chirurgie pour le traitement des cancers de la prostate. Elle est associée à la radiothérapie externe pour augmenter les chances de guérison des tumeurs plus avancées.

• Une expertise reconnue

L'équipe du CCO Urologie est pionnière au niveau international pour les techniques de dissection endoscopique monobloc de la vessie. Grâce à un partenariat avec la société Olympus, l'IUCT-Oncopole est doté des appareils les plus innovants – notamment des caméras endoscopiques haute définition – et organise régulièrement des formations dédiées qui accueillent des chirurgiens venus de toute l'Europe. Par ailleurs, le CCO fait partie des quelques équipes françaises pratiquant les traitements de sauvetage par cryothérapie de 3^e génération, ce qui attire des patients venus de toute la France.

• L'innovation au cœur de la prise en charge

Dans le but de définir les options optimales de prise en charge du cancer localisé de la prostate, la majorité des patients bénéficie de biopsies ciblées, guidées par IRM multiparamétrique (système KOELIS), par voie transrectale ou transpérinéale.

Par ailleurs, l'ensemble des patients est traité par modulation d'intensité (RapidArc ou Tomothérapie) avec repositionnement quotidien grâce à l'imagerie embarquée. Des fiduciaires intraprostatiques sont utilisés pour une précision optimale et, dans le cadre de la maladie oligométastatique, l'irradiation stéréotaxique est proposée pour les localisations intra- et extra-cérébrales (os, foie, poumon).

• Des collaborations avec des industriels pour poursuivre l'innovation

En plus du partenariat scientifique et technique avec la société Olympus, le CCO Urologie a signé un contrat-cadre avec l'en-

treprise grenobloise KOELIS pour la mise à disposition d'un système innovant de fusion d'image qui fait l'objet actuellement d'une thèse de médecine et d'une thèse de sciences.

En 2019, l'essai ANTICIPATES (promotion CEPHEID) a été lancé pour étudier l'intérêt du diagnostic par analyse biomoléculaire de 4 gènes pour le cancer de la vessie. L'objectif serait de remplacer, dans le futur l'endoscopie vésicale par une simple analyse d'urine.

Enfin, une collaboration avec l'entreprise allemande MAVIG a été amorcée pour étudier l'un de leurs nouveaux outils, le « VivaScope » qui permet de réaliser de la microscopie confocale *in vivo*. L'objectif à terme, si les résultats sont concluants, est d'intégrer cet outil dans le diagnostic courant de la prostate afin d'avoir un diagnostic rapide.

• Un projet lauréat du PHRC-K de l'INCa

Porté par le Dr J. Khalifa, BLAD-RAD01 est un essai de phase II évaluant la radiothérapie de clôture pour le carcinome urothélial de vessie métastatique en réponse partielle ou complète, et avec au plus 3 lésions métastatiques résiduelles après traitement systémique de 1^{re} ligne. Lauréat du PHRC-K 2018, il a été lancé officiellement en 2019.

Collaboration principale : Equipe 1 CRCT (Pr M. Ayyoub / J.-P. Delord) & Equipe « Sphingolipides et cancers » de l'Institut de pharmacologie et de biologie structurale du CNRS - IPBS (Dr O. Cullivier).

Publications d'intérêt en 2019 :

. Covin, B. et al. **Refining the risk-stratification of transrectal biopsy-detected prostate cancer by elastic fusion registration transperineal biopsies.** World J Urol 37, 269–275 (2019)

. Ploussard, G. et al. **Added value of concomitant systematic biopsies for grade group prediction based on radical prostatectomy final pathology in MRI-positive patients undergoing fusion targeted biopsies.** J. Urol. 101097JU00000000000000418 (2019)

SERVICE DE MÉDECINE INTERNE

Responsable : Pr Odile BEYNE-RAUZY

6 médecins spécialistes

4 597 séjours (+ 4,9 % par rapport à 2018) dont 82,3 % réalisés en ambulatoire

952 patients (+ 6,7 % par rapport à 2018)

2 222 consultations (+ 1,6 % par rapport à 2018)

2 086 séances de transfusions PSL (+ 23,3 % par rapport à 2018)

658 prises en charge de soins aigus non programmés (+ 42,4 % par rapport à 2018) soit 14,3 % de l'activité

14 essais cliniques ouverts dont 1 de phase I/I-II

Orientations stratégiques : Les missions du service de médecine interne sont de trois ordres : prise en charge de pathologies propres, développement d'activités transversales spécifiques et enfin les inclusions dans les essais dédiés aux syndromes myélodysplasiques, aux cytopénies auto-immunes et aux maladies de l'hémoglobine.

• Centre de compétence multi-référencé

Le service de médecine interne de l'IUCT-Oncopole est l'un des 4 centres de référence nationaux pour les cytopénies auto-immunes de l'adulte (CeReCAI) sous la responsabilité du Pr O. Beyne-Rauzy. Il est également Centre de compétence pour les syndromes drépanocytaires, les syndromes thalassémiques et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythroïdèse, ainsi que pour l'histiocytose. Un axe de transition enfant-adulte ainsi qu'un programme d'éducation thérapeutique (ETP) commun pour les pathologies partagées avec les filières pédiatriques correspondantes, ont été développés.

• Des activités au service des CCO

Le service de médecine interne possède quatre missions transversales :

- Référent anti-infectieux (Dr K. Delavigne),
- Gestion du dépôt de sang d'urgence (Dr P. Cougoul)
- Coordination de la RCP toxicité des immunothérapies (Dr T. Comont)
- Gestion des parcours complexes (D. Yerle)

• Deux axes de travail pour la mission anti-infections

L'année 2019 a été marquée par la création d'une nouvelle RCP IFI (Infections Fongiques Invasives) dans l'objectif de traiter les cas infectieux de type fongique en collaboration avec les équipes d'Hématologie et de Réanimation/Soins continus de l'IUCT-Oncopole ainsi que les services de Maladies infectieuses et de Microbiologie du CHU de Toulouse. Deux RCP IFI sont organisées tous les mois. Par ailleurs, un focus important a été réalisé en 2019 sur la vaccination des patients, des familles, et des personnels soignants. Aussi, des documents officiels ont été adressés aux médecins traitants avec des consignes adaptées concernant les vaccins, les patients ont été informés lors de leurs consultations à l'IUCT-Oncopole, et des réunions ont été organisées dans tous les services pour sensibiliser les soignants et leur proposer une vaccination au sein du service ou auprès de la Médecine du travail.

• Obtention du label « Hospitalité »

En octobre 2019, le service a obtenu, après audit par le service Qualité, sécurité et relations avec les usagers du CHU de Toulouse, le label « Hospitalité ». Ce dernier référentiel reconnaît les attentions portées à la qualité notamment de l'accueil et de l'information des patients, de la propreté et du confort de l'environnement, ainsi que des prestations de culture, détente et mieux-être qui sont proposées par le service

• Une expertise confirmée pour les myélodysplasies

Une journée régionale dédiée aux patients atteints de syndromes myélodysplasiques a été organisée à l'IUCT-Oncopole dans le cadre de la manifestation nationale pour échanger autour de la compréhension de la maladie, des traitements et de leurs tolérances, ainsi que des dernières avancées de la recherche. Les retours des 70 participants (patients et famille) sont très positifs. En 2019, l'IUCT-Oncopole a été sélectionné comme centre recruteur de deux études internationales visant à évaluer l'intérêt thérapeutique de l'association d'azacitidine avec la molécule APR 246 (essai de phase III ouvert) ou un inhibiteur de TIM3 (CMBG453 - essai de phase III en double aveugle) ; pour chacune d'entre elles seuls 2 ou 3 centres ont été ouverts en France.

Collaboration principale : Equipe 18 (Dr J.-E. Sarry) du CRCT développement d'une thématique de recherche sur l'influence du statut immuno-métabolique sur l'évolution des syndromes myélodysplasiques et la réponse aux traitements (Dr T. Comont).

Publications d'intérêt en 2019 :

. Vayssie, C. et al. **Small Private Online Course in Teaching Oncology-Feedback After 1 Year: What Lessons?** J Cancer Educ (2019).

. de Swart, L. et al. **Impact of red blood cell transfusion dose density on progression-free survival in lower-risk myelodysplastic syndromes patients.** Haematologica (2019)

. Sébert, M. et al. **A phase II study of guadecitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and low blast count acute myeloid leukemia after azacitidine failure.** Haematologica (2019)

CCO ONCO-DIGESTIF

Responsable : Pr Rosine GUIMBAUD

Activité	File active hors <i>per os</i> (évolution par rapport à 2018)
Globale	2 596 patients (- 1,29 %)
Chirurgie	647 patients (- 3,86 %)
Chimiothérapie	652 patients (+ 6,71 %)
Radiothérapie	233 patients (+ 0,87 %)
Curiethérapie	5 patients (+ 150 %)

14 médecins spécialistes
13 633 séjours (+ 8,48 % par rapport à 2018)
21 essais cliniques en cours dont 4 de phase I-II
* Collaborations avec les équipes 2 (Dr M.-J. Pillaire) et 10 (Dr P. Corde-lier) du CRCT

Orientations stratégiques : L'activité du CCO s'adresse à l'ensemble des cancers digestifs (tube et foie/pancréas) et des étapes du dépistage-diagnostic-traitement. Elle comporte des axes de recours spécifiques : dépistage des formes génétiques des cancers colorectaux/gastriques et pancréatiques, diagnostic précoce du cancer du pancréas/colorectal et du foie, chirurgie œsogastrique, pancréatique, hépatobiliaire (transplantation incluse), rectale et péritonéale, radio-logie interventionnelle, traitements cytotoxiques systémiques ou intra-artériels, et radiothérapie. Les activités de recherche sont centrées sur les marqueurs moléculaires et l'instabilité génétique des cancers colorectaux, et la recherche de thérapies innovantes des cancers du pancréas *.

- 1 RCP moléculaire réunit depuis 2018 le service d'oncologie digestive, la plateforme moléculaire et le département des essais de phase I. De plus 2 RCP d'oncologie digestive et 1 RCP dédiée au CHC ont lieu chaque semaine.
- Des essais cliniques de phase 2 et 3 sont menés en continu et participent à l'élaboration de nouveaux standards thérapeutiques.
- Parmi les projets lancés en 2019, la « Cohorte nationale Pol-E » soutenue par la FFCD et un financement national « COMAD », réunit 25 plateformes de biologie moléculaire nationales et des investigateurs-cliniciens de chaque site ; elle permettra de recenser et caractériser les tumeurs (digestives ou extra-digestives) avec mutation du gène Pol-E et de collecter les échantillons sur site.
- Dans cette thématique, en fondamental l'analyse fonctionnelle d'une mutation Pol-E d'intérêt clinique spécifique

fait l'objet d'un projet (« ONCOPOL-E » - financement translationnel @IUCT-Oncopole).

- Pour les cancers du pancréas, la base clinico-biologique BACAP, plus grande base nationale sur les cancers du pancréas, reste active avec de multiples travaux soumis au comité scientifique. L'essai de promotion interne THER-GAP2 évaluant une thérapie génique a été actif et ouvert aux inclusions.

Publication d'intérêt 2019 :

. de la Fouchardière C. et al. **Characteristics of BRAFV600E Mutant, Deficient Mismatch Repair/Proficient Mismatch Repair, Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter Series of 287 Patients.** *Oncologist*. 2019 Dec;24(12):e1331-e1340.

. Van den Boorn HG et al. **A Registry-Based Prediction Model for Overall Survival in Patients with Metastatic Oesophageal or Gastric Cancer.** *Cancers (Basel)*. 2019 Feb 5;11(2):187.

CCO ONCOTHORACIQUE

Responsable : Pr Julien MAZIÈRES

Activité	File active hors <i>per os</i> (évolution par rapport à 2018)
Globale	1 781 patients (- 0,17 %)
Chirurgie	269 patients (- 7,24 %)
Chimiothérapie	667 patients (+ 6,55 %)
Radiothérapie	323 patients (- 0,62 %)
Curiethérapie	2 patients (- 100 %)

11 médecins spécialistes dont 1 poste partagé
12 814 séjours (+ 3,94 % par rapport à 2018)
450 nouveaux cancers du poumon (180 stades précoces et 270 stades avancés), 15 mésothéliomes et 15 thymomes
30 essais cliniques ouverts aux inclusions (268 patients inclus)
Collaborations avec les équipes 1 (Pr M. Ayyoub / J.-P. Delord), 3 (Pr G. Favre), 20 (Dr S. Valitutti), 21 (Dr V. Pancaldi) du CRCT

Orientations stratégiques : L'activité du CCO est organisée autour de plusieurs axes : le dépistage, le diagnostic précoce, la chirurgie thoracique, la radiothérapie, les thérapies ciblées et les immunothérapies. Ses activités de recherche sont concentrées sur des activités de recherche fondamentale comme la compréhension des résistances aux traitements, mais également des projets de recherche translationnelle autour de 4 axes : analyse de biomarqueurs, biopsies liquides, résistances aux anti-EGFR et gestion des toxicités.

- Des essais cliniques de phase 2 et 3 ont été menés dans les cancers bronchiques et les mésothéliomes et ont permis de participer à l'élaboration de nouveaux standards thérapeutiques pour ces pathologies.
- Parmi les projets lancés en 2019 par le CCO, se trouve le projet « *LUNG-RESIST - Comprendre et surmonter la résistance adaptative aux inhibiteurs de la tyrosine-kinase EGFR dans le cancer du poumon* » qui a été lauréat d'un financement PRTK-2018 et d'un financement translationnel @IUCT-Oncopole pour chacune de ses deux composantes.
- Le projet dédié à l'immunothérapie « *IMMUNO-PREDICT* » a permis d'identifier des biomarqueurs de réponse aux inhibiteurs de Checkpoint. L'expression de PDL1 sur des cellules tumorales circulantes a pu être mise en évidence. De plus, une collaboration avec la société INIVATA, leader de la biopsie liquide, a donné lieu à une publication en 2019 démontrant la possibilité d'identifier les répondeurs et non-répondeurs à l'immunothérapie sur l'analyse de quelques gènes clés sur une biopsie liquide.
- Un autre projet, intitulé « *LUNG PREDICT* » a également été initié dans le cadre de l'« Alliance Oncopole » signée avec les

Laboratoires Pierre Fabre en décembre 2019. Son objectif est de réaliser une caractérisation moléculaire profonde des patients atteints de cancer du poumon au moment du diagnostic, afin de leur proposer des approches thérapeutiques personnalisées. La phase pilote réalisée en 2019 a consisté à développer des protocoles logistiques, expérimentaux et bioinformatiques, permettant d'évaluer la faisabilité du projet complet.

Publications d'intérêt 2019 :

- Guibert, N. et al. **Targeted sequencing of plasma cell-free DNA to predict response to PD1 inhibitors in advanced non-small cell lung cancer.** *Lung Cancer* 137, 1–6 (2019).
- Mazieres, J. et al. **Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer.** *J. Clin. Oncol.* JCO1901348 (2019)
- Mazieres, J. et al. **Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNO-TARGET registry.** *Ann. Oncol.* (2019) doi:10.1093/annonc/mdz167.
- Scherpereel, A. et al. **Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial.** *Lancet Oncol.* 20, 239–253 (2019).

CCO ONCOPÉDIATRIE

Responsables : Pr Anne LAPRIE et Dr Marie-Pierre CASTEX

Activité	File active hors per os (évolution par rapport à 2018)
Globale	450 patients (- 1,53 %)
Chirurgie	109 patients (- 6,03 %)
Chimiothérapie	186 patients (+ 7,51 %)
Radiothérapie	42 patients (+ 20 %)

15 médecins spécialistes
3 855 séjours (+ 12,16 % par rapport à 2018)
100 essais cliniques actifs en 2019 dont 37 en phases précoces
Collaborations avec l'équipe 16 du CRCT (responsable : Pr E. Delabesse) et l'équipe DEVIN (responsable : Dr P. Péran) de l'UMR Inserm 1214

Orientations stratégiques : Le CCO Oncopédiatrie a été créé en 2018 et correspond à la concrétisation d'une prise en charge partagée de longue date entre le CHU (équipe d'hémo-immuno-oncologie pédiatrique, équipes de chirurgie viscérale, orthopédique et neurochirurgie et équipes de radiologie interventionnelle pédiatrique et neuroradiologie, d'anatomopathologie et laboratoire de biologie des hémopathies) et l'Institut Claudius Regaud (équipes de radiothérapie et de médecine nucléaire).

- Les membres du CCO font partie de la société française des cancers de l'enfant (SFCE) ; le Pr A. Laprie et le Dr M. Pasquet sont notamment membres du conseil scientifique de la SFCE.
- En 2019, les membres du CCO participaient à l'animation d'une RCP au sein de l'inter-région ISOCELE (Toulouse, Bordeaux, Limoges), avec une répartition des filières de soins pour la neurochirurgie, la chirurgie des tumeurs osseuses, la radiothérapie et l'auto- et l'allogreffe de moelle. En 2020, la nouvelle répartition des inter-régions voulue par la SFCE rassemblera l'Occitanie et la Nouvelle-Aquitaine.
- L'axe cancer pédiatrique permet de mener et développer de nombreux projets de recherche clinique régionaux, nationaux et Européens (100 protocoles actifs en 2019). 2 PHRC-K multicentriques (BEACON et CURALASE) ont une promotion locale. Côté recherche fondamentale et translationnelle, deux axes principaux sont développés dans le cadre des Programmes d'actions intégrées de recherche (PAIR) :
 - « Tumeurs cérébrales, balistique et cognition » : Le Pr A. Laprie coordonne le WP dédié à la radiothérapie du programme «

MrROBOT » (*Multi-Regional Research On Brain – Optimized Therapy*) et coordonne l'étude prospective IMPALA sur l'impact de la radiothérapie sur la mémoire dont les inclusions ont commencé en février 2020. Elle coordonne également depuis 4 ans l'étude multicentrique nationale sur les épédy-momes de l'enfant PEPPI.

- « Leucémies » : avec la participation au projet PAIR « Connect AML » portée par le Dr M. Pasquet dont l'objectif est de mieux comprendre la leucémogénèse précoce des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM).

Publications d'intérêt 2019 :

- Janssens, G. O. et al. **Recommendations for the organisation of care in paediatric radiation oncology across Europe: a SIOPE-ESTRO-PROS-CCI-Europe collaborative project in the framework of the JARC.** *Eur. J. Cancer* 114, 47–54 (2019).
- Noirit-Esclasan, E. et al. **Photobiomodulation with a combination of two wavelengths in the treatment of oral mucositis in children: The PEDIALASE feasibility study.** *Arch Pediatr* 26, 268–274 (2019)
- Tensaouti, F. et al. **Feasibility of Dose Escalation in Patients With Intracranial Pediatric Ependymoma.** *Front Oncol* 9, 531 (2019).

L'activité médico-technique

Douze structures assurent un soutien indispensable aux activités de soin et de recherche des comités de coordination d'organes. Dotés de technologies de pointe, ces unités, plateaux et départements s'investissent également dans des projets de recherche propres.

Imagerie médicale

Chef de département : Pr Frédéric Courbon

Chef adjoint : Pr Nicolas Sans

37 933 actes (- 0,21 % par rapport à 2018) dont 12 060 actes de médecine nucléaire, 9 049 scanners, 4 372 IRM, 5 777 radios, 2 515 échographies

. Le département d'imagerie médicale comprend un service de radiologie, un service de médecine nucléaire constitué également d'une unité de radiopharmacie et d'un secteur d'hospitalisation de radiothérapie interne vectorisée, et un service de radio-sénologie. Dans le cadre de la démarche qualité HAS (coordonnée par B. Lucas et V. Bouyssou), un travail collaboratif a été lancé pour améliorer les process entre les trois services, mais également avec les services de physique médicale, d'hospitalisation et de radioprotection, avec notamment l'organisation de réunions pluridisciplinaires périodiques (« causeries ») qui ont permis de renforcer la cohésion et d'améliorer la communication. Un travail a été amorcé avec le soutien de l'ARS Occitanie, pour renforcer les collaborations avec le secteur libéral avec la mise en place d'un serveur d'identité commun.

. Le centre TEP du département d'imagerie médicale est labellisé tous les ans avec succès par la *European Association of Nuclear Medicine* (EANM), label EARL soit « Centre d'excellence européenne », depuis 2015. Cette accréditation reconnaît le haut niveau de qualité de la prise en charge et de la réalisation des examens. Elle facilite la participation aux protocoles de recherche européens comme ceux promus ou soutenus par l'OERTC.

. Le département d'imagerie médicale a participé à la démarche de labellisation ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) portée par le Pr R. Guimbaud et le Dr L. Dierickx. L'IUCT-Oncopole et de l'IUCT-Rangueil Larrey ont ainsi été certifiés, après audit, « Centre d'excellence européen sur les tumeurs neuroendocrines ». La structure ainsi labellisée porte désormais

le nom de « Centre d'Excellence Universitaire des Tumeurs Neuroendocrines de Toulouse ».

. L'année 2019 a été marquée par l'acquisition d'un module stéréotaxique en sénologie (tomosynthèse ou mammographie 3D), ainsi que de logiciels métiers. De plus, l'usage en routine de la 2^e TEP acquise fin 2018, a permis de réduire les délais d'attente des patients. Enfin, le département devrait remplacer son scanner par un appareil doté d'une nouvelle technologie en 2020, en vue de poursuivre le développement de la radiologie interventionnelle.

. L'accessibilité aux nouveaux traceurs a été élargie et une nouvelle consultation de spécialiste en angiologie et médecine vasculaire (échographie) a été mise en place dans le but d'améliorer la prise en charge des patients.

. Par ailleurs, le département d'imagerie médicale s'intéresse aux perspectives qu'offre l'Intelligence Artificielle avec notamment un travail lancé en 2019 par le Dr S. Kanoun dans le but « d'entraîner » une IA pour la reconnaissance de tumeurs à partir d'images de TEP. D'autres projets sont menés avec le Laboratoire d'anatomopathologie (projet de Machine learning sur les images microscopiques et de PET-Scan, en collaboration avec le Pr C. Laurent) ou le Département de physique médicale (projet de contourage automatique des structures pour la radiothérapie en collaboration avec le Dr S. Ken et le Dr L. Simon).

Publications d'intérêt en 2019 :

. Voglimacci, M. et al. **Chemoradiotherapy for locally advanced cervix cancer without aortic lymph node involvement: can we consider metabolic parameters of pretherapeutic FDG-PET/CT for treatment tailoring?** Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging (2019)

. Puszkil A, et al. **Evaluation of the Interaction of Amino Acid Infusion on 177Lu-Dotatate Pharmacokinetics in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors.** Clin Pharmacokinet. (2019)

. Ploussard G, et al. **Value of Concomitant Systematic and Fusion Targeted Biopsies for Grade Group Prediction Based on Radical Prostatectomy Final Pathology on Positive Magnetic Resonance Imaging.** W. J. Urol. (2019)

. Leenhardt L, et al. **Recombinant Thyrotropin vs Levothyroxine Withdrawal in 131I Therapy of N1 Thyroid Cancer: A Large Matched Cohort Study (ThyrNod).** Clin Endocrinol Metab. (2019)

Unité d'hospitalisation de médecine nucléaire et curiethérapie

Chef de l'unité : Pr Isabelle Berry

1 010 séjours hors séances (- 8,8 % par rapport à 2018)

dont 225 séjours en curiethérapie (+ 15,4 %) et 589 en RIV (+ 7,3 %)

. Il s'agit de la plus grande unité de radiothérapie interne vectorisée de France, avec 18 chambres individuelles avec vidéo-surveillance et dosimétrie d'ambiance : 13 sont dédiées à l'irathérapie (dont 3 en HDJ) et 5 à la curiethérapie.

. Grâce à l'utilisation de radio-isotopes plus facilement gérables que l'iode 131, l'activité tend vers une hospitalisation de plus en plus courte, toujours bien respectueuse des contraintes de radioprotection. La qualité des installations (et notamment une capacité importante de mise en décontamination des liquides et solides), ainsi qu'un savoir-faire reconnu et une attention permanente portée au confort du patient assurent une prise en charge de qualité.

. En 2019, l'activité de l'hospitalisation de semaine est restée stable par rapport à 2018 car elle a absorbé la baisse des indications des micro-traitements de la thyroïde. En revanche, l'hospitalisation de jour a beaucoup chuté en raison de la diminution du nombre de ces contrôles et du fait que ceux-ci sont désormais plus espacés dans le temps. Par ailleurs, la baisse du remboursement du traitement des métastases osseuses du cancer de la prostate est incriminée, mais l'arrivée prochaine de nouvelles molécules devraient permettre de faire évoluer ces chiffres à la hausse en 2020.

. L'activité de curiethérapie est une activité de recours régional majoritairement gynécologique, bien que la curiethérapie haut débit de prostate soit développée à l'IUCT-Oncopole depuis 2016. L'activité principale de l'unité est centrée sur le traitement

du cancer de la thyroïde (64 % de l'activité) en collaboration avec le Pr. F. Courbon et le Dr S. Zerdoud. Cependant, l'activité de l'hospitalisation se diversifie avec les traitements des métastases osseuses des cancers de la prostate et, plus récemment, des tumeurs neuroendocrines. En effet, après des premiers essais cliniques menés en 2017, la prise en charge des tumeurs neuroendocrines est désormais réalisée en routine sur le site de l'IUCT-Oncopole sous l'impulsion du Dr L. Dierickx (83 séjours en 2019, soit +15,3 % par rapport à 2018).

. Porté par le Dr L. Vija Racaru, le projet GENBIOLuNET a été lancé en 2019 grâce à un financement obtenu auprès du GIRCI-SOHO. Ce projet consiste en la mesure de la variabilité de biomarqueurs moléculaires pouvant caractériser les thérapies radio-nucléotidiques (Lu-177 DOTATATE) des patients avec des tumeurs neuroendocrines de l'intestin moyen grêles métastatiques.

Blocs opératoires

Chef du département : Pr Sébastien Vergez

Chef adjoint : Dr Alejandra Martinez

7 salles d'intervention dont 1 dédiée à la R&D

5 299 patients (+ 1,81 % par rapport à 2018)

7 548 interventions (- 1,99 % par rapport à 2018) dont 2 511 poses ou ablations de PAC ou VVC (- 5,06 % par rapport à 2018)

. Le département comprend 1 bloc de 7 salles d'intervention, deux unités d'hospitalisation conventionnelle (50 lits) et une unité de chirurgie ambulatoire (15 places). Le développement de cette dernière fait partie des objectifs du département, avec le perfectionnement de techniques chirurgicales et d'équipements.

. Grâce à un partenariat avec Olympus, l'une des salles du bloc opératoire est équipée de la 3D. L'assistance robotisée, la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP), la



reconstruction osseuse assistée par l'impression 3D, la radiothérapie peropératoire (pour le cancer du sein), ainsi que la cryothérapie focale (pour le cancer de la prostate) sont d'autres techniques innovantes développées à l'IUCT-Oncopole.

. Le Palmarès *Le Point* 2019 positionne l'IUCT-Oncopole à la 3^e place pour la chirurgie des cancers ORL (5^e en 2018) et 5^e place pour la chirurgie des cancers du sein (3^e en 2018). La chirurgie des cancers gynécologiques reste quant à elle, comme en 2018, à la 6^e place.

. En 2019, le département a mis en place un parcours de réhabilitation améliorée après chirurgie (RAAC) pour les cancers gynécologiques. Sur une durée plus courte d'hospitalisation, le dispositif privilégie un rétablissement rapide pour que la patiente soit plus autonome à son retour à domicile. Il s'inscrit dans les recommandations nationales et internationales (GRACE, ERAS...) et inclut un e-suivi via le web pour sécuriser la prise en charge pré et post-opératoire. 14 patientes ont pu en bénéficier.

Unité d'anesthésiologie

Responsable : Dr Sébastien Pierre

4 566 consultations et 3 934 patients (respectivement - 0,48% et + 0,92% par rapport à 2018)

4 975 anesthésies tous types sauf local (+ 2,19 % par rapport à 2018)

. Cette unité assure les activités et missions dévolues à l'anesthésiologie auprès des départements de l'Institut avec la particularité d'assurer la prise en charge médicale du département de chirurgie. Elle collabore également avec la cellule Qualité sur la communication entre acteurs.

. L'unité est leader dans le développement des techniques d'analgésie locorégionale en complément de l'anesthésie générale pour améliorer la prise en charge de la douleur notamment en chirurgie mammaire et dans les stratégies d'épargne morphinique. L'unité d'anesthésiologie accueille régulièrement des médecins étrangers venant se former à ces techniques innovantes.

. En novembre 2019, en collaboration avec le service d'anesthésie-réanimation de la clinique du Sport Médipole, a été organisée la première « Réunion Régionale des Pôles Anesthésie ». Avec pour premier thème la réhabilitation périopératoire, elle a accueilli une cinquantaine de médecins et infirmiers anesthésistes de toute la Région Occitanie.

. Le Dr P. Izard et le Dr R. Fuzier font partie de l'association GIFH « Groupe d'intérêt en facteurs humains dans le domaine de la santé » qui est un groupe multidisciplinaire composé de soignants (paramédicaux et médico-chirurgicaux), d'experts en gestion des risques et de professionnels issus d'autres secteurs d'activité à risque (contrôleurs aériens, pilotes...), avec l'objectif d'améliorer la qualité et la sécurité des soins. En 2019, deux initiatives innovantes ont été lancées et abordent la gestion des risques selon les points de vue hospitaliers et de l'aviation civile. La première, une formation destinée aux personnels d'anesthésie intitulée « Sécurisation des activités humaines en santé, un cours de pilotage! », aborde la question des risques liés aux facteurs humains au travers de l'expérience aéronautique. Deux sessions ont permis d'aborder d'abord les tâches routinières, puis les situations d'urgence. L'autre initiative, intitulée « La minute du Dr Captain », est une série de courtes



vidéos diffusées sur nos sites et les réseaux sociaux permettant d'aborder divers risques liés à l'oubli de tâches et les propositions de solutions issues de l'aéronautique. Ces deux initiatives ont été présentées lors de la demi-journée « L'humain au cœur de la gestion des risques » organisée par Unicancer en octobre 2019. Des formations sur simulateur d'Airbus A320 pour le personnel médical sur des techniques de Crew Resource Management (CRM) permettant d'optimiser le travail en équipe sont prévues pour le début 2020.

. Par ailleurs, le Dr S. Leclerc et le Dr A. Martinez sont toutes deux membres du groupe Unicancer « Réhabilitation Accélérée Après Cancer (RAAC) ». En 2019, elles ont notamment travaillé à la préparation de la prochaine réunion nationale du groupe qui se tiendra en 2020 à l'IUCT-Oncopole.

. Enfin, depuis 2017, le Dr R. Fuzier contribue à l'élaboration des recommandations européennes concernant les accès vasculaires et les anesthésies locorégionales (ALR) réalisées sous échographie. Elles seront publiées en 2020 dans l'*European Journal of Cancer*.

. Côté recherche, l'année 2019 a vu se finaliser l'étude observationnelle intitulée DCPO sein mineur, dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt du bloc thoracique préopératoire (injection d'anesthésique local autour du muscle serratus sous guidage échographique) dans la prévalence de la douleur chronique 3 mois après une chirurgie conservatrice du cancer du sein. 250 patients ont ainsi été incluses dans cette étude dont les résultats seront publiés en 2020.

Publication d'intérêt 2019 :

. Fuzier, R., Izard, P., Daboussi, A., Pouymayou, J. & Pierre, S. **A case report of sustained resolution of cancer pain by continuous perineural infusion of local anaesthetic.** *Eur J Pain* 23, 31–34 (2019).

Service de réanimation et soins continus

Responsable : Dr Jean Ruiz

12 lits dédiés

476 patients (+ 0,6 % par rapport à 2018) et 624 admissions dont 424 en provenance de l'IUCT-Oncopole (45,4 % de la chirurgie / 16 % de l'hématologie et de la médecine interne / 9,7 % de l'oncologie médicale)

DMS : 5,57 jours

. Grâce à sa démarche « Mieux vivre en réanimation » lancée en 2014, le service a mis en place différentes actions d'amélioration comme des réunions éthiques pluridisciplinaires ou un accès 24h/24 pour les familles. Un travail sur la communication avec les patients et familles, ainsi qu'entre soignants a également été entrepris et a porté ses fruits.

. Plusieurs projets de recherche sont en cours, notamment en collaboration avec le Groupe de recherche en réanimation respiratoire en onco-hématologie (GRRR-OH). En particulier, ont été lancés cette année deux projets sur la pneumocystose (un avec l'Hôpital Saint-Louis et l'autre avec le laboratoire de Parasitologie et mycologie Pôle biologie Institut Fédératif de Biologie de Toulouse) ainsi qu'un projet sur la drépanocytose (en collaboration avec les Hôpitaux Universitaires Henri Mondor).

. Le service de réanimation et soins continus porte l'étude LATOLD, qui est un travail prospectif, observationnel et multicentrique qui a vocation à étudier les facteurs menant à la décision de limitation ou d'arrêt des traitements chez la personne âgée de 70 ans et plus, hospitalisée en réanimation. Huit centres français participent à cette étude et ont inclus 900 patients.

Publication d'intérêt 2019 :

. Angeles, M.A., Quenet, F., Vieille, P., Gladieff, L., Ruiz, J., Picard, M., Migliorelli, F., Chaltiel, L., Martínez-Gómez, C., Martínez, A., Ferron, G., 2019. **Predictive risk factors of acute kidney injury after cytoreductive surgery and cisplatin-based hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy for ovarian peritoneal carcinomatosis.** Int. J. Gynecol. Cancer. (2019)

Radiothérapie

Chef de département: Pr Elizabeth Moyal

Chef adjoint : Dr P. Graff-Cailleaud

58 107 séances de radiothérapies (- 0,05% par rapport à 2018) dont 79,8 % en RCMI

50 séances d'irradiation corporelle totale (+ 38,89 % par rapport à 2018)

. Le département s'adapte en permanence aux innovations et évolutions de prises en charges. Ainsi, en 2017, le département de radiothérapie a été le 1^{er} centre français à se doter de la tomothérapie adaptative. En 2018, il a accueilli son huitième bunker de haut débit. Par ailleurs, depuis 2017, des séances de radiothérapies sous hypnose sont proposées afin de réduire l'anxiété liée au traitement. L'année 2019 a quant à elle été marquée par l'introduction des protocoles d'hypofractionnement modéré pour la prise en charge du cancer de la prostate. Le département a été impliqué dès le départ dans la création du réseau national de structuration de la recherche préclinique en radiothérapie RADIOTRANSNET, qui a été lancé et labellisé par l'INCa en 2018 (le Pr E. Moyal était membre du comité de pilotage). L'ambition de ce réseau est de favoriser les interactions scientifiques et cliniques à l'interface de la radiothérapie et de la radiobiologie dans son positionnement préclinique afin de dégager des priorités de recherche stratégiques dédiées à l'innovation en radiothérapie.

. Le département est donc très impliqué dans la recherche clinique, mais également dans la recherche amont en recherche de transfert en radiobiologie (liens étroits avec l'équipe I1 du CRCT), mais également en imagerie métabolique et fonctionnelle dédiée à la radiothérapie. Il accompagne ainsi plusieurs projets coordonnés par des CCO et dirige plusieurs essais et

projets de recherche.

. Aussi, plusieurs projets d'association de la radiothérapie à l'immunothérapie ont été lancés en 2019 :

- l'essai de phase II ARION (porté par le Dr A. Modesto en collaboration avec le CCO Oncodigestif et 11 autres centres nationaux) pour évaluer l'association radiothérapie/chimiothérapie à une immunothérapie (Durvalumab) pour le cancer de l'œsophage non résectable. Cette étude porte le label PRODIGE (Partenariat de Recherche en Oncologie DIGestive entre Unicancer et la FFCD).

- l'essai clinique CITHARE (coordonné par le Dr A. Modesto en collaboration avec le CCO ORL) qui est la première étude prospective randomisée entièrement dédiée aux patients atteints d'un cancer de l'oropharynx d'origine virale. Les inclusions ont débuté et se poursuivront jusqu'à fin 2020.

- l'étude SI2GMA financée par le programme SIGN'it et l'ARC (portée par le Pr E. Moyal) pour étudier les facteurs prédictifs de la réponse à l'association radiothérapie-immunothérapie des récidives pour le glioblastome.

- l'essai SILK (coordonné par le Pr E. Moyal) pour évaluer l'efficacité de l'association de la radiothérapie à une immunothérapie chez les patients atteints de cancers du poumon avec des métastases cérébrales.

. Par ailleurs, en 2019, le projet BLAD-RAD01 porté par le Dr J. Khalifa, a été lancé (financement PHRC 2018). Il s'agit d'une étude visant à évaluer la radiothérapie de clôture chez les patients porteurs d'un carcinome urothélial de vessie métastatique. Les premiers patients seront inclus dès 2020.

. De plus l'essai Booster Melanoma, corédigé par le Dr C. Shira et le Dr C. Gomez Roca, poursuit l'inclusion de patients. Il a pour ambition d'étudier l'effet abscopal immuno-induit de la radiothérapie stéréotaxique chez des patients atteints de mélanome. Les résultats sont attendus pour 2024.

. Enfin, un projet intitulé COBRA a été lancé en 2019 en associant les départements de physique médicale, de radiothérapie et la société VARIAN pour développer un nouvel équipement optimisant le traitement tout en préservant les organes à risque, en particulier dans le cas de tumeurs neurologiques.

Publications d'intérêt 2019 :

. Covin, B. et al. **Refining the risk-stratification of transrectal biopsy-detected prostate cancer by elastic fusion registration transperineal biopsies.** World J Urol 37, 269-275 (2019).

. Deshors, P. et al. **Ionizing radiation induces endothelial transdifferentiation of glioblastoma stem-like cells through the Tie2 signaling pathway.** Cell Death Dis 10, 816 (2019).

. Laprie, A. et al. **Dose-painting multicenter phase III trial in newly diagnosed glioblastoma: the SPECTRO-GLIO trial comparing arm A standard radiochemotherapy to arm B radiochemotherapy with simultaneous integrated boost guided by MR spectroscopic imaging.** BMC Cancer 19, 167 (2019).

Pharmacie

Responsable : Dr Jean-Marie Canonge

Responsable adjoint : Dr Florent Puisset

La plus grande PUI de France s'agissant de l'UPCO, en nombre de préparations.

117 000 préparations de chimiothérapies standards et 13 000 préparations pour des essais cliniques soit un total de 130 000 préparations destinées à l'IUCT-O, aux services d'oncologie du CHU de Toulouse Purpan et Rangueil-Larrey, à l'hôpital Joseph Ducuing et à l'HAD Santé Relais Domicile.

48 000 prescriptions de chimiothérapies anticancéreuses

148 consultations pharmaceutiques et 563 conciliations médicamenteuses concernant les anticancéreux oraux

. L'activité poursuit son augmentation globale en 2019 ; une augmentation de 7 % sur les préparations de chimiothérapies IV et de 13 % sur les dispensations de formes orales. L'activité continue de croître dans le cadre des essais cliniques avec une progression de 13 % sur 2019.

. La PUI de l'Oncopole a développé la sécurisation de son circuit de préparation avec la mise en place du contrôle vidéo des chimiothérapies standards et en essais cliniques. Ce système novateur de contrôle appelé *Drug Cam* permet après analyse par traitement d'images des étapes critiques, un contrôle pendant le processus de préparation. Pour l'UP-CO, 50 % de la production est contrôlée par *Drug Cam*; pour les essais cliniques 100 % des préparations sont contrôlées.

. L'année 2019 a également été marquée par l'obtention, en octobre, d'un agrément relatif aux médicaments de thérapie innovante dits *Cart T-cells* (Pharmacie et service d'Hématologie de l'IUCT-Oncopole) par l'ARS Occitanie. Huit premiers patients ont pu être traités en 2019.

. La consultation et la conciliation pharmaceutique de sortie mises en place en 2015 à l'initiation des traitements oraux se sont développées avec du temps pharmaceutique dédié en 2018. Cette organisation permet d'assurer le lien ville-hôpital afin de limiter les risques liés aux interactions médicamenteuses. Malgré des ressources limitées, la montée en charge a été possible en 2019. Une prise en charge plus importante s'avère difficile à organiser malgré une explosion de ces thérapeutiques orales.

. La PUI continue de développer l'évaluation des médicaments en pratique courante ; l'implémentation des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour envisager l'optimisation individuelle des dosages, en particulier chez les patients à risque reste aussi une action prioritaire des pharmaciens (transfert d'outils d'individualisation développés dans le cadre de recherches).

. Par ailleurs, l'IUCT-Oncopole, au travers du CHU de Toulouse, a été sélectionné en octobre 2019 pour participer à l'expérimentation de l'Article 51 « Molécules onéreuses » (60 % des données seront fournies par la pharmacie de l'IUCT-Oncopole). L'expérimentation sera lancée en 2020 sur une période de 3 ans.

. Enfin, dans le cadre d'une coopération hospitalo-universitaire amorcée avec le CHU en 2015, la pharmacie de l'IUCT-Oncopole a accompagné le Centre national de cancérologie du Vietnam (CNCV) dans la transposition à Hanoi du modèle toulousain d'unité centralisée de préparation des chimiothérapies, avec la première unité centralisée vietnamienne mise en place en 2019. La pharmacie a par ailleurs été invitée à intervenir dans le cadre du congrès annuel 2019 des centres de cancérologie du Vietnam qui s'est tenu du 27 au 29 novembre 2019.

Publications d'intérêt 2019 :

. Paludetto MN, Puisset F, Chatelut E, Arellano C. **Identifying the reactive metabolites of tyrosine kinase inhibitors in a comprehensive approach: Implications for drug-drug interactions and hepatotoxicity.** Med Res Rev. 2019 Nov;39(6):2105-2152

. Puisset F, Bigay-Game L, Paludetto MN, Martel A, Perriat S, Rabeau A, Canonge JM, Mazieres J. **Safety of oral hydration after cisplatin infusion in an outpatient lung cancer unit.** Support Care Cancer. 2019 May;27(5):1679-1686

Laboratoire de biologie médicale oncologique (LBMO)

Responsable : Pr Gilles Favre

. 783 177 examens (- 0,52 % par rapport à 2018) et 8 257 011 actes classés B : soit (- 1,72 % par rapport à 2018)

. Augmentation de 56,95 % des RIHN par rapport à 2018 dont :
- Oncogénétique 11 504 380 (+ 76,6 % par rapport à 2018),
- Biologie prospective 678 150 (- 28,78 % par rapport à 2018),
- Pharmacologie 388 130 (+ 3,44 % par rapport à 2018),
- Biologie rapide (immunoanalyses, biochimie) 62 810 (- 32,27 % par rapport à 2018)

. Le laboratoire, accrédité COFRAC, est organisé en cinq secteurs d'activité : Biologie de réponse rapide (Dr L. Malard), Pharmacologie (Pr E. Chatelut), Immuno-monitoring (Pr M. Ayyoub), Oncogénétique et pharmacogénétique (Dr C. Toulas) et Biologie prospective (Dr A. Pradines), accrédités à 98 % par le COFRAC.

. En plus de son activité de routine, le LBMO contribue à des études translationnelles en collaboration avec des équipes du CRCT. Aussi, quatre équipes du CRCT ont comme responsables des responsables du LBMO : le Pr M. Ayyoub pour l'équipe 1, le Pr G. Favre pour l'équipe 3, le Dr C. Toulas pour l'équipe 11, et le Pr E. Chatelut pour l'équipe 14. Aussi, en 2019, le LBMO a contribué à une étude visant à affiner le spectre de la charge mutationnelle évaluée avant un traitement en immunothérapie. Publiés dans Lung Cancer, les résultats de celle-ci ont révélé que le séquençage d'un petit nombre de gènes ciblés était suffisant pour prédire la réponse aux thérapies ciblant l'inhibiteur de checkpoints immunitaires PD1. Ce projet a par ailleurs impliqué le secteur de Biologie prospective qui a lancé, depuis 2018, une dynamique nouvelle d'étude en temps réel des molécules circulantes.

. Le LBMO développe aussi des projets de recherche propres comme le projet de recherche lancé en 2019 par le secteur Oncogénétique, et qui porte sur l'identification des gènes du cancer du côlon retrouvés chez les patients jeunes (moins de 40 ans). De plus, début 2019, l'unité de Pharmacologie a par exemple publié les résultats de l'étude PHACS - Pharmacocinétique du tamoxifène et des anti-aromatases, corrélation avec les caractéristiques pharmacogénétiques - qui a inclus plus de 2 000 patientes. D'autres projets de recherche sont également déployés dans le cadre du groupe « Génétique et cancer » d'Unicancer.

. Le LBMO participe également à des études cliniques en collaboration avec le Bureau des essais cliniques. Pour répondre à ces besoins croissants, une personne est dédiée à la gestion des prélèvements réalisés dans le cadre des essais cliniques de l'IUCT-Oncopole. Parmi les essais nationaux auxquels a participé le LBMO, peuvent être cités COVAR (classer les variants de signification inconnue des gènes de prédisposition au cancer), TUMOSPEC (identifier les gènes de prédisposition des cancers du sein et de l'ovaire autres que BRCA) ou GREAT (étudier les gènes impliqués dans la réponse des tumeurs de l'ovaire aux anti-PARP).

. L'unité d'oncogénétique a développé, en 2019, différents panels de gènes pour les prédispositions aux cancers (panels sein/ovaire, panel digestif, panel pancréas, panel mélanome, panel prostate). Tous ces panels, ainsi que la recherche de mutations tumorales BRCA1 et 2 (en partenariat avec le laboratoire d'ana-



tomopathologie) ont été accrédités COFRAC. Par ailleurs, l'année 2019 a été marquée par la mise en place de la recherche du gène TP53 avant toute radiothérapie chez la femme jeune atteinte d'un cancer du sein et du parcours rapide pour les tests BRCA dans les cancers de l'ovaire.

. L'unité d'immuno-monitoring a été créée en 2017 pour répondre à la demande des cliniciens de l'IUCT-Oncopole dans le cadre du développement des immunothérapies. Elle a pour objectif premier d'identifier les paramètres biologiques de la réponse et de la toxicité des immunothérapies pour accompagner la clinique des immunothérapies. Outre ces activités de suivi des patients sous traitement, l'unité assure un suivi adapté dans le cadre d'essais cliniques dédiés d'immunothérapie, comme dans le cadre de l'essai MINER qui a été lancé par l'IUCT-Oncopole avec le soutien du réseau imCORE et de la fondation MSD Avenir, et pour lequel l'unité assure le monitoring des mécanismes immunologiques et des biomarqueurs permettant le suivi de l'efficacité et de la toxicité de traitements d'immunothérapies pour différents cancers (mélanome, poumon, vessie, ORL, etc.). Par ailleurs, l'unité développe également, grâce aux recherches issues du CRCT (équipe 1), de nouveaux essais propres qui ont été déployés en 2019.

. En outre, le LBMO collabore avec diverses start-up et entreprises innovantes en biotechnologies telles que Picometrics ou Smartcatch, participant activement au développement de nouveaux dispositifs et technologies. Smartcatch, dont l'objectif est de développer un dispositif de capture de CTC *in vivo*, est hébergé dans le laboratoire, facilitant l'accès aux échantillons de sang des patients et stimulant la collaboration.

Publications d'intérêt en 2019 :

. Chatelut, E., Le Louedec, F. & Milano, G. Setting the Dose of Checkpoint Inhibitors: **The Role of Clinical Pharmacology**. Clin Pharmacokinet (2019).

Guibert, N. et al. **Targeted sequencing of plasma cell-free DNA to predict response to PD1 inhibitors in advanced non-small cell lung cancer**. Lung Cancer 137, 1–6 (2019).

. Puzkiel, A. et al. **Factors affecting tamoxifen metabolism in breast cancer patients; preliminary results of the French PHACS study (NCT01127295)**. Clin. Pharmacol. Ther. (2019).

. Vande Perre P, Siegfried A, Corsini C, Bonnet D, Toulas C, Hamzaoui N, Selves J, Chipoulet E, Hoffmann JS, Uro-Coste E, Guimbaud R. **Germline mutation p.N363K in POLE is associated with an increased risk of colorectal cancer and giant cell glioblastoma**. Fam Cancer. 2019 Apr;18(2):173–178.

Laboratoire d'onco-hématologie

Responsable : Pr Eric Delabesse

33,8 millions de B/BHN

. L'activité du laboratoire d'hématologie de 56,7 millions de B et BHN en progression de 13% cette année par rapport à 2018 (+55 % depuis 2014) est composée de 3 activités principales (hématologie cellulaire, hémostase et onco-hématologie) combinant biologie et clinique. Ces activités sont divisées en 13 workflows distincts sur les sites de Purpan, de Rangueil et de l'IUCT-Oncopole.

. L'activité d'onco-hématologie sur le plateau technique d'onco-hématologie (PTH) est composée de la génétique des hémopathies (GDH) et de l'unité de génomique du myélome (UGM). L'activité 2019 du PTH est de 33,8 millions de B et BHN (+27 % ; +154 % depuis 2014). L'activité de la GDH est de 19,2 millions de B et BHN et celle de l'UGM de 14,6. L'activité moléculaire et celle d'analyse cytométrique sont les principaux vecteurs de croissance en 2019, avec une activité du laboratoire très ouverte sur l'extérieur. 51 % de l'activité du laboratoire d'hématologie (28,7 millions de B et BHN sur 56,7) correspond aux activités facturées à l'extérieur de l'IUCT-O, provenant essentiellement du PTH : 14.0 millions de B et BHN pour l'UGM, 12.8 pour la GDH.

. Le laboratoire a été identifié en tant que référence pour les protocoles GRAALL (leucémie aiguë lymphoïde de l'adulte), CAALL-F01 (leucémie aiguë lymphoïde de l'enfant), FILO (leucémie aiguë myéloïde de l'adulte) et FIM (Intergroupe français du myélome). Il participe par ailleurs à différents registres, observatoires, groupes de travail et collections nationales biologiques ainsi qu'à différentes collections biologiques à visée de recherches.

. L'activité de recherche clinique du laboratoire est reconnue sur le plan international, en particulier pour les travaux qu'il réalise en collaboration étroite avec les équipes CRCT 8 (Dr S. Manenti), 13 (Pr H. Avet-Loiseau), 16 (Pr E. Delabesse) et 18 (Dr J-E. Sarry).

Publication d'intérêt en 2019 :

. Corre J, Montes L, Martin E, Perrot A, Caillot D, Leleu X, Belhadj K, Facon T, Hulin C, Mohty M, Fontan J, Macro M, Brechignac S, Jaccard A, Stoppa AM, Orsini-Piocelle F, Adiko D, Voillat L, Keddar F, Barry M, Demarquette H, Certain MN, Plantier I, Roussel M, Hebraud B, Filleron T, Attal M, Avet-Loiseau H. **Early relapse after autologous transplant for myeloma is associated with poor survival regardless of cytogenetic risk.** *Haematologica*. 2019.

. Largeaud L, Berard E, Bertoli S, Dufrechou S, Prade N, Gadaud N, Tavtitan S, Bories P, Luquet I, Sarry A, De Mas V, Huguët F, Delabesse E, Recher C. **Outcome of AML patients with IDH2 mutations in real world before the era of IDH2 inhibitors.** *Leuk Res*. 2019;81:82-7.

. Perrot A, Lauwers-Cances V, Tournay E, Hulin C, Chretien ML, Royer B, Dib M, Decaux O, Jaccard A, Belhadj K, Brechignac S, Fontan J, Voillat L, Demarquette H, Collet P, Rodon P, Sohn C, Lifermann F, Orsini-Piocelle F, Richez V, Mohty M, Macro M, Minvielle S, Moreau P, Leleu X, Facon T, Attal M, Avet-Loiseau H, Corre J. **Development and Validation of a Cytogenetic Prognostic Index Predicting Survival in Multiple Myeloma.** *J Clin Oncol*. 2019;37(19):1657-65.

Plateau d'anatomopathologie

Directeur : Pr Pierre Brousset

Directeurs adjoints : Pr Emmanuelle Uro-Coste et Dr Philippe Rochemaix

61 238 dossiers dont 21 365 demandes externes

77 151 examens et 70 204 comptes rendus envoyés aux prescripteurs

457 883 lames lues et 237 533 blocs de paraffine créés dont

64 347 pour des biopsies

Publications - score SIGAPS : 784

Techniques de pointe : histopathologie virtuelle, imagerie digitale confocale, immunomarquages multiplex, I.A., NGS, typage de l'amylose par spectrométrie de masse

. Le plateau est composé de cinq plateformes : histopathologie conventionnelle, cytologie, immunohistochimie, biologie moléculaire et imagerie digitale.

. Il est reconnu centre expert régional dans le cadre des réseaux de référence labellisés par l'INCa depuis 2010 pour 4 cancers rares : Lymphomes - Lymphopath (Pr P. Brousset) ; Mésothéliomes pleuraux malins et tumeurs rares rétropéritonéales - Mesopath (Dr I. Rouquette) ; Sarcomes des tissus mous et des viscères - RRePS - (Dr S. Le Guellec) ; Tumeurs neuroendocrines rares - TENpath (Dr M. Danjoux). Le plateau d'anatomopathologie est également coordinateur national avec Créteil pour le réseau INCa Lymphopath (12 000 cas par an).

. Le Pr C. Laurent est également vice-présidente du conseil scientifique du LYSA, le groupe coopérateur francophone, qui fédère l'ensemble des médecins menant des projets de recherche clinique et translationnelle sur le lymphome. Elle coordonne notamment un projet de *Machine learning* sur les images microscopiques et de PET-Scan, en collaboration avec le Dr S. Kanoun.

. L'année 2019 a été marquée par l'aboutissement d'un important travail porté par le Dr M. Colombat en collaboration avec l'Institut de pharmacologie et de biologie structurale (IPBS - responsable : Dr O. Burlet-Schiltz) pour développer une nouvelle technique de typage par analyse protéomique des amyloses basée sur la spectrométrie de masse (développée en 2009 par une équipe américaine). L'IUCT-O, au travers de son plateau d'anatomopathologie, est donc désormais l'un des deux centres de référence européens pour le typage des amyloses, une maladie rare et complexe qui se caractérise par un dépôt anormal de protéines dans les tissus. L'un des articles du

Dr M. Colombat sur la protéomique a d'ailleurs été repris en couverture de la revue *Blood* en 2019.

. Une autre publication, réalisée par le Pr C. Laurent, va faire l'objet d'une couverture de *Blood* : il s'agit d'un travail publié en novembre 2019 et qui porte sur le décryptage moléculaire des lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés aux prothèses mammaires texturées.

. Le LabEx TOUCAN a été renouvelé pour une durée de 5 ans. Ce projet, qui est centré sur les cancers hématopoïétiques, a conduit 230 publications en 5 ans (avec un h-index de 40), plusieurs dépôts de brevets ainsi que la création de startups (en cours), et des liens renforcés avec les Laboratoires Pierre Fabre et ROCHE. Le prolongement de la labellisation va permettre de financer le développement de l'Intelligence Artificielle (IA) pour la plateforme d'imagerie ainsi que celui des séquençages de cellules uniques (scRNA-seq) avec l'équipe 9 du CRCT (responsable : J-J Fournié) pour évaluer l'hétérogénéité tumorale et la résistance des sous-populations lymphoïdes dans le microenvironnement.

. Les principaux projets d'IA qui vont être développés dans le cadre de TOUCAN portent sur :

- la caractérisation des cancers du sein de grade II par une approche de *Machine learning* non supervisée en collaboration avec Unicancer et Thalès Services (projet porté par le Dr C. Franchet),

- les analyses des images histologiques pour prédire les caractéristiques des lymphomes B à grandes cellules (projet porté par le Pr C. Laurent et le Pr L. Ysebaert).

. De plus, une collaboration avec l'équipe 20 du CRCT (responsable : Dr S. Valitutti) a été lancée avec la plateforme d'imagerie du plateau d'anatomopathologie pour développer une solution informatique d'analyse d'images complexes de microscopie fonctionnelle (immunofluorescence multiplexe), également avec une approche de *Machine learning*.

. Un partenariat a par ailleurs été signé en 2019 avec la société Illumina pour la mise à disposition d'un séquenceur dans le but de tester le panel de gènes TSO 500 sur l'ensemble des besoins d'analyse moléculaire en oncologie solide : mutations et cibles thérapeutiques (gènes actionnables) / copies de gènes (CMV) / translocation & fusion de gènes / charges mutationnelles (pour prédire l'immunothérapie) / instabilité microsatellitaire. L'objectif est de vérifier si ce panel de gènes pourrait remplacer l'actuel panel Fondation 1 utilisé dans le cadre des traitements de première ligne des cancers bronchiques. Ce projet est co-porté par le Dr C. Srygh et le Dr C. Franchet.

. Enfin, le plateau d'anatomopathologie a la volonté de s'inscrire dans une démarche d'accréditation, notamment pour ses activités de biologie moléculaire. Des démarches ont été entreprises dans ce sens depuis 2018.

Publications d'intérêt en 2019 :

. Camus, M. et al. **Proteomics evidence of specific IGHV1-8 association with cystic lung light chain deposition disease.** *Blood* (2019).

. Laurent, C. et al. **Gene alterations in epigenetic modifiers and JAK-STAT signaling are frequent in breast implant-associated ALCL.** *Blood* (2019).

. Siegfried, A. et al. **EWSR1-PATZ1 gene fusion may define a new glioneuronal tumor entity.** *Brain Pathol.* 29, 53-62 (2019).

. Vendrell, J. et al. **Ultra-sensitive EGFR T790M detection as an independent prognostic marker for lung cancer patients harboring EGFR del19 mutations and treated with first-generation TKIs.** *Clin. Cancer Res.* (2019)

Centre de ressources biologiques – cancer (CRB cancer)

Responsable : Pr Anne Gomez-Brouchet

270 m² de locaux dédiés

33 collections

75 944 échantillons (tumoraux et non tumoraux) soit + 11,7% par rapport à 2018

6 457 nouveaux échantillons et 11 500 mises à dispositions

. L'originalité du CRB cancer est de promouvoir la recherche translationnelle et fondamentale de l'IUCT-Oncopole selon les directives de l'INCa et le projet médical d'établissement (2018-2022).

. Pour renforcer la visibilité et l'offre en cancérologie, le CRB s'est lancé dans une démarche d'accréditation ISO 9001 (en plus de la certification NF-S-96 900 déjà obtenue). La qualité du travail réalisé au sein du CRB a par ailleurs été reconnue par les auditeurs de l'OECI venus dans le cadre de la labellisation CCC de l'IUCT-Oncopole en décembre 2019. En effet, ils ont déclaré le CRB comme étant l'un des points forts du site.

. Afin de consolider l'articulation entre les différentes plateformes du site et du CHU, en réponse à la demande des chercheurs et des partenaires industriels, le CRB a conduit plusieurs actions : création d'une bibliothèque (sur les collections côlon, poumon, sein et rein), et mise à disposition de tissus frais (en collaboration avec le laboratoire d'anatomie pathologique), annotation de collections phares, dont la collection multicentrique d'adénocarcinome pancréatique (INCa-BACAP), création de nouvelles collections liquides (vessie, poumon). En 2020, le CRB cancer accueillera une nouvelle collection-phare : la collection « animale » du projet IHU INSPIRE du CHU de Toulouse. Il a aussi pour objectif de devenir plateforme d'histopathologie pour le CRCT afin de répondre à leurs divers besoins de prestations dans le cadre de leurs projets de recherche.

. Le CRB cancer est impliqué dans 56 projets de recherche en 2019 (28 entre partenaires du site et 28 avec plusieurs partenaires académiques extérieurs et industriels), et 41 études cliniques (contre 25 en 2018).

. Plusieurs partenariats avec des entreprises, notamment les Laboratoires Pierre Fabre ou EVOTEC, ont été lancés il y a quelques années pour développer des projets collaboratifs et se sont poursuivis en 2019.

. Plusieurs travaux impliquant le CRB ont été publiés.

Publications d'intérêt en 2019 :

. Nicolle, R. et al. **Integrated molecular characterization of chondrosarcoma reveals critical determinants of disease progression.** Nat Commun 10, 4622 (2019).

. Zamora A, et al. **Paclitaxel induces lymphatic endothelial cells autophagy to promote metastasis.** Cell Death Dis. 2019 Dec 20;10(12):956.

Département d'ingénierie et de physique médicale (DIPM)

Responsable : Régis Ferrand

3 285 dosimétries calculées en 2019

2 768 interventions réalisées pour le service GBM

. Le Département d'ingénierie et de physique médicale (DIPM) regroupe la physique médicale et le génie biomédical (GBM). Il intervient en tant que département support des services de

médecine pour l'installation et la maintenance de l'ensemble des équipements biomédicaux de l'hôpital, en garantissant également via le service de physique, le bon fonctionnement réglementaire de certains de ces équipements utilisant les rayonnements ionisants, en particulier en imagerie et en radiothérapie.

. La physique médicale intervient également dans la production de soins en imagerie et radiothérapie (contrôle de qualité patients, dosimétries en radiothérapie externe, curiethérapie et radiothérapie interne vectorisée) et développe une activité scientifique au sein même du département au travers de l'équipe 15 du CRCT dont certains physiciens cliniciens sont membres.

. De plus, depuis 2018, le Dr S. Ken est chercheur associé de l'équipe MINDS (coMputational imagiNg and viSion Imagerie Computationnelle et Vision – responsable : Dr A. Basarab) de l'Institut de recherche en informatique (IRIT), dans l'objectif de développer des outils avancés d'analyse et d'interprétation d'image.

. L'année 2019 a été active dans l'ensemble des domaines avec notamment des changements structurants d'infrastructure logicielle pour le GBM (nouvel outil de gestion de la maintenance pour l'ensemble de l'établissement) et la physique radiothérapie.

. Par ailleurs, deux projets collaboratifs ont été mis en œuvre en 2019 : l'un avec la société Général Electric pour l'imagerie (dont une thèse CIFRE), et l'autre avec la société VARIAN pour la radiothérapie. Ces deux projets, établis pour plusieurs années, visent à contribuer à la mise au point de nouveaux équipements.

. De plus, des projets translationnels en collaboration avec des équipes dans les "sciences dures" ont été poursuivis ou démarrés en 2019 comme par exemple la collaboration avec des équipes de physique médicale de Catalogne et de l'Institut Sainte Catherine à Avignon, sur la modélisation des faisceaux en radiothérapie (3 publications internationales à ce jour et réponses à des appels d'offres en cours). Le Département a également poursuivi sa contribution au projet Computreat en lien avec l'Institut de mathématiques de Toulouse (réfèrent IUCT-Oncopole : Pr L. Ysebaert), et le projet européen Medi-rad (dosimétrie en radiothérapie interne vectorisée – réfèrent IUCT-Oncopole : Pr F. Courbon).

. 2019 a également marqué la fin de la collaboration avec la société Brain Lab sur la précision du positionnement des patients pour les traitements stéréotaxiques intracrâniens. En revanche, la collaboration avec la société Oléa Medical a été poursuivie et une nouvelle collaboration a été amorcée avec une PME toulousaine (JoliBrain) dans le domaine de l'Intelligence Artificielle sur les scanners 4D.

. Enfin, le développement de la force de recherche en physique médicale se poursuit avec une activité publicitaire propre en hausse en 2019, la soutenance d'une 3^e HDR et la nomination d'un membre de l'équipe (L. Vieilleville) à l'editorial board d'une des revues de référence européennes en physique médicale (*Physica Medica : European Journal of Medical Physics*).

. Pour terminer, l'équipe de manipulateurs radio a développé son propre outil e-learning intitulé MYRE (MY Recordable E-learning) conçu par le Dr. L. Simon au sein du département. Composé de 200 modules de cours enregistrés, de questionnaires en lignes et d'une base de données de ressources, la première déclinaison de cet outil de formation interne a été développée avec P. Dagueneil, cadre en radiothérapie, et trois manipulateurs, JB Lavielle, F. Carles et L. Milhas. L'objectif est de permettre à l'équipe de manipulateurs de se former et de s'évaluer en continu.

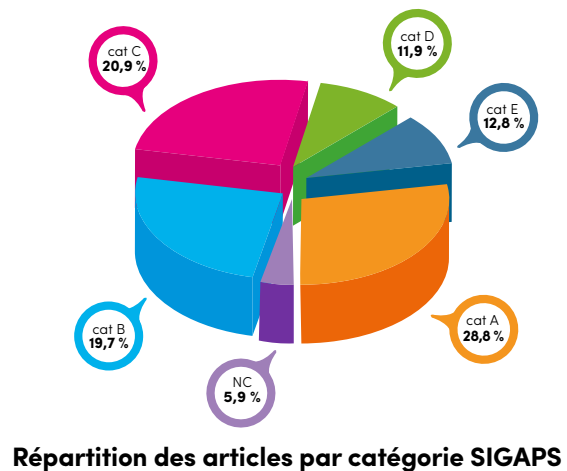
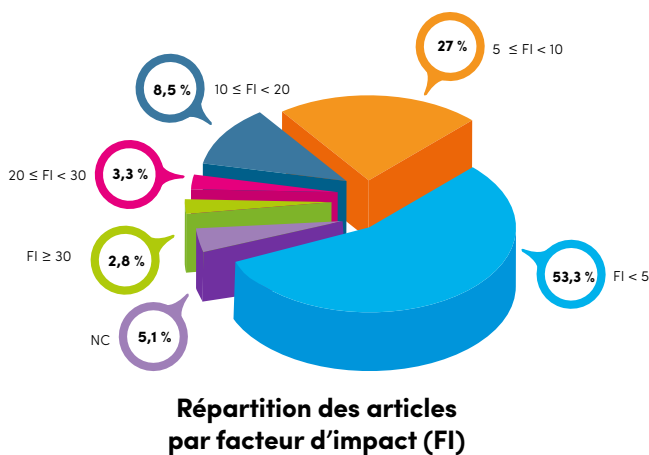


IV

VALORISATION

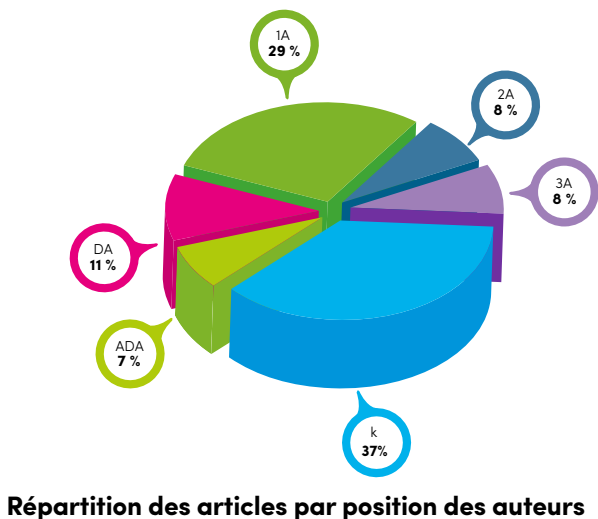
Les publications

Les activités de recherches fondamentales, translationnelles et cliniques de l'IUCT-Oncopole ont donné lieu à **633** publications en 2019 (soit **+ 11 %** par rapport à 2018), et ce dans **296** journaux et revues (**41 %** de catégories SIGAPS A ou B). Le facteur d'impact moyen (valeur 2018 - hors NC*) s'élève à 7,174 en 2019 (contre 7,06 en 2018).



Revue internationale dans lesquelles l'IUCT-Oncopole a publié en 2019

Blood
Journal of Clinical Oncology
The New England Journal of Medicine
Annals of Oncology
Lancet Oncology
JAMA Oncology
Nature Communications



La liste des principales publications avec un facteur d'impact supérieur à 10 est disponible en annexe à la fin de ce document. La liste complète des articles publiés en 2019 par l'IUCT-Oncopole est disponible sur notre site internet : <https://www.iuct-oncopole.fr/publications-scientifiques>

Par ailleurs, plusieurs cliniciens et chercheurs du site sont membres de **comités éditoriaux** depuis quelques années, notamment en tant que **co-éditeurs en chef** (*Cancer Chemotherapy and Pharmacology* - Pr E. Chatelut et *Cancers* - Pr C. Laurent), et **éditeurs associés** (*Blood* / *American Society of Hematology Jour-*

nal - Pr H. Avet-Loiseau, *International Journal of Gynaecological Cancer* - Dr G. Ferron & Dr A. Martinez, *Frontiers in Endocrinology* - Dr C. Bousquet & Dr S. Pyronnet, *Cellular Endocrinology Review* - Dr S. Pyronnet, *Frontiers in Oncology* / *Frontiers in Chemistry* / *Helyon* - Dr M. Poirot, *Pharmacologia* / *Frontiers in Nutrition* / *Frontiers in Pharmacology* - Dr M. Poirot & Dr S. Silvente-Poirot, *Plos Genetics* - Dr J. Guillermet-Guibert, *International Journal of Molecular Sciences* - Dr A. Lemarié, *American Journal of Cancer Research* - Dr N. Andrieu, *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* - Dr V. Sibaud, *Médecine hospitalière* - L. Astudillo).

Les brevets

16 brevets ont été publiés en 2019.

N° publication	Date de publication	Titre	Demandeurs
EP3579872A1	18/12/2019	Procédés et compositions pharmaceutiques pour le traitement de cancers associés à l'activation de la voie MAPK	Inserm, Université Paul Sabatier Toulouse III, CHU de Toulouse
EP3555626A1	23/10/2019	Procédés et kits pour détecter l'activation de cellules basophiles	Inserm, Université Paul Sabatier Toulouse III, CNRS, Université de Stanford
WO2019162325A1	29/08/2019	Utilisation de SK1 en tant que biomarqueur pour prédire la réponse à des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire	Inserm, Université Paul Sabatier Toulouse III, CHU de Toulouse
EP3530758A1	28/08/2019	Procédé pour déterminer la présence in vitro d'une molécule cible dans un échantillon biologique et son utilisation pour l'analyse in vitro de cancers, en particulier de sarcomes des tissus mous et de tumeurs stromales gastro-intestinales	Université de Bordeaux, Inserm, Institut Bergonié, Université Paul Sabatier Toulouse III, Institut Claudius Regaud
WO2019158512A1	22/08/2019	Méthodes pour le pronostic et le traitement du glioblastome	Inserm, Université Paul Sabatier Toulouse III, Institut Claudius Regaud
WO2019149736A1	08/08/2019	Procédé pour prédire le besoin de thérapie des patients souffrant de leucémie lymphoïde chronique	Inserm, Université Paul Sabatier Toulouse III, CNRS, CHU de Toulouse
EP3515453A1	31/07/2019	Méthodes et compositions pharmaceutiques permettant la reprogrammation de l'environnement immunitaire chez un sujet en ayant besoin	Inserm, Université Paul Sabatier Toulouse III, Affichem
EP3491387A1	05/06/2019	Méthodes de traitement de maladies cancéreuses par ciblage de macrophage associés aux tumeurs	Inserm, Université Paul Sabatier Toulouse III, CNRS
EP3491022A1	05/06/2019	Anticorps ciblant les macrophages associés aux tumeurs et leurs utilisations	Inserm, Université Paul Sabatier Toulouse III, CNRS, CHU de Toulouse, Institut Claudius Regaud
WO2019101871A1	31/05/2019	Nouveau marqueur permettant de prédire la sensibilité des inhibiteurs de PI3K	Inserm, Université Paul Sabatier Toulouse III, CNRS
WO2019073031A1	18/04/2019	Polythérapie du cancer du pancréas	Inserm, Université Paul Sabatier Toulouse III, CNRS, Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität Muenchen
WO2019057649A1	28/03/2019	Méthodes et compositions pharmaceutiques pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë	Inserm, Université Paul Sabatier Toulouse III, CHU de Toulouse
EP3452092A1	13/03/2019	Compositions pharmaceutiques destinées au traitement de la leucémie myéloïde aiguë (AML) chimiorésistante	Inserm, Université Paul Sabatier Toulouse III, CNRS, CHU de Toulouse
EP347068A1	27/02/2019	Anticorps à domaine unique synthétique	Inserm, Institut Curie, Université Paul Sabatier Toulouse III, CNRS
EP3429597A1	23/01/2019	Inhibiteurs de la cytidine désaminase pour le traitement du cancer du pancréas	Inserm, Université Paul Sabatier Toulouse III
WO2019008136A1	01/01/2019	Transducteur de surveillance de l'état métabolique d'une entité biologique	Inserm, CNRS, Université Paul Sabatier Toulouse III

La diffusion des savoirs

1 246 étudiants accueillis dont 176 internes et 71 doctorants

Des étudiants de 37 nationalités différentes

110 intervenants-professionnels de l'IUCT-Oncopole

14 masters associés dont le Master en cancérologie de l'Université Toulouse III -
Paul Sabatier

24 formations professionnelles ainsi que 9 DU et DIU

66 manifestations médico-scientifiques dont 56 organisées par l'IUCT-Oncopole



La simulation pour la formation initiale

• Lancées en 2018, la simulation aux examens invasifs grâce à des mannequins de simulation et la simulation des savoir-être grâce à des séances avec des patients simulés et débriefing avec la participation d'usagers, ont été déployées à l'échelle des deux facultés de médecine de Toulouse en 2019 et ont donc concerné 280 étudiants du 2nd cycle.

Ces initiatives sont précurseurs de la réforme du 2nd cycle des études médicales qui sera mise en place en 2021 et qui met en exergue l'importance des stages et des relations médecins-patients.

• Des séances de simulation d'annonces de mauvaises nouvelles avec la participation d'usagers sont proposées aux internes depuis 2019, en parallèle des « RCP des étudiants » qui les mettent en situation de décision comme dans une authentique RCP.

• Ces formations ont reçu la reconnaissance de l'ARS Occitanie au travers de la labellisation « Droits des usagers » décrochée par le CHU de Toulouse pour l'ensemble des formations en santé développées en intégrant des patients formateurs.

• Enfin, de nouvelles modalités d'évaluation supervisées ont été mises en place en 2019 lors des stages des 140 étudiants de médecine à l'IUCT-Oncopole : un formateur observe l'étudiant lors de la mise en situation auprès du patient et lui fait ensuite un retour détaillé. L'objectif est de lui donner des pistes pour lui permettre d'améliorer ses pratiques.

Référentes en Oncopédiatrie

Le Pr A. Laprie et le Dr M. Pasquet sont toutes deux membres du conseil pédagogique du Diplôme national d'oncopédiatrie et de la Formation spécialisée transversale (FST) d'oncopédiatrie. Le Pr A. Laprie est également enseignante en oncologie radiothérapie pédiatrique pour l'Agence Internationale à l'Energie Atomique (AIEA).

DU Soins oncologiques de support : Coordonné par le Pr F. Nourashemi, le Dr N. Caunes-Hilary et le Dr N. Saffon, il s'adresse à l'ensemble des professionnels médicaux et paramédicaux.

Nouveau DIU « Oncologie Sénologique : de la physiologie à l'après cancer »

Conçu en 2018 par le Pr F. Trémollières, le Pr F. Dalenc et le Dr W. Jacot, ce nouveau diplôme partagé entre les universités de Toulouse et Montpellier fait intervenir des professionnels de Toulouse, Montpellier et Nîmes. Il se compose de cours présentiels, de stages pratiques et de sessions en *e-learning*. Une quinzaine d'étudiants composent la première promotion de ce DIU qui débute en février 2019 sur le site de l'IUCT-Oncopole.

Cette formation vient s'ajouter aux 8 autres D.U. et D.I.U. associés à l'IUCT-Oncopole.

Mise en place d'un Journal Club

A l'initiative du COMET, le comité des doctorants du programme « PhD Excellence », un Journal Club hebdomadaire a été mis en place en novembre 2019. Concrètement, chaque semaine un article d'intérêt est présenté par un doctorant à l'ensemble de la communauté scientifique et médicale de l'IUCT-Oncopole.

L'information pour tous les professionnels

• Plusieurs cycles de conférences sont organisés à l'IUCT-Oncopole à destination des chercheurs et des cliniciens du territoire, de la Région ou de la France entière.

• L'IUCT-Oncopole accueille également des Réunions régionales d'information et de formation organisées par le réseau de cancérologie Onco-Occitanie.

• Des visites des installations et équipements (pharmacie, département de radiothérapie, etc.) sont régulièrement organisées à destination des professionnels du soin et de la recherche.

Forum E-Santé en cancérologie

Organisé le 17 juin 2019, ce forum à destination des médicaux et paramédicaux avait pour ambition de faire le point sur les données scientifiques relatives aux dispositifs de e-suivi des patients atteints de cancers. La deuxième partie de soirée était consacrée à la présentation des initiatives propres à l'IUCT-Oncopole.

Des formations continues reconnues

• Au travers de l'ICR, l'IUCT-Oncopole est accrédité par l'ESGO (*European Society of Gynaecological Oncology*) depuis 2017 pour délivrer des formations d'excellence spécialisées en oncologie gynécologique. Seuls 7 autres centres français sont à ce jour accrédités pour ces formations qui se déroulent en 2 ans. En 2019, le Dr C. Gomez Roca est le premier diplômé IUCT-Oncopole de ce *Diploma of European Gynaecological Oncologist*.

• De plus, 24 formations professionnelles sont organisées à l'IUCT-Oncopole par les organismes de formations de l'Institut Claudius Regaud et du GIPSE. Des outils innovants ont été développés comme des SPOCs ou l'outil MYRE (MY Recordable E-learning) développé par le Dr L. Simon pour permettre à l'équipe de manipulateurs radio de se former et de s'évaluer en continu. Par ailleurs, un travail a été mené pour mettre en place une plateforme de e-learning au sein de l'IUCT-Oncopole. Dénommée MyLittleTools, elle sera accessible dans un premier temps en interne puis sera déployée aux publics extérieurs.

La 1^{re} formation « Prise en charge nutritionnelle et activité physique en cancérologie »

Le 09 décembre 2019, s'est tenue la première édition de la formation « Prise en charge nutritionnelle et activité physique en cancérologie ». Conçue et animée par des professionnels de l'IUCT-Oncopole (M. Richl, Dr N. Caunes-Hilary et Dr N. Saadoune), cette formation est un prérequis à l'intégration des diététiciens libéraux au sein du réseau ONCODIETS porté par l'INTERCLAN des Centres de lutte contre le cancer. Les participants ont ainsi été sensibilisés aux impacts de la dénutrition sur le traitement des cancers, mais aussi sur les risques liés à la surcharge pondérale et à l'obésité, notamment en terme de récidence.

Une collaboration étroite avec Oncostream

Créé en 2014 par L. Vaillat et le Dr G. Ferron, Oncostream est la WebTV de la Société Française de Chirurgie Oncologique (SFCO). Cette WebTV permet de streamer en live ou en VOD tout événement ou enseignement en oncologie, par exemple le congrès annuel de la SFCO mais aussi de nombreux webinaires sur des thèmes divers. Cette plateforme gratuite est leader en France avec un développement actuel dans toute l'Europe.

Plusieurs webinaires ont été réalisés à l'IUCT-Oncopole en 2019 avec, par exemple, un sujet transversal sur la pratique du ganglion sentinelle (avec plus de 1 500 connexions en live et plus de 30 000 connexions en VOD dans le premier mois) ou encore une émission sur Reconstruction mammaire et les Lymphomes anaplasiques. Nouvelle forme d'enseignement, ce type d'outil représente une évolution majeure pour la mise à jour des connaissances en chirurgie oncologique avec en particulier une banque de vidéos chirurgicales commentées.

Création du MOOC Oncogériatrie

Intitulé « Cancer chez les personnes âgées : mieux comprendre ses spécificités pour mieux prendre en soins », ce MOOC est le fruit d'une collaboration des deux UCOG Occitanie dont fait partie le CCO Oncogériatrie de l'IUCT-Oncopole. Ouverte à tous, cette formation gratuite est principalement destinée aux professionnels qui entourent les personnes âgées. La 1^{re} session débutera le 6 mars 2020 pour une durée de 6 semaines, avec un investissement de 2 h hebdomadaires pour les apprenants qui pourront obtenir, à la fin de la formation et après évaluations, un certificat de réussite.

<https://mooc-oncogeriatry.the-mooc-agency.com/>

L'information et l'Éducation thérapeutique des patients

- En collaboration avec des associations de patients, de nombreuses manifestations sont organisées sur le site de l'IUCT-Oncopole pour informer les patients sur les avancées de la recherche ainsi que les stratégies thérapeutiques innovantes. Des événements sont organisés pour sensibiliser les patients à l'existence de structures et des dispositifs proposés pour les accompagner dans leur vie de tous les jours pendant et après leurs traitements, comme par exemple Octobre Rose. De plus, depuis juin 2019, des réunions trimestrielles sont organisées par le CCO Soins Oncologiques de Support en partenariat avec la CARSAT, pour informer les patients sur l'accès aux droits sociaux.

- Depuis 2018, l'IUCT-Oncopole a été désigné par l'ARS Occitanie, « porteur et garant de l'Unité transversale d'éducation thérapeutique (UTEP) spécialisée en cancérologie pour l'Occitanie ». Cette UTEP assure deux missions : le développement de l'éducation thérapeutique des patients (ETP) en Occitanie, ainsi que la poursuite de la mise en œuvre de la plateforme dédiée aux patients sous chimiothérapies orales lancée en 2015 à l'IUCT-Oncopole.

- Enfin, en 2019, l'unité de greffe du département d'hématologie a lancé deux nouveaux programmes d'ETP dédiés à la greffe de cellules hématopoïétiques sous la coordination du Dr A. Huynh : un programme pré-greffe (programme « 3-2-1...Prêt ? Greffé ! » - référente : L. Mercier) et un programme post-greffe (programme « Le MAG (MonAlloGreffe) : A La Une ! » - référente : F. Carantois). Destinés aux patients de 15 ans et plus, ils ont pour ambition de réduire l'anxiété des patients et de contribuer à leur préparation physique et psychique en les aidant à comprendre la greffe, prévenir les complications et développer des compétences d'auto-soin.

Cafés BRCA

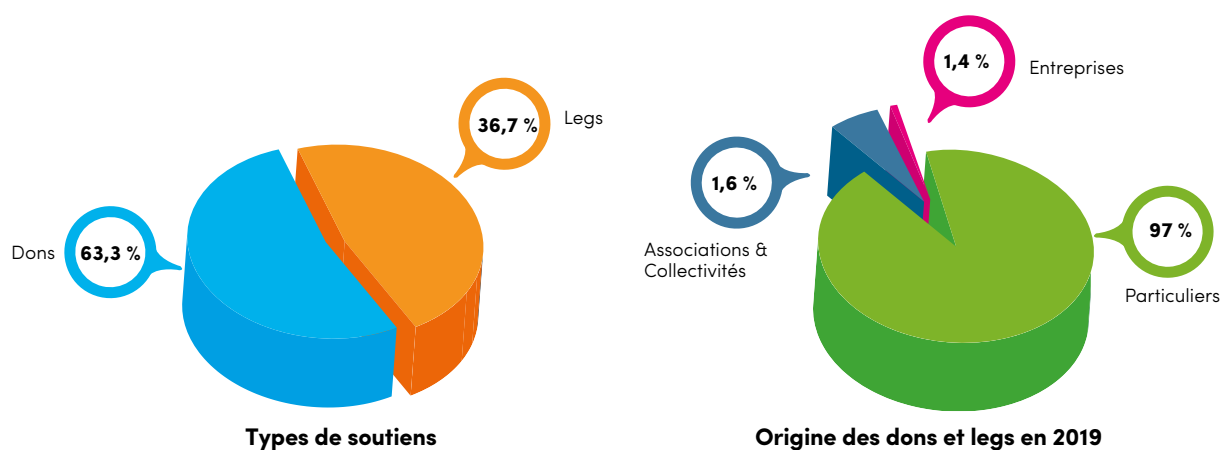
L'initiative « Café BRCA » a été lancée par J. Grondin (CCO Oncogénétique) en septembre 2018, dans le cadre du réseau GENEPIY. Il s'agit d'un groupe de parole et d'échanges pour les femmes prédisposées aux cancers du sein et des ovaires (porteuses de mutations génétiques BRCA-1, BRCA-2 et PALB2), organisé tous les deux mois dans un établissement chaleureux au centre-ville de Toulouse, le restaurant « Les fortes têtes ». Ce groupe de paroles a rassemblé 21 participantes sur sa première année d'exercice (10 personnes au maximum par séance). La compréhension du résultat génétique, la chirurgie prophylactique et l'information génétique à ses proches sont les 3 sujets principaux qui ont été discutés.



Soutenir nos actions

Nous tenons à remercier chaleureusement toutes celles et tous ceux qui nous ont apporté leur soutien en 2019. Grâce à vous – collectivités, industriels, associations, mais surtout particuliers – nous innovons chaque jour avec de nouveaux projets pour identifier et développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, ainsi que pour améliorer la qualité de vie et le quotidien de nos patients et de leurs proches.

Nous avons ainsi bénéficié de **4 926** versements pour un soutien total à hauteur de **764 643** euros.



En 2019, 79,71 % des soutiens (soit 512 541 euros) ont été directement affectés au financement des activités de recherche de l'IUCT-Oncopole (dont 4 % de frais de gestion).

En 2019, la Fondation Toulouse Cancer Santé a reçu 3 815 dons, soit 862 000 euros collectés (62 % entreprises et 38 % particuliers).

Principales publications scientifiques en 2019

Liste des travaux publiés dans des journaux et revues présentant un facteur d'impact supérieur à 10 (en orange, les publications avec un 1^{er}, 2^e, avant-dernier ou dernier auteur IUCT-Oncopole).

1. André, F., Ciruelos, E., Rubovszky, G., Campone, M., Loibl, S., Rugo, H.S., Iwata, H., Conte, P., Mayer, I.A., Kaufman, B., Yamashita, T., Lu, Y.-S., Inoue, K., Takahashi, M., Pápai, Z., Longin, A.-S., Mills, D., Wilke, C., Hirawat, S., Juric, D., SOLAR-1 Study Group, the SOLAR-1 Study Group, 2019. **Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer**. *N. Engl. J. Med.* 380, 1929–1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>
2. Angenendt, L., Röhl, C., Montesinos, P., Martínez-Cuadrón, D., Barragan, E., García, R., Botella, C., Martínez, P., Ravandi, F., Kadia, T., Kantarjian, H.M., Cortes, J., Juliusson, G., Lazarevic, V., Höglund, M., Lehmann, S., Recher, C., Pignaux, A., Bertoli, S., Dumas, P.-Y., Dombret, H., Preudhomme, C., Micol, J.-B., Terré, C., Ráčil, Z., Novák, J., Žák, P., Wei, A.H., Tiong, I.S., Wall, M., Estey, E., Shaw, C., Exeler, R., Wagenführ, L., Stölzel, F., Thiede, C., Stelljes, M., Lenz, G., Mikesch, J.-H., Serve, H., Ehninger, G., Berdel, W.E., Kramer, M., Krug, U., Schliemann, C., 2019. **Chromosomal Abnormalities and Prognosis in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: A Pooled Analysis of Individual Patient Data From Nine International Cohorts**. *J. Clin. Oncol.* JCO1900416. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00416>
3. Appay, R., Dehais, C., Maurage, C.-A., Alentorn, A., Carpentier, C., Colin, C., Ducray, F., Escande, F., Idhah, A., Kamoun, A., Marie, Y., Mokhtari, K., Tabouret, E., Trabelsi, N., Uro-Coste, E., Delattre, J.-Y., Figarella-Branger, D., POLA Network, 2019. **CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas**. *Neuro-oncology* 21, 1519–1528. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz124>
4. Attal, M., Richardson, P.G., Rajkumar, S.V., San-Miguel, J., Beksac, M., Spicka, I., Leleu, X., Schjesvold, F., Moreau, P., Dimopoulos, M.A., Huang, J.S.-Y., Minarik, J., Cavo, M., Prince, H.M., Macé, S., Corzo, K.P., Campana, F., Le-Guenec, S., Dubin, F., Anderson, K.C., ICARIA-MM study group, 2019. **Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study**. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32556-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5)
5. Bachelot, T., Ciruelos, E., Schneeweiss, A., Puglisi, F., Peretz-Yablonski, T., Bondarenko, I., Paluch-Shimon, S., Wardley, A., Merot, J.-L., du Toit, Y., Easton, V., Lindegger, N., Miles, D., PERUSE investigators, 2019. **Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE)**. *Ann. Oncol.* 30, 766–773. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz061>
6. Bachy, E., Seymour, J.F., Feugier, P., Offner, F., López-Guillermo, A., Belada, D., Xerri, L., Catalano, J.V., Brice, P., Lemonnier, F., Martin, A., Casasnovas, O., Pedersen, L.M., Dorvaux, V., Simpson, D., Leppa, S., Gabarre, J., da Silva, M.G., Glaisner, S., Ysebaert, L., Vekhoff, A., Intratumoral, T., Le Gouill, S., Lister, A., Estell, J.A., Milone, G., Sonet, A., Farhi, J., Zeuner, H., Tilly, H., Salles, G., 2019. **Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients with Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study**. *J. Clin. Oncol.* JCO1901073. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01073>
7. Basbous, J., Aze, A., Chaloin, L., Lebby, R., Hodroj, D., Ribeyre, C., Larroque, M., Shepard, C., Kim, B., Pruvost, A., Moreaux, J., Maiorano, D., Mechali, M., Constantinou, A., 2019. **Dihydropyrimidinase protects from DNA replication stress caused by cytotoxic metabolites**. *Nucleic Acids Res.* <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1162>
8. Ben Zouari, Y., Molitor, A.M., Sikorska, N., Pancaldi, V., Sexton, T., 2019. **ChCMaxima: a robust and simple pipeline for detection and visualization of chromatin looping in Capture Hi-C**. *Genome Biol.* 20, 102. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1706-3>
9. Bertucci, F., Ng, C.K.Y., Patsouris, A., Droin, N., Piscuoglio, S., Carbuccia, N., Soria, J.C., Dien, A.T., Adnani, Y., Kamal, M., Garnier, S., Meurice, G., Jimenez, M., Dogan, S., Verret, B., Chaffanet, M., Bachelot, T., Campone, M., Lefeuvre, C., Bonnefoi, H., Dalenc, F., Jacquet, A., De Filippo, M.R., Babbat, N., Birnbaum, D., Filleron, T., Le Tourneau, C., André, F., 2019. **Genomic characterization of metastatic breast cancers**. *Nature* 569, 560–564. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1056-z> Author Correction: Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1380-3>
10. Bianco, J.N., Bergoglio, V., Lin, Y.-L., Pillaire, M.-J., Schmitz, A.-L., Gilhodes, J., Lusque, A., Mazières, J., Lacroix-Triki, M., Roumeliotis, T.I., Choudhary, J., Moreaux, J., Hoffmann, J.-S., Tourrière, H., Pasero, P., 2019. **Overexpression of Claspin and Timeless protects cancer cells from replication stress in a checkpoint-independent manner**. *Nat Commun* 10, 910. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08886-8>
11. Blay, J.-Y., Honoré, C., Stoeckle, E., Meeus, P., Jafari, M., Gouin, F., Anract, P., Ferron, G., Rochwerger, A., Ropars, M., Carrere, S., Marchal, F., Sirveaux, F., Di Marco, A., Le Nail, L.R., Guirand, J., Vaz, G., Machiavello, J.-C., Marco, O., Causeret, S., Gimbergues, P., Fiorenza, F., Chaigneau, L., Guillemin, F., Guilloit, J.-M., Dujardin, F., Spano, J.-P., Ruzic, J.-C., Michot, A., Soibinet, P., Bompas, E., Chevreau, C., Duffaud, F., Rios, M., Perrin, C., Firmin, N., Bertucci, F., Le Pechoux, C., Le Loarer, F., Collard, O., Karanian-Philippe, M., Brahmi, M., Dufresne, A., Dupré, A., Ducimetière, F., Giraud, A., Pérol, D., Toulmonde, M., Ray-Coquard, I., Italiano, A., Le Cesne, A., Penel, N., Bonvalot, S., NETSARC/REPPS/RESOS and French Sarcoma Group-Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO) Networks, 2019. **Surgery in reference centers im-**

- proves survival of sarcoma patients: a nationwide study.** Ann. Oncol. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz124>. Corrigendum in Ann. Oncol. 2019 DOI: [10.1093/annonc/mdz170](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz170)
12. Bonvalot, S., Rutkowski, P.L., Thariat, J., Carrère, S., Ducas-sou, A., Sunyach, M.-P., Agoston, P., Hong, A., Mervoyer, A., Rastrelli, M., Moreno, V., Li, R.K., Tiangco, B., Herraez, A.C., Gronchi, A., Mangel, L., Sy-Ortin, T., Hohenberger, P., de Baère, T., Le Cesne, A., Helfre, S., Saada-Bouid, E., Borkowska, A., Anghel, R., Co, A., Gebhart, M., Kantor, G., Montero, A., Loong, H.H., Vergés, R., Lapeire, L., Dema, S., Kacso, G., Austen, L., Moureau-Zabotto, L., Servois, V., Wardelmann, E., Terrier, P., Lazar, A.J., Bovée, J.V.M.G., Le Péchoux, C., Papai, Z., 2019. **NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act.In.Sarc): a multicentre, phase 2-3, randomised, controlled trial.** Lancet Oncol. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30326-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30326-2)
 13. Bousquet Mur, E., Bernardo, S., Papon, L., Mancini, M., Fabbriozzi, E., Goussard, M., Ferrer, I., Giry, A., Quantin, X., Pujol, J.-L., Calvayrac, O., Moll, H.P., Glasson, Y., Piro, N., Turtoi, A., Cañamero, M., Wong, K.-K., Yarden, Y., Casanova, E., Soria, J.-C., Colinge, J., Siebel, C.W., Mazieres, J., Favre, G., Paz-Ares, L., Maraver, A., 2019. **Notch inhibition overcomes resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-driven lung adenocarcinoma.** J. Clin. Invest. <https://doi.org/10.1172/JCI126896>
 14. Camus, M., Hirschi, S., Prevot, G., Chenard, M.-P., Mal, H., Stern, M., Reynaud-Gaubert, M., Gilhodes, J., Burret-Schiltz, O., Brousset, P., Colombat, M., 2019. **Proteomics evidence of specific IGKV1-8 association with cystic lung light chain deposition disease.** Blood. <https://doi.org/10.1182/blood.2019898577>
 15. Cargnello, M., Topisirovic, I., 2019. **c-Myc steers translation in lymphoma.** J. Exp. Med. 216, 1471–1473. <https://doi.org/10.1084/jem.20190721>
 16. Carrie, C., Magné, N., Burban-Provost, P., Sargos, P., Latorzeff, I., Lagrange, J.-L., Supiot, S., Belkacemi, Y., Peiffert, D., Allouache, N., Dubray, B.M., Servagi-Vernat, S., Suchaud, J.-P., Crehange, G., Guerif, S., Brihoum, M., Barbier, N., Graff-Cailleaud, P., Ruffion, A., Dussart, S., Ferlay, C., Chabaud, S., 2019. **Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial.** Lancet Oncol. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30486-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30486-3)
 17. Castinetti, F., Waguespack, S.G., Machens, A., Uchino, S., Lazaar, K., Sanso, G., Else, T., Dvorakova, S., Qi, X.P., Elisei, R., Maia, A.L., Glod, J., Lourenço, D.M., Valdes, N., Mathiesen, J., Wohlk, N., Bandgar, T.R., Druil, D., Korb-nits, M., Druce, M.R., Brain, C., Kurzawinski, T., Patocs, A., Bugalho, M.J., Lacroix, A., Caron, P., Fainstein-Day, P., Borson Chazot, F., Klein, M., Links, T.P., Letizia, C., Fugazzola, L., Chabre, O., Canu, L., Cohen, R., Tabarin, A., Spehar Uroic, A., Maiter, D., Laboureaud, S., Mian, C., Peczkowska, M., Sebag, F., Brue, T., Mirebeau-Prunier, D., Leclerc, L., Bausch, B., Berdelou, A., Sukurai, A., Vlcek, P., Krajewska, J., Barontini, M., Vaz Ferreira Vargas, C., Valerio, L., Ceolin, L., Akshintala, S., Hoff, A., Godballe, C., Jarzab, B., Jimenez, C., Eng, C., Imai, T., Schlumberger, M., Grubbs, E., Dralle, H., Neumann, H.P., Baudin, E., 2019. **Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study.** Lancet Diabetes Endocrinol. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30336-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30336-X). Erratum in Lancet Diabetes Endocrinol. 2019. DOI: [10.1016/S2213-8587\(19\)30037-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30037-3)
 18. Chapiro, E., Pramila, E., Diop, M., Roos-Weil, D., Dillard, C., Gabillaud, C., Maloum, K., Settegrana, C., Baseggio, L., Lesesve, J.-F., Yon, M., Jondreville, L., Lesty, C., Davi, F.B., Le Garff-Tavernier, M., Droin, N.M., Dessen, P., Algrin, C., Leblond, V., Gabarre, J., Bouzy, S., Eclache, V., Gaillard, B., Callet-Bauchu, E., Muller, M., Lefebvre, C., Nadal, N., Ittel, A., Struski, S., Collonge-Rame, M.-A., Quilichini, B., Fert-Ferrer, S., Auger, N., Radford-Weiss, I., Wagner, L., Scheinost, S., Zenz, T., Susin, S.A., Bernard, O.A., Nguyen-Khac, F., 2019. **Genetic characterization of B-cell prolymphocytic leukemia: a prognostic model involving MYC and TP53.** Blood. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001187>
 19. Cheminant, M., Mahlaoui, N., Desconclois, C., Canioni, D., Ysebaert, L., Dupré, L., Vasconcelos, Z., Malphettes, M., Moshous, D., Neven, B., Rohrlrich, P.-S., Bernard, M., Bertrand, Y., Fischer, A., Suarez, F., 2019. **Lymphoproliferative Disease in Wiskott-Aldrich Syndrome. Analysis of the French Registry of Primary Immunodeficiencies.** J. Allergy Clin. Immunol. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.046>
 20. Chung, H.C., Piha-Paul, S.A., Lopez-Martin, J., Schellens, J.H.M., Kao, S., Miller, W.H., Delord, J.-P., Gao, B., Planchard, D., Gottfried, M., Zer, A., Jalal, S.I., Penel, N., Mehnert, J.M., Matos, I., Bennaoui, J., Kim, D.-W., Xu, L., Krishnan, S., Norwood, K., Ott, P.A., 2019. **Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Small-Cell Lung Cancer: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies.** J Thorac Oncol. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.12.109>
 21. Chung, H.C., Ros, W., Delord, J.-P., Perets, R., Italiano, A., Shapira-Frommer, R., Manzuk, L., Piha-Paul, S.A., Xu, L., Zeigenfuss, S., Pruitt, S.K., Leary, A., 2019. **Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study.** J. Clin. Oncol. JCO1801265. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01265>
 22. Cohen, E.E.W., Soulières, D., Le Tourneau, C., Dinis, J., Licitra, L., Ahn, M.-J., Soria, A., Machiels, J.-P., Mach, N., Mehra, R., Burtens, B., Zhang, P., Cheng, J., Swaby, R.F., Harrington, K.J., KEYNOTE-040 investigators, 2019. **Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetux-**

imab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 393, 156–167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31999-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31999-8)

23. Curdy, N., Lanvin, O., Laurent, C., Fournié, J.-J., Franchini, D.-M., 2019. **Regulatory Mechanisms of Inhibitory Immune Checkpoint Receptors Expression.** *Trends Cell Biol.* <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.07.002>
24. Delanoy, N., Michot, J.-M., Comont, T., Kramkimel, N., Lazarovici, J., Dupont, R., Champiat, S., Chahine, C., Robert, C., Herbaux, C., Besse, B., Guillemin, A., Mateus, C., Pautier, P., Saiag, P., Madonna, E., Maerevoet, M., Bout, J.-C., Leduc, C., Biscay, P., Quere, G., Nardin, C., Ebbo, M., Albigès, L., Marret, G., Levrat, V., Dujon, C., Vargafitig, J., Laghouati, S., Croisille, L., Voisin, A.-L., Godeau, B., Massard, C., Ribrag, V., Marabelle, A., Michel, M., Lambotte, O., 2019. **Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study.** *Lancet Haematol* 6, e48–e57. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30175-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30175-3)
25. Emens, L.A., Cruz, C., Eder, J.P., Braiteh, F., Chung, C., Tolane, S.M., Kuter, I., Nanda, R., Cassier, P.A., Delord, J.-P., Gordon, M.S., ElGabry, E., Chang, C.-W., Sarkar, I., Grossman, W., O'Hear, C., Fassò, M., Molinero, L., Schmid, P., 2019. **Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study.** *JAMA Oncol* 5, 74–82. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4224>
26. Facon, T., Kumar, S., Plesner, T., Orłowski, R.Z., Moreau, P., Bahlis, N., Basu, S., Nahi, H., Hulin, C., Quach, H., Goldschmidt, H., O'Dwyer, M., Perrot, A., Venner, C.P., Weisel, K., Mace, J.R., Raje, N., Attal, M., Tiab, M., Macro, M., Frenzel, L., Leleu, X., Ahmadi, T., Chiu, C., Wang, J., Van Rempelbergh, R., Uhlir, C.M., Kobos, R., Qi, M., Usmani, S.Z., MAIA Trial Investigators, 2019. **Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma.** *N. Engl. J. Med.* 380, 2104–2115. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817249>
27. Farge, D., Frere, C., Connors, J.M., Ay, C., Khorana, A.A., Munoz, A., Brenner, B., Kakkar, A., Rafii, H., Solymoss, S., Brilhante, D., Monreal, M., Bounameaux, H., Pabinger, I., Douketis, J., International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel, 2019. **2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer.** *Lancet Oncol.* 20, e566–e581. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30336-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30336-5)
28. Ferreira, A.R., Di Meglio, A., Pistilli, B., Gbenou, A.S., El-Mouhebb, M., Dauchy, S., Charles, C., Joly, F., Everhard, S., Lambertini, M., Coutant, C., Cottu, P., Lerebours, F., Petit, T., Dalenc, F., Rouanet, P., Arnaud, A., Martin, A., Berille, J., Ganz, P.A., Partridge, A.H., Delaloge, S., Michiels, S., Andre, F., Vaz-Luis, I., 2019. **Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors: a prospective patient-reported outcomes analysis.** *Ann. Oncol.* <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz298>
29. Flinn, I.W., Gribben, J.G., Dyer, M.J.S., Wierda, W., Maris, M.B., Furman, R.R., Hillmen, P., Rogers, K.A., Padmanabhan Iyer, S., Quillet-Mary, A., Ysebaert, L., Walter, H.S., Verdugo, M., Klein, C., Huang, H., Jiang, Y., Lozanski, G., Pignataro, D.S., Humphrey, K., Mobasher, M., Kipps, T.J., 2019. **Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia.** *Blood.* <https://doi.org/10.1182/blood-2019-01-896290>
30. Flippot, R., Dalban, C., Laguerre, B., Borchelli, D., Gravis, G., Négrier, S., Chevreau, C., Joly, F., Geoffrois, L., Ladoire, S., Mahammedi, H., Rolland, F., Gross-Goupil, M., Deluche, E., Priou, F., Laramas, M., Barthélémy, P., Narciso, B., Houédé, N., Culine, S., Oudard, S., Chenot, M., Tantot, F., Chabaud, S., Escudier, B., Albigès, L., 2019. **Safety and Efficacy of Nivolumab in Brain Metastases From Renal Cell Carcinoma: Results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN Multicenter Phase II Study.** *J. Clin. Oncol.* JCO1802218. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02218>
31. Frere, C., Bournet, B., Gourgu, S., Fraisse, J., Canivet, C., Connors, J.M., Buscail, L., Farge, D., BACAP Consortium, 2019. **Incidence of Venous Thromboembolism in Patients with Newly Diagnosed Pancreatic Cancer and Factors Associated With Outcomes.** *Gastroenterology.* <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.009>
32. Goehrig, D., Nigri, J., Samain, R., Wu, Z., Cappello, P., Gabiane, G., Zhang, X., Zhao, Y., Kim, I.-S., Chanal, M., Curto, R., Hervieu, V., de La Fouchardière, C., Novelli, F., Milani, P., Tomasini, R., Bousquet, C., Bertolino, P., Henin, A., 2019. **Stromal protein ig-h3 reprogrammes tumour microenvironment in pancreatic cancer.** *Gut* 68, 693–707. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317570>
33. Gomez-Roca, C.A., Italiano, A., Le Tourneau, C., Cassier, P.A., Toulmonde, M., D'Angelo, S.P., Campone, M., Weber, K.L., Loirat, D., Cannarile, M.A., Jegg, A.-M., Ries, C., Christen, R., Meneses-Lorente, G., Jacob, W., Klamann, I., Ooi, C.-H., Watson, C., Wonde, K., Reis, B., Michielin, F., Rüttinger, D., Delord, J.-P., Blay, J.-Y., 2019. **Phase I Study of Emactuzumab Single Agent or in Combination with Paclitaxel in Patients with Advanced/Metastatic Solid Tumors Reveals Depletion of Immunosuppressive M2-like Macrophages.** *Ann. Oncol.* <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz163>
34. González Besteiro, M.A., Calzetta, N.L., Loureiro, S.M., Habif, M., Bétous, R., Pillaire, M.-J., Maffia, A., Sabbioneda, S., Hoffmann, J.-S., Gottifredi, V., 2019. **Chk1 loss creates replication barriers that compromise cell survival independently of excess origin firing.** *EMBO J.* e101284. <https://doi.org/10.15252/emboj.2018101284>

35. Hadjadj, J., Aladjidi, N., Fernandes, H., Leverger, G., Magérus-Chatinet, A., Mazerolles, F., Stolzberg, M.-C., Jacques, S., Picard, C., Rosain, J., Fourrage, C., Hanein, S., Zarhrate, M., Pasquet, M., Abou Chahla, W., Barlogis, V., Bertrand, Y., Pellier, I., Colomb Bottollier, E., Fouyssac, F., Blouin, P., Thomas, C., Cheikh, N., Dore, E., Pondarre, C., Plantaz, D., Jeziorski, E., Millot, F., Garcelon, N., Ducassou, S., Perel, Y., Leblanc, T., Neven, B., Fischer, A., Rieux-Laucat, F., members of the French Reference Center for Pediatric Autoimmune Cytopenia (CEREVANCE), 2019. **Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes.** *Blood* 134, 9–21. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-887141>
36. Hassan, R., Thomas, A., Nemunaitis, J.J., Patel, M.R., Bannoun, J., Chen, F.L., Delord, J.-P., Dowlati, A., Kochuparambil, S.T., Taylor, M.H., Powderly, J.D., Vaishampayan, U.N., Verschraegen, C., Grote, H.J., von Heydebreck, A., Chin, K., Gulley, J.L., 2019. **Efficacy and Safety of Avelumab Treatment in Patients With Advanced Unresectable Mesothelioma: Phase 1b Results From the JAVELIN Solid Tumor Trial.** *JAMA Oncol.* <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5428>
37. Heinhuis, K.M., Carlino, M., Joerger, M., Di Nicola, M., Meniawy, T., Rottey, S., Moreno, V., Gazzah, A., Delord, J.-P., Paz-Ares, L., Britschgi, C., Schilder, R.J., O'Byrne, K., Curigliano, G., Romano, E., Patah, P., Wang, R., Liu, Y., Bajaj, G., Siu, L.L., 2019. **Safety, Tolerability, and Potential Clinical Activity of a Glucocorticoid-Induced TNF Receptor-Related Protein Agonist Alone or in Combination With Nivolumab for Patients With Advanced Solid Tumors: A Phase 1/2a Dose-Escalation and Cohort-Expansion Clinical Trial.** *JAMA Oncol* 1–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3848>
38. Hendriks, L.E.L., Henon, C., Auclin, E., Mezquita, L., Ferrara, R., Audigier-Valette, C., Mazieres, J., Lefebvre, C., Rabeau, A., Le Moulec, S., Cousin, S., Duchemann, B., le Pechoux, C., Botticella, A., Ammari, S., Gazzah, A., Caramella, C., Adam, J., Lechapt, E., Planchard, D., de Ruyscher, D., Dingemans, A.-M., Besse, B., 2019. **Outcome of patients with non-small cell lung cancer and brain metastases treated with checkpoint inhibitors.** *J Thorac Oncol.* <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.02.009>
39. Herms, F., Lambert, J., Grob, J.-J., Haudebourg, L., Bagot, M., Dalac, S., Dutriaux, C., Guillot, B., Jeudy, G., Mateus, C., Monestier, S., Mortier, L., Poulalhon, N., Prey, S., Robert, C., Vabres, P., Lebbe, C., Meyer, N., Basset-Sequin, N., 2019. **Follow-Up of Patients With Complete Remission of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma After Vismodegib Discontinuation: A Multicenter French Study of 116 Patients.** *J. Clin. Oncol.* JCO1800794. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00794>
40. Hoebe, B.A., Carrie, C., Timmermann, B., Mandeville, H.C., Gandola, L., Dieckmann, K., Ramos Albiac, M., Magelssen, H., Lassen-Ramshad, Y., Ondrová, B., Ajithkumar, T., Alapetite, C., Balgobind, B.V., Bolle, S., Cameron, A.L., Davila Fajardo, R., Dietzsch, S., Dumont Lecomte, D., van den Heuvel-Eibrink, M.M., Kortmann, R.D., Laprie, A., Melchior, P., Padovani, L., Rombi, B., Scarzello, G., Schwarz, R., Seiersen, K., Seravalli, E., Thorp, N., Whitfield, G.A., Boterberg, T., Janssens, G.O., 2019. **Management of vertebral radiotherapy dose in paediatric patients with cancer: consensus recommendations from the SIOPE radiotherapy working group.** *Lancet Oncol.* 20, e155–e166. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30034-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30034-8)
41. Hofman, V., Rouquette, I., Long-Mira, E., Piton, N., Chamoirey, E., Heeke, S., Vignaud, J.M., Yguel, C., Mazieres, J., Lepage, A.-L., Bibeau, F., Begueret, H., Lassalle, S., Lalvée, S., Zahaf, K., Benzaquen, J., Poudenx, M., Marquette, C.-H., Sabourin, J.-C., Ilié, M., Hofman, P., 2019. **Multicenter evaluation of a novel ROS1 immunohistochemistry assay (SP384) for detection of ROS1 rearrangements in a large cohort of lung adenocarcinoma patients.** *J Thorac Oncol.* <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.03.024>
42. Jeanson, A., Tomasini, P., Souquet-Bressand, M., Brandone, N., Boucekine, M., Grangeon, M., Chaleat, S., Khobta, N., Milia, J., Mhanna, L., Greillier, L., Biemar, J., Nanni, I., Ouafik, L., Garcia, S., Mazieres, J., Barlesi, F., Mascoux, C., 2019. **Brief report: efficacy of immune checkpoint inhibitors in KRAS-mutant Non-small cell lung cancer (NSCLC).** *J Thorac Oncol.* <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.01.011>
43. Kaboré, E.G., Guenancia, C., Vaz-Luis, I., Di Meglio, A., Pistilli, B., Coutant, C., Cottu, P., Lesur, A., Petit, T., Dalenc, F., Rouanet, P., Arnaud, A., Arsene, O., Ibrahim, M., Wassermann, J., Boileau-Jolimoy, G., Martin, A.-L., Lemonnier, J., André, F., Arveux, P., 2019. **Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CAN-TO cohort study.** *PLoS Med.* 16, e1002989. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002989>
44. Labreche, K., Daniau, M., Sud, A., Law, P.J., Royer-Perron, L., Holroyd, A., Broderick, P., Went, M., Benazra, M., Ahle, G., Soubeyran, P., Taillandier, L., Chinot, O.L., Casasnovas, O., Bay, J.-O., Jardin, F., Oberic, L., Fabbro, M., Damaj, G., Brion, A., Mokhtari, K., Philippe, C., Sanson, M., Houllier, C., Soussain, C., Hoang-Xuan, K., Houlston, R.S., Alentorn, A., LOC Network, 2019. **A genome-wide association study identifies susceptibility loci for primary central nervous system lymphoma at 6p25.3 and 3p22.1: a LOC network study.** *Neuro-oncology.* <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz088>
45. Lambo, S., Gröbner, S.N., Rausch, T., Waszak, S.M., Schmidt, C., Gorthi, A., Romero, J.C., Mauermann, M., Brabetz, S., Krausert, S., Buchhalter, I., Koster, J., Zwijnenburg, D.A., Sill, M., Hübner, J.-M., Mack, N., Schwalm, B., Ryzhova, M., Hovestadt, V., Papillon-Cavanagh, S., Chan, J.A., Landgraf, P., Ho, B., Milde, T., Witt, O., Ecker, J., Sahm, F., Sumerauer, D., Ellison, D.W., Orr, B.A., Darabi, A., Haberler, C., Figarella-Branger, D., Wesseling, P., Schittenhelm, J., Remke, M., Taylor, M.D., Gil-da-Costa, M.J.,

Łastowska, M., Grajkowska, W., Hasselblatt, M., Hauser, P., Pietsch, T., Uro-Coste, E., Bourdeaut, F., Masliah-Planchon, J., Rigau, V., Alexandrescu, S., Wolf, S., Li, X.-N., Schüller, U., Snuderl, M., Karajannis, M.A., Giangaspero, F., Jabado, N., von Deimling, A., Jones, D.T.W., Korb, J.O., von Hoff, K., Lichter, P., Huang, A., Bishop, A.J.R., Pfister, S.M., Korshunov, A., Kool, M., 2019. **The molecular landscape of ETMR at diagnosis and relapse.** *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1815-x>

46. Laurent, C., Nicolae, A., Laurent, C., Le Bras, F., Haioun, C., Fatacciolli, V., Amara, N., Adélaïde, J., Guille, A., Schiano, J.-M., Tesson, B., Traverse-Glehen, A., Chenard, M.-P., Mescam, L., Moreau, A., Chassagne-Clement, C., Somja, J., Escudé, F., André, M., Martin, N., Lacroix, L., Lemonnier, F., Hamy-Petit, A.-S., Rey, F., Bannier, M., Oberic, L., Prade, N., Frénois, F.-X., Beldi-Ferchiou, A., Delfau-Larue, M.-H., Bouabdallah, R., Birnbaum, D., Brousset, P., Xerri, L., Gaulard, P., 2019. **Gene alterations in epigenetic modifiers and JAK-STAT signaling are frequent in breast implant-associated ALCL.** *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001904>

47. Le, D.T., Kim, T.W., Van Cutsem, E., Geva, R., Jäger, D., Hara, H., Burge, M., O'Neil, B., Kavan, P., Yoshino, T., Guimbaud, R., Taniguchi, H., Elez, E., Al-Batran, S.-E., Bolland, P.M., Crocenzi, T., Atreya, C.E., Cui, Y., Dai, T., Marinello, P., Diaz, L.A., André, T., 2019. **Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164.** *J. Clin. Oncol.* JCO1902107. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02107>

48. Lebbé, C., Meyer, N., Mortier, L., Marquez-Rodas, I., Robert, C., Rutkowski, P., Menzies, A.M., Eigentler, T., Ascierto, P.A., Smylie, M., Schadendorf, D., Ajaz, M., Svane, I.M., Gonzalez, R., Rollin, L., Lord-Bessen, J., Sici, A., Grigoryeva, E., Pigozzo, J., 2019. **Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial.** *J. Clin. Oncol.* JCO1801998. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01998>

49. Legros, L., Nicolini, F.E., Etienne, G., Rousselot, P., Rea, D., Giraudier, S., Guerci, A., Huguet, F., Gardembas, M., Ianotto, J.-C., Escoffre-Barbe, M., Coiteux, V., Varet, B., Morisset, S., Mahon, F.-X., 2019. **The TKI-Free Duration after a First Discontinuation Attempt That Failed in CP CML Patients Is a Predictive Factor of TKI-Free Remission after a Second Attempt.** *Blood* 134, 28. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-123719>

50. Lopez, C.K., Noguera, E., Stavropoulou, V., Robert, E., Aid, Z., Ballerini, P., Bilhou-Nabera, C., Lapillonne, H., Boudia, F., Thirant, C., Fagnan, A., Arcangeli, M.-L., Kinston, S.J., Diop, M., Job, B., Lecluse, Y., Brunet, E., Babin, L., Villevale, J.L., Delabesse, E., Peters, A.H.F.M., Vainchenker, W., Gaudry, M., Masetti, R., Locatelli, F., Malinge, S., Nerlov, C., Droin, N., Lobry, C., Godin, I., Bernard, O.A., Gottgens, B., Petit, A., Pflumio, F., Schwaller, J., Mercher, T., 2019.

Ontogenic changes in hematopoietic hierarchy determine pediatric specificity and disease phenotype in fusion oncogene-driven myeloid leukemia. *Cancer Discov.* <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1463>

51. Ludmir, E.B., Mahajan, A., Ahern, V., Ajithkumar, T., Alapetite, C., Bernier-Chastagner, V., Bindra, R.S., Bishop, A.J., Bolle, S., Brown, P.D., Carrie, C., Chalmers, A.J., Chang, E.L., Chung, C., Dieckmann, K., Esiashvili, N., Gandola, L., Ghia, A.J., Gondi, V., Grosshans, D.R., Harrabi, S.B., Horan, G., Indelicato, D.J., Jalali, R., Janssens, G.O., Krause, M., Laack, N.N., Laperriere, N., Laprie, A., Li, J., Marcus, K.J., McGovern, S.L., Merchant, T.E., Merrell, K.W., Padovani, L., Parkes, J., Paulino, A.C., Schwarz, R., Shi, H.A., Souhami, L., Sulman, E.P., Taylor, R.E., Thorp, N., Timmermann, B., Wheeler, G., Wolden, S.L., Woodhouse, K.D., Yebao, D.N., Yock, T.I., Kortmann, R.-D., McAleer, M.F., 2019. **Assembling the brain trust: the multidisciplinary imperative in neuro-oncology.** *Nat Rev Clin Oncol.* <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0235-z>

52. Mahlaoui, N., Picard, C., Bach, P., Costes, L., Courteille, V., Ranoahavimparany, A., Alcaïs, A., Jais, J.-P., Fischer, A., CEREDIH French PID study group, 2019. **Genetic diagnosis of primary immunodeficiencies: A survey of the French national registry.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 143, 1646–1649. e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.994>

53. Mansouri, I., Allodji, R.S., Hill, C., El-Fayech, C., Pein, F., Diallo, S., Schwartz, B., Vu-Bezin, G., Veres, C., Souchard, V., Dumas, A., Bolle, S., Thomas-Teinturier, C., Pacquement, H., Munzer, M., Bondiau, P.-Y., Berchery, D., Fresneau, B., Oberlin, O., Diallo, I., De Vathaire, F., Haddy, N., 2019. **The role of irradiated heart and left ventricular volumes in heart failure occurrence after childhood cancer.** *Eur. J. Heart Fail.* 21, 509–518. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1376> If 13.965

54. Marabelle, A., Le, D.T., Ascierto, P.A., Di Giacomo, A.M., De Jesus-Acosta, A., Delord, J.-P., Geva, R., Gottfried, M., Penel, N., Hansen, A.R., Piha-Paul, S.A., Doi, T., Gao, B., Chung, H.C., Lopez-Martin, J., Bang, Y.-J., Frommer, R.S., Shah, M., Gori, R., Joe, A.K., Pruitt, S.K., Diaz, L.A., 2019. **Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study.** *J. Clin. Oncol.* JCO1902105. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>

55. Mariette, C., Markar, S.R., Dabakuyo-Yonli, T.S., Meunier, B., Pezet, D., Collet, D., D'Journo, X.B., Brigand, C., Perniceni, T., Carrère, N., Mabrut, J.-Y., Msika, S., Peschard, F., Prudhomme, M., Bonnetain, F., Piessen, G., Fédération de Recherche en Chirurgie (FRENCH) and French Eso-Gastric Tumors (FREGAT) Working Group, 2019. **Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer.** *N. Engl. J. Med.* 380, 152–162. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805101>

56. Marion, O., Lhomme, S., Nayrac, M., Dubois, M., Pucelle, M., Requena, M., Miguères, M., Abravanel, F., Peron, J.M., Carrere, N., Suc, B., Delobel, P., Kamar, N., Izopet, J., 2019. **Hepatitis E virus replication in human intestinal cells.** Gut. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319004>
57. Maura, F., Bolli, N., Angelopoulos, N., Dawson, K.J., Leongamornlert, D., Martincorena, I., Mitchell, T.J., Fullam, A., Gonzalez, S., Szalat, R., Abascal, F., Rodriguez-Martin, B., Samur, M.K., Glodzik, D., Roncador, M., Fulciniti, M., Tai, Y.T., Minvielle, S., Magrangeas, F., Moreau, P., Corradini, P., Anderson, K.C., Tubio, J.M.C., Wedge, D.C., Gerstung, M., Avet-Loiseau, H., Munshi, N., Campbell, P.J., 2019. **Genomic landscape and chronological reconstruction of driver events in multiple myeloma.** Nat Commun 10, 3835. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11680-1>
58. Maura, F., Degasperi, A., Nadeu, F., Leongamornlert, D., Davies, H., Moore, L., Royo, R., Ziccheddu, B., Puente, X.S., Avet-Loiseau, H., Campbell, P.J., Nik-Zainal, S., Campo, E., Munshi, N., Bolli, N., 2019. **A practical guide for mutational signature analysis in hematological malignancies.** Nat Commun 10, 2969. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11037-8> Author Correction: in Nat Commun 10, 3431. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11468-3>
59. Mazières, J., Drilon, A., Lusque, A., Mhanna, L., Cortot, A.B., Mezquita, L., Thai, A.A., Mascoux, C., Couraud, S., Veillon, R., Van Den Heuvel, M., Neal, J., Peled, N., Früh, M., Ng, T.L., Gounant, V., Popat, S., Diebold, J., Sabari, J., Zhu, V.W., Rothschild, S.I., Bironzo, P., Martinez, A., Curioni-Fontecedro, A., Rosell, R., Lattuca-Truc, M., Wiesweg, M., Besse, B., Solomon, B., Barlesi, F., Schouten, R.D., Wakelee, H., Camidge, D.R., Zalcman, G., Novello, S., Ou, S.I., Milia, J., Gautschi, O., 2019. **Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNO-TARGET registry.** Ann. Oncol. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167>
60. Mazieres, J., Kowalski, D., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gümüş, N., Laktionov, K., Hermes, B., Cicin, I., Rodriguez-Cid, J., Wilson, J., Kato, T., Ramlau, R., Novello, S., Reddy, S., Kopp, H.-G., Piperdi, B., Li, X., Burke, T., Paz-Ares, L., 2019. **Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer.** J. Clin. Oncol. JCO1901348. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01348>
61. Michallet, A.-S., Dilhuydy, M.-S., Subtil, F., Rouille, V., Mahe, B., Laribi, K., Villemagne, B., Salles, G., Tournilhac, O., Delmer, A., Portois, C., Pegourie, B., Leblond, V., Tomowiak, C., de Guibert, S., Orsini, F., Banos, A., Carassou, P., Cartron, G., Fornecker, L.M., Ysebaert, L., Dartigeas, C., Truchan Graczyk, M., Vilque, J.P., Aurran, T., Cymbalista, F., Lepretre, S., Lévy, V., Nguyen-Khac, F., Le Garff-Tavernier, M., Aanei, C., Ticchioni, M., Letestu, R., Feugier, P., 2019. **Obinutuzumab and ibrutinib induction therapy followed by a minimal residual disease-driven strategy in patients with chronic lymphocytic leukaemia (ICLL07 FILO): a single-arm, multicentre, phase 2 trial.** Lancet Haematol. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30113-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30113-9)
62. Mondragón, L., Mhaidly, R., De Donatis, G.M., Tosolini, M., Dao, P., Martin, A.R., Pons, C., Chiche, J., Jacquin, M., Imbert, V., Proïcs, E., Boyer, L., Doye, A., Luciano, F., Neels, J.G., Coutant, F., Fabien, N., Sormani, L., Rubio-Patiño, C., Bossowski, J.P., Muller, F., Marchetti, S., Villa, E., Peyron, J.-F., Gaulard, P., Lemonnier, F., Asnafi, V., Genestier, L., Benhida, R., Fournié, J.-J., Passeron, T., Ricci, J.-E., Verhoeyen, E., 2019. **GAPDH Overexpression in the T Cell Lineage Promotes Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma through an NF- B-Dependent Mechanism.** Cancer Cell. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.07.008>
63. Moreau, P., Attal, M., Hulin, C., Arnulf, B., Belhadj, K., Benboubker, L., Béné, M.C., Broijl, A., Caillon, H., Caillot, D., Corre, J., Delforge, M., Dejoie, T., Doyen, C., Facon, T., Sonntag, C., Fontan, J., Garderet, L., Jie, K.-S., Karlin, L., Kuhnowski, F., Lambert, J., Leleu, X., Lenain, P., Macro, M., Mathiot, C., Orsini-Piocelle, F., Perrot, A., Stoppa, A.-M., van de Donk, N.W., Willems, S., Zweegman, S., Kolb, B., Touzeau, C., Roussel, M., Tiab, M., Marolleau, J.-P., Meuleman, N., Vekemans, M.-C., Westerman, M., Klein, S.K., Levin, M.-D., Feraud, J.P., Escoffre-Barbe, M., Evellard, J.-R., Garidi, R., Ahmadi, T., Zhuang, S., Chiu, C., Pei, L., de Boer, C., Smith, E., Deraedt, W., Kampfenkel, T., Schecter, J., Vermeulen, J., Avet-Loiseau, H., Sonneveld, P., 2019. **Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study.** Lancet. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31240-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1)
64. Moro-Sibilot, D., Cozic, N., Pérol, M., Mazières, J., Otto, J., Souquet, P.J., Bahleda, R., Wislez, M., Zalcman, G., De Guibert, S., Barlési, F., Mennecier, B., Monnet, I., Sabatier, R., Bota, S., Dubos, C., Verrielle, V., Haddad, V., Ferretti, G., Cortot, A., De Fraipont, F., Jimenez, M., Hoog-Labouret, N., Vassal, G., 2019. **Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial.** Ann. Oncol. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz407>
65. Motta, J.-P., Denadai-Souza, A., Sagnat, D., Guiraud, L., Edir, A., Bonnart, C., Sebbag, M., Rousset, P., Lapeyre, A., Seguy, C., Mathurine-Thomas, N., Galipeau, H.J., Bonnet, D., Alric, L., Buret, A.G., Wallace, J.L., Dufour, A., Verdu, E.F., Hollenberg, M.D., Oswald, E., Serino, M., Deraison, C., Vergnolle, N., 2019. **Active thrombin produced by the intestinal epithelium controls mucosal biofilms.** Nat Commun 10, 3224. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11140-w>
66. Munshi, N.C., Jagannath, S., Avet-Loiseau, H., 2019. **Monoclonal Gammopathy May Be of Unpredictable Significance.** JAMA Oncol. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1580>

67. Naumann, R.W., Hollebecque, A., Meyer, T., Devlin, M.-J., Oaknin, A., Kerger, J., López-Picazo, J.M., Machiels, J.-P., Delord, J.-P., Evans, T.R.J., Boni, V., Calvo, E., Topalian, S.L., Chen, T., Soumaoro, I., Li, B., Gu, J., Zwirkes, R., Moore, K.N., 2019. **Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial.** *J. Clin. Oncol.* JCO1900739. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00739>
68. Nicolle, R., Ayadi, M., Gomez-Brouchet, A., Armenoult, L., Banneau, G., Elarouci, N., Tallegas, M., Decouvelaere, A.-V., Aubert, S., Rédini, F., Marie, B., Labit-Bouvier, C., Reina, N., Karanian, M., le Nail, L.-R., Anract, P., Gouin, F., Larousse, F., de Reyniès, A., de Pinieux, G., 2019. **Integrated molecular characterization of chondrosarcoma reveals critical determinants of disease progression.** *Nat Commun* 10, 4622. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12525-7>
69. Ordóñez, Y.F., Abad, J.L., Aseeri, M., Casas, J., Garcia, V., Casasampere, M., Schuchman, E.H., Levade, T., Delgado, A., Triola, G., Fabrias, G., 2019. **Activity-Based Imaging of Acid Ceramidase in Living Cells.** *J. Am. Chem. Soc.* <https://doi.org/10.1021/jacs.8b11687>
70. Oudard, S., Latorzeff, I., Caty, A., Miglianico, L., Sevin, E., Hardy-Bessard, A.C., Delva, R., Rolland, F., Moutet, L., Priou, F., Beuzebec, P., Gravis, G., Linossier, C., Gomez, P., Voog, E., Muracciole, X., Abraham, C., Banu, E., Ferrero, J.-M., Ravaud, A., Krakowski, I., Lagrange, J.-L., Deplanque, G., Zylberait, D., Bozec, L., Houede, N., Culine, S., Elaidi, R., 2019. **Effect of Adding Docetaxel to Androgen-Deprivation Therapy in Patients With High-Risk Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen Levels After Primary Local Therapy: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Oncol.* <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6607>
71. Passet, M., Boissel, N., Sigaux, F., Saillard, C., Bargetzi, M., Ba, I., Thomas, X., Graux, C., Chalandon, Y., Leguay, T., Lengliné, E., Konopacki, J., Quentin, S., Delabesse, E., Lafage-Pochitaloff, M., Pastoret, C., Grardel, N., Asnafi, V., Lhéritier, V., Soulier, J., Dombret, H., Clappier, E., Group for Research on Adult ALL (GRAALL), 2019. **PAX5 P80R mutation identifies a novel subtype of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with favorable outcome.** *Blood* 133, 280–284. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-882142>
72. Perl, A.E., Martinelli, G., Cortes, J.E., Neubauer, A., Beriman, E., Paolini, S., Montesinos, P., Baer, M.R., Larson, R.A., Ustun, C., Fabbiano, F., Erba, H.P., Di Stasi, A., Stuart, R., Olin, R., Kasner, M., Ciceri, F., Chou, W.-C., Podoltsev, N., Recher, C., Yokoyama, H., Hosono, N., Yoon, S.-S., Lee, J.-H., Pardee, T., Fathi, A.T., Liu, C., Hasabou, N., Liu, X., Bahceci, E., Levis, M.J., 2019. **Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML.** *N. Engl. J. Med.* 381, 1728–1740. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902688>
73. Perrot, A., Lauwers-Cances, V., Tournay, E., Hulin, C., Chretien, M.-L., Royer, B., Dib, M., Decaux, O., Jaccard, A., Belhadj, K., Brechignac, S., Fontan, J., Voillat, L., Demarquette, H., Collet, P., Rodon, P., Sohn, C., Lifermann, F., Orsini-Piocelle, F., Richez, V., Mohty, M., Macro, M., Minvielle, S., Moreau, P., Leleu, X., Facon, T., Attal, M., Avet-Loiseau, H., Corre, J., 2019. **Development and Validation of a Cytogenetic Prognostic Index Predicting Survival in Multiple Myeloma.** *J. Clin. Oncol.* JCO1800776. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00776>
74. Pont, F., Tosolini, M., Fournié, J.J., 2019. **Single-Cell Signature Explorer for comprehensive visualization of single cell signatures across scRNA-seq datasets.** *Nucleic Acids Res.* <https://doi.org/10.1093/nar/gkz601>
75. Quinquenel, A., Fornecker, L.-M., Lefest, R., Ysebaert, L., Fleury, C., Lazarian, G., Dilhuydy, M.-S., Nollet, D., Guieze, R., Feugier, P., Roos-Weil, D., Willems, L., Michallet, A.-S., Delmer, A., Hormigos, K., Levy, V., Cymbalista, F., Baran-Marszak, F., 2019. **Prevalence of BTK and PLCG2 mutations in a real-life CLL cohort still on ibrutinib after three years: a FILO group study.** *Blood.* <https://doi.org/10.1182/blood.2019000854>
76. Ray-Coquard, I., Pautier, P., Pignata, S., Pérol, D., González-Martín, A., Berger, R., Fujiwara, K., Vergote, I., Colombo, N., Mäenpää, J., Selle, F., Sehouli, J., Lorusso, D., Guerra Iñá, E.M., Reinthaller, A., Nagao, S., Lefevre-Plesse, C., Canzler, U., Scambia, G., Lortholary, A., Marmé, F., Combe, P., de Gregorio, N., Rodrigues, M., Buderath, P., Dubot, C., Burges, A., You, B., Pujade-Lauraine, E., Harter, P., PAOLA-1 Investigators, 2019. **Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer.** *N. Engl. J. Med.* 381, 2416–2428. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911361>
77. Rieu, J.-B., Vergez, F., 2019a. **Marked lymphocytosis and atypical cells with a cleft nucleus in a 1-month-old child.** *Blood* 134, 216. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001433>
78. Rieu, J.-B., Vergez, F., 2019b. **Never judge a book by its cover: these neutrophils are not reactive!** *Blood* 134, 656. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001640>
79. Rini, B.I., Plimack, E.R., Stus, V., Gafanov, R., Hawkins, R., Nosov, D., Pouliot, F., Alekseev, B., Soulières, D., Melichar, B., Vynnychenko, I., Kryzhanivska, A., Bondarenko, I., Azavedo, S.J., Borchellini, D., Szczylik, C., Markus, M., McDermott, R.S., Bedke, J., Tartas, S., Chang, Y.-H., Tamada, S., Shou, Q., Perini, R.F., Chen, M., Atkins, M.B., Powles, T., KEYNOTE-426 Investigators, 2019. **Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma.** *N. Engl. J. Med.* 380, 1116–1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>
80. Ruhstaller, T., Giobbie-Hurder, A., Colleoni, M., Jensen, M.-B., Ejlersen, B., de Azambuja, E., Neven, P., Láng, I., Jakobsen, E.H., Gladiéff, L., Bonnefoi, H., Harvey, V.J.,

- Spazzapan, S., Tondini, C., Del Mastro, L., Veyret, C., Simoncini, E., Gianni, L., Rochlitz, C., Kralidis, E., Zaman, K., Jassem, J., Piccart-Gebhart, M., Di Leo, A., Gelber, R.D., Coates, A.S., Goldhirsch, A., Thürlimann, B., Regan, M.M., members of the BIG 1-98 Collaborative Group and the International Breast Cancer Study Group, 2019. **Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial.** *J. Clin. Oncol.* 37, 105–114. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00440>
81. G., Slack, G.W., Telenius, A., Miyata-Takata, T., Viganò, E., Molina, T.J., Damotte, D., Ben-Neriah, S., Copie-Bergman, C., Laurent, C., Mottok, A., Salles, G., Savage, K.J., Scott, D.W., Traverse-Glehen, A., Steidl, C., 2019. **Mutational Landscape of Grey Zone Lymphoma.** *Blood* 134, 21. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-127375>
82. Scherpereel, A., Mazieres, J., Greillier, L., Lantuejoul, S., Dô, P., Bylicki, O., Monnet, I., Corre, R., Audigier-Valette, C., Locatelli-Sanchez, M., Molinier, O., Guisier, F., Urban, T., Ligeza-Poisson, C., Planchard, D., Amour, E., Morin, F., Moro-Sibilot, D., Zalcman, G., French Cooperative Thoracic Intergroup, 2019. **Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial.** *Lancet Oncol.* 20, 239–253. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30765-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30765-4)
83. Siu, L.L., Even, C., Mesía, R., Remenar, E., Daste, A., De-lord, J.-P., Krauss, J., Saba, N.F., Nabell, L., Ready, N.E., Braña, I., Kotecki, N., Zandberg, D.P., Gilbert, J., Mehanna, H., Bonomi, M., Jarkowski, A., Melillo, G., Armstrong, J.M., Wildsmith, S., Fayette, J., 2019. **Safety and Efficacy of Durvalumab With or Without Tremelimumab in Patients With PD-L1-Low/Negative Recurrent or Metastatic HNSCC: The Phase 2 CONDOR Randomized Clinical Trial.** *JAMA Oncol* 5, 195–203. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4628>
84. Smith, C.C., Levis, M.J., Perl, A.E., Martinelli, G., Neubauer, A., Berman, E., Montesinos, P., Baer, M.R., Larson, R.A., Chou, W.-C., Yokoyama, H., Recher, C., Yoon, S.-S., Hill, J.E., Rosales, M., Bahceci, E., 2019. **Emerging Mutations at Relapse in Patients with FLT3-Mutated Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Who Received Gilteritinib Therapy in the Phase 3 Admiral Trial.** *Blood* 134, 14. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-122620>
85. Stuani, L., Sarry, J.-E., 2019. **Help from outside: cystine to survive in AML.** *Blood* 134, 336–338. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001580>
86. Surun, A., Varlet, P., Brugières, L., Lacour, B., Faure-Contier, C., Leblond, P., Bertozzi-Salomon, A.-I., Berger, C., André, N., Sariban, E., Raimbault, S., Prieur, F., Desseigne, F., Zattara, H., Guimbaud, R., Polivka, M., Delisle, M.-B., Vasiljevic, A., Maurage, C.-A., Figarella-Branger, D., Coulet, F., Guerrini-Rousseau, L., Alapetite, C., Dufour, C., Colas, C., Doz, F., Bourdeaut, F., 2019. **Medulloblastomas associated with APC germline pathogenic variant share the good prognosis of CTNNB1 mutated medulloblastomas.** *Neuro-oncology.* <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz154>
87. Thakurta, A., Ortiz, M., Blecua, P., Towfic, F., Corre, J., Serbina, N.V., Flynt, E., Yu, Z., Yang, Z., Palumbo, A., Dimopoulos, M.A., Gutierrez, N., Goldschmidt, H., Sonneveld, P., Avet-Loiseau, H., 2019. **High sub-clonal fraction of 17p deletion is associated with poor prognosis in Multiple Myeloma.** *Blood.* <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-880831>
88. Toulmonde, M., Pulido, M., Ray-Coquard, I., Andre, T., Isambert, N., Chevreau, C., Penel, N., Bompas, E., Saada, E., Bertucci, F., Lebbe, C., Le Cesne, A., Soulié, P., Piperno-Neumann, S., Sweet, S., Cecchi, F., Hembrough, T., Bellera, C., Kind, M., Crombe, A., Lucchesi, C., Le Loarer, F., Blay, J.-Y., Italiano, A., 2019. **Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study.** *Lancet Oncol.* [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30276-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30276-1)
89. Uro-Coste, E., Masliah-Planchon, J., Siegfried, A., Blanluet, M., Lambo, S., Kool, M., Roujeau, T., Boetto, S., Palenzuela, G., Bertozzi, A.-I., Gambart, M., Coupier, I., Oliver-Petit, I., Golmard, L., Julia, S., Savagner, F., Mo-hand-Oumoussa, B., Tauziède-Espariat, A., Delisle, M.-B., Figarella-Branger, D., Bourdeaut, F., Rigau, V., 2019. **ETMR-like infantile cerebellar embryonal tumors in the extended morphologic spectrum of DICER1-related tumors.** *Acta Neuropathol.* 137, 175–177. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1935-7>
90. Valentin, T., Lesluyes, T., Le Guellec, S., Chibon, F., 2019. **Chemotherapy in localized soft tissue sarcoma: will we soon have to treat grade 1 tumors? Update on CIN-SARC performances.** *Ann. Oncol.* 30, 153–155. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy465>
91. Vitiello, G.A., Bowler, T.G., Liu, M., Medina, B.D., Zhang, J.Q., Param, N.J., Loo, J.K., Goldfeder, R.L., Chibon, F., Rossi, F., Zeng, S., DeMatteo, R.P., 2019. **Differential immune profiles distinguish the mutational subtypes of gastrointestinal stromal tumor.** *J. Clin. Invest.* <https://doi.org/10.1172/JCI124108>
92. Walter, O., Treiner, E., Bonneville, F., Mengelle, C., Vergez, F., Lerebours, F., Delobel, P., Liblau, R., Martin-Blondel, G., Immune Checkpoint Inhibitors in PML Study Group, 2019. **Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Nivolumab.** *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMc1816198>
93. Ysebaert, L., 2019. **On the BALL to spot the best score able to predict overall survival in relapsed or refractory CLL.** *Lancet Haematol.* [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30091-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30091-2)



IUCT-Oncopole
1 avenue Irène Joliot-Curie
31059 Toulouse cedex 9
+ 33 (0) 5 31 15 50 50
www.iuct-oncopole.fr

Retrouvez-nous sur :

