

Résumé HDR Caroline RICHARD-ROUSSEAU

Travaux de recherche

Dans le cancer du sein, une étude multicentrique TEP FDG, supportée par un financement du Conseil Régional des Pays de Loire, étudiant la place de la TEP FDG dans l'évaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein localement avancé, a montré la valeur prédictive négative précoce de la TEP au FDG dès deux cures [JCO (IF : 20,982)]. Le travail a été poursuivi à propos de la réponse ganglionnaire où une diminution de 50% de la SUV initiale dès la 1^{ère} cure de chimiothérapie était le meilleur seuil pour distinguer les répondeuses des non-répondeuses au traitement [(EJNMMI (IF : 5.537)]. Ma thèse d'Université au sein de l'équipe 13 du CRCINA U1232 a porté sur un projet pré-clinique pour une approche théranostique de l'immunociblage du syndecan-1 (CD138) dans le cancer du sein triple négatif. Il a été montré l'excellence de la spécificité de l'immuno-TEP au 124I-CD138 et sa rétention dans la tumeur. En radio-immunothérapie, la dose maximale tolérée a été déterminée et il a été obtenu plusieurs réponses partielles ou complètes [EJNMMI Research (IF1,761)]. Pour poursuivre dans cette thématique d'immunociblage, j'ai coordonné une étude clinique chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique Her2 négatif exprimant l'ACE. Cette étude translationnelle a montré l'aspect prometteur de l'imagerie phénotypique (immuno-TEP pré-ciblée) pour un bilan exhaustif de la maladie métastatique [Publication en cours].

Dans le cancer de la prostate, grâce à une étude de faisabilité puis d'évaluation de plus de 200 patients, il a été confirmé que la laparoscopie était appropriée pour l'identification des métastases dans les ganglions sentinelles (GSP) et leur résection ciblée limitait le risque de dissection chirurgicale étendue tout en maintenant l'exactitude de l'information. Ces recherches ont invalidé toute justification pour une dissection ganglionnaire standard ou limitée. Avec l'utilisation du nomogramme de Briganti au seuil de probabilité < 5% sur notre cohorte de patients, il a été montré que l'on évitait le curage étendu chez plus de la moitié des patients au prix de ne pas identifier certains d'entre eux métastatiques dits « inattendus », qui étaient tous détectés par la technique du GSP. Pour les patients avec un faible risque d'atteinte ganglionnaire métastatique selon Briganti, la technique du GSP pouvait être utilisée sans curage associé [EJNMMI (IF: 5.537), JNM (IF: 5,849)].

L'avènement d'un nouveau traceur TEP, la Fluoro-Choline (FCH), nous a permis de mener deux études. Le but était d'évaluer l'impact thérapeutique de la TEP/TDM à la FCH dans le cancer de la prostate en récurrence biochimique et la valeur prédictive des paramètres semi-quantitatifs TEP pour prédire la survie sans progression. La TEP à la FCH avait un impact thérapeutique certain et un nomogramme prédictif a été construit à partir de 3 paramètres issus de l'analyse multivariée. De plus, il a été montré que l'évaluation des ganglions et de la loge prostatique sur les images dynamiques précoces de la TEP/TDM à la FCH permettait un bon classement des lésions, ce qui améliore de manière non invasive le rendement diagnostique de l'examen [EJNMMI (IF : 5.537), Front Med].

L'hypoxie est un facteur limitant l'efficacité de la radiothérapie du cancer de la prostate mais celle-ci peut être imagée par TEP grâce au FMISO. Pour caractériser l'évolution de l'hypoxie tumorale prostatique en cours de la radiothérapie externe fractionnée, nous avons mené une étude clinique. Les résultats ont suggéré une réoxygénation tumorale en cours de radiothérapie [Publication en cours].

Mon activité de recherche clinique en oncologie nucléaire est conduite à l'ICO Gauducheau, en particulier au sein de la **plate-forme TEP IRCNA ICO/CHU** et est intégrée dans le programme du **LABEX IRON** «Innovative Radiopharmaceuticals in Oncology and

Neurology». L'activité de recherche pré-clinique se situe dans le programme de **l'Equipex ARRONAX PLUS** en collaboration avec **l'équipe 13 du CRCINA INSERM U1232**.

Autres publications, communications et encadrements

Douze autres publications internationales indexées et 14 publications nationales en rang utile (1^{er} ou dernier auteur). J'ai réalisé 64 communications à des congrès internationaux et nationaux et 31 conférences invitées. Je suis membre de 2 sociétés savantes, est reviewer de plusieurs revues internationales.

J'ai encadré deux Masters 2 Recherche et une thèse de médecine ayant donné lieu à des publications indexées. J'ai encadré des étudiants pour des travaux de recherche clinique ayant conduits à 8 publications indexées et je dirige actuellement une thèse de médecine.

Mon projet de recherche comprend trois objectifs s'inscrivant dans 3 work packages du LABEX IRON :

- Imagerie phénotypique et approche théranostique dans le cancer du sein
 - Approche d'immuno-ciblage théranostique (du diagnostic à la thérapie) dans le cancer du sein chez le chien en oncologie comparée (étude pré-clinique)
 - Imagerie TEP des récepteurs aux oestrogènes (étude clinique)
- Etude de l'hypoxie tumorale dans le cancer de la prostate
 - « Evaluation prospective de l'hypoxie tumorale comme facteur pronostic des cancers de prostate de risque élevé » : dépôt d'une demande de PHRC interrégional en 2017.
- Ciblage du PSMA pour l'imagerie phénotypique et la thérapie du cancer de la prostate
 - Imagerie phénotypique dans le cancer de la prostate par TEP au ⁶⁸GaPSMA-ligand (étude clinique)
 - Etude comparative de 2 imageries phénotypiques au ⁶⁸Ga et au ⁶⁴Cu-PSMA dans le bilan des cancers de prostate (étude clinique)
 - Radio-immunothérapie (RIT) du cancer de prostate au travers d'une étude de RIT alpha avec une étude de phase I avec l'anticorps anti-PSMA marqué à l'Astate 211

Activités d'enseignement dans les 3 cycles de la faculté de médecine :

Dans le **1^{er} Cycle** : enseignement de la biophysique (Rhéologie et RMN) en PACES et des bases fondamentales de l'imagerie médicale en DFGSM2.

Dans le **2^{ème} Cycle** : participation à l'enseignement du Certificat Optionnel d'imagerie, au cursus des Master 1 : en tant que responsable et enseignante de l'UE « traceurs et explorations fonctionnelles » et enseignante de l'UE « Recherche en cancérologie et immunologie ».

Dans le **3^{ème} Cycle** : participation à l'enseignement d'une capacité de médecine « Capacité Douleur », d'un DIU d'Oncologie Comparative (UFR Médecine Angers), d'un Certificat Optionnel au DES de Médecine Nucléaire et au MOOC « Au cœur de la radioactivité » pour la partie « cancer du sein et médecine nucléaire ».

Mots-clés : cancer du sein, cancer prostatique, TEP, fluoro-desoxyglucose, fluoro-choline, hypoxie, FMISO, imagerie phénotypique, radio-immunothérapie, approche théranostique,