



UNION EUROPÉENNE



**RÉGION  
PROVENCE  
ALPES  
CÔTE D'AZUR**



## FICHE OPÉRATION CRP INTERFONDS FEDER – FSE

Fonds :	Fonds européen de développement régional
N° opération :	PA0014844
Bénéficiaire :	78292123300014 INSTITUT PAOLI-CALMETTES
Action en cours :	En attente comité décisionnel
État opération :	Présenté en comité décisionnel
Version de l'opération :	1

### IDENTIFICATION DES BENEFICIAIRES

Chef de file / Bénéficiaire Ultime / Personne Morale	
N° SIRET :	78292123300014
Raison sociale :	INSTITUT PAOLI-CALMETTES
Adresse :	13009 MARSEILLE



## RATTACHEMENT AU PROGRAMME

Codification principale	
Fonds :	Fonds européen de développement régional
Programme :	Programme Opérationnel FEDER-FSE Provence Alpes Côte d'Azur 2014-2020
Codification :	AP01 - Axe prioritaire : Recherche, Innovation, PME / OT01 - Objectif thématique : Renforcer la recherche, le développement technologique et l'innovation / PI01a - Priorité d'investissement : Améliorer les infrastructures de recherche et d'innovation (R&I) et les capacités à développer l'excellence en R&I, et en faisant la promotion des centres de compétence, en particulier dans les domaines présentant un intérêt européen / AP01-OT01-PI01a-OS1a - Objectif spécifique : Accroître les activités de recherche sur les domaines prioritaires de la SRI-SI

## DESCRIPTION

Intitulé de l'opération	Recherche et développement sur accélérateur linéaire avec IRM embarquée
Appartenance à un groupe d'opération :	Non

Localisation de l'opération	
Description :	IPC
Adresse :	IPC Adresse :

Appel à projet	
Date limite de remise de dossier	12/10/2017
Référence de l'appel à projet	N° :AP-2017-FEDER-PI1a : Accroître les activités de recherche dans ./.

Liste des comités				
Libellé	Type	Nature	Date	Avis
CRP Interfonds en consultation écrite du 17 mai 2019	Décisionnel	Dématérialisé	17/05/2019	

Description de l'opération
<p>Dans le cadre de ses missions, qui sont la prévention et le dépistage du cancer, la prise en charge des patients au plan diagnostique et clinique, la recherche sur l'ensemble des aspects diagnostiques et thérapeutiques de la pathologie cancéreuse, et l'enseignement et la formation continue en cancérologie, l'Institut Paoli-Calmettes (IPC) doit rester à la pointe de l'innovation technologique, qu'elle soit diagnostique ou thérapeutique.</p> <p>C'est notamment le cas dans un des domaines essentiels du traitement des cancers, la radiothérapie. Celle-ci a subi ces 30 dernières années une évolution que l'on peut qualifier de « révolution », ayant permis d'augmenter les doses à la tumeur, tout en diminuant la dose délivrée aux tissus sains, permettant de limiter les effets secondaires et séquelles. Cette révolution a été possible grâce au développement conjoint des différents outils intervenant dans la préparation, la mise en place et la délivrance du traitement.</p>



L'appareil LINAC-IRM est une nouvelle technologie de radiothérapie qui intègre un accélérateur linéaire couplé avec une IRM de haut flux embarquée. Cette technologie est capable de capturer des images de haute résolution d'une tumeur et des tissus voisins afin d'améliorer la qualité de prise en charge des patients atteints de cancer.

Grâce à cet appareil, de nouveaux traitements par radiothérapie des tumeurs cancéreuses sont possibles : l'opération présentée ici accompagne la mise en service opérationnelle de l'appareil par des projets de recherche visant deux objectifs étroitement liés :

- Une meilleure tolérance des traitements : améliorer la tolérance signifie épargner le plus possible les tissus sains environnants, ce qui ne doit pas se faire au détriment de l'efficacité. Afin de conserver l'efficacité de la radiothérapie, afin de ne pas omettre une région susceptible d'héberger de la maladie microscopique, les plans de traitement incluent des « marges » autour de la tumeur, qui tiennent compte non seulement de la maladie microscopique, mais aussi des erreurs de positionnement, de la qualité de l'imagerie de contrôle. L'amélioration de l'imagerie de contrôle par IRM, non irradiant et non invasive, permettra ainsi une réduction de ces marges avec une augmentation de la tolérance, sans grever l'efficacité.
- Une plus grande efficacité des traitements : elle peut s'envisager à travers différentes directions de recherche :
  - o L'augmentation de la dose ;
  - o Le contrôle de la dose effectivement délivrée à la tumeur ;
  - o L'amélioration du criblage du tissu tumoral ;
  - o Identifier et contourner les résistances.

L'acquisition de l'appareil LINAC-IRM s'inscrit dans cette démarche, avec des projets de recherche clinique et de recherche fondamentale. La thématique globale est basée sur le développement de radiomics, couplant les données du signal imagerie à des données cellulaires et génomiques essentiellement. Les radiomics permettent une analyse qualitative et quantitative ultraperformante, consistant en l'extraction à haut débit de données numériques d'imagerie médicale afin d'obtenir des informations prédictives et/ou pronostiques concernant les patients pris en charge pour une pathologie cancéreuse. C'est un domaine en plein essor au niveau mondial et la technologie IRM offre de nouvelles perspectives en termes d'exploitation des données obtenues à partir de l'imagerie médicale : in fine, l'analyse fine de la tumeur, notamment à l'échelle moléculaire, en prenant en compte des données de tolérance individuelle, permet d'avancer vers l'objectif d'une personnalisation thérapeutique en radiothérapie oncologique.

L'opération présentée ici, qui se déroulera sur 36 mois, vise à :

1. Acquérir l'appareil LINAC-IRM - le MRIdian de marque VIEWRAY – pour que l'IPC puisse rester à la pointe du traitement des cancers par radiothérapie, sachant que d'autres centres de lutte contre le cancer en France (Montpellier notamment) et établissements hospitaliers en Europe commencent également à s'équiper avec cette technologie qui reste nouvelle (7 appareils en fonctionnement dans le monde en 2016 à Detroit, Washington, Houston, Dubaï, Heidelberg, Amsterdam, Utrecht ; 2 commandés en France, à Marseille et Montpellier) ;
2. Installer et utiliser l'appareil à l'IPC pour le traitement de cancers particulièrement difficiles et sensibles, pour lesquels il n'existe aujourd'hui pas de solution thérapeutique adaptée, afin d'améliorer la prise en charge des patients et de tester les performances de cette nouvelle technologie association radiothérapie et IRM ;
3. Former une équipe technique et médicale à l'utilisation de ce nouvel appareil et à l'évaluation de ses performances au regard de la prise en charge des patients et des différentes formes de traitement des cancers ;
4. Initier et coopérer à plusieurs programmes de recherche, trouvant leur origine dans l'acquisition et l'utilisation par l'IPC de l'appareil LINAC-IRM, pour exploiter pleinement son potentiel et positionner l'IPC sur de nouveaux programmes de recherche permettant d'accélérer la personnalisation thérapeutique en radiothérapie oncologique:
  - a. RECHERCHE CLINIQUE
    - i. Etude clinique : l'étude portera sur le pancréas et la possibilité de réduction des marges et d'augmentation de la dose (tolérance et efficacité). Le département du Pr Steinberg, UCLA, Los Angeles, CA – USA, va accueillir une post-doc de l'IPC pendant un an. L'objectif de son programme est :



1. La maîtrise de la technique – encore inconnue en France et peu dans l'UE où 3 appareils seulement sont exploités à ce jour ;
2. La recherche d'optimisation des méthodes ;
3. La discussion et validation des axes de développement ;
4. La création de partenariats durables.

Cette étude permettra de comprendre l'impact dosimétrique des marges de traitements afin de limiter l'irradiation des tissus sains aux faibles doses et d'obtenir des gradients de dose plus élevés sur les masses tumorales. Le but de ce travail est donc d'examiner la pertinence et l'efficacité clinique de la radiothérapie guidée par l'IRM.

ii. Etude clinico-biologique : l'étude portera sur la prostate et les possibilités de boost guidé par l'image, incluant :

1. un versant clinique : possibilité de boost guidé par l'imagerie IRM (impossible avec les techniques actuelles, la tomographie assistée par ordinateur ne permettant pas de visualiser la prostate et encore moins la tumeur dans la prostate) et
2. un versant radiomique (corrélation signal imagerie et réponse tumorale, statut génomique).

Avec le même objectif que l'étude portant sur le pancréas, une étude clinique sera menée également sur la prostate, organe difficilement visualisable par tomographie assistée par ordinateur ou CT (Computerized Tomography). Après avoir examiné la pertinence et l'efficacité de la radiothérapie guidée par l'IRM, les résultats seront additionnellement analysés en fonction du patrimoine génétique des patients atteints du cancer de la prostate. Les signaux obtenus par imagerie pourront être corrélés avec le statut génomique des patients et/ou leur capacité à répondre aux traitements dans le but de déterminer une stratification de patients selon ces trois caractères.

## b. RECHERCHE FONDAMENTALE

### → BIOLOGIQUE

i. Etude biologique : elle vise à faire suite à une première phase, initiée en 2016 (Dr Violaine FORISSIER, laboratoire du Pr Emmanuelle CHARAFE-JAUFFRET), recherchant les mécanismes de résistance des cellules souches cancéreuses aux rayonnements ionisants, en lançant à partir de novembre 2017 une thèse étayant les résultats préliminaires, avec plusieurs axes d'investigation :

1. validation des résultats de l'étude préliminaire (comportement des cellules souches et non-souches selon le type de fractionnement) ; études in vitro et in vivo ; corrélation avec les caractéristiques moléculaires de ces cellules.
2. radiomics : analyse du signal radiologique (l'IRM fournit 8 images/seconde nous permettant d'accéder à une banque de données atteignant la taille du Big Data), couplé à l'analyse cellulaire.

ii. Etude clinicobiologique « radiomics » : elle portera sur :

1. L'étude des signaux d'imagerie IRM des tumeurs (Start-up Montpellier) (axe : pancréas, foie) couplés à l'analyse génomique (NGS, CRCM IPC Marseille, Pr BERTUCCI) ;
2. La détermination d'un modèle prédictif de réponse (sensibilité à la radiothérapie) et de toxicité.

Cette étude consistera à identifier et caractériser les cellules cancéreuses résistantes aux rayonnements ionisants puis à élucider les mécanismes de résistance de ces cellules en utilisant une approche oncogénomique. Les analyses génomiques des patients couplés aux signaux d'imagerie IRM de cellules in-vitro et/ou de cellules isolées de biopsies peuvent permettre de définir des sous-populations de patients qui répondront aux traitements différemment selon leur patrimoine génétique et leur signature d'imagerie IRM. Cette stratification de patients permettra de développer une médecine personnalisée.

### → PHYSIQUE

i. Modélisation de la machine : contrôle de l'absence d'impact du champ magnétique sur le dépôt de dose, en utilisant le système « GATE » (système de simulation statistiques « monte carlo » qui simule les interactions des photons dans la matière, les dépôts de dose), développé au sein de l'équipe du CPPM (Christiant Morel, Luminy). (vérifier la précision des données « constructeur » en présence du champ magnétique). Pour l'équipe de recherche, cette évaluation permettra une application clinique innovante du modèle GATE développé.

ii. Recherche d'amélioration/ évolution des séquences IRM dans un but d'optimisation des traitements. Utilisation de cartes quantitatives permettant d'avoir une information biologique d'évolution de la tumeur par corrélation (ex : ADC/cellularité), applicable sur un IRM 0.5T, à tester sur IRM 0.35T, porte d'entrée de la radiothérapie moléculaire ; Société OLEA, La Ciotat) Objectifs : suivre la réponse tumorale, orienter le surdosage, application : prostate (sur la base d'un travail préliminaire en cours de rédaction)

iii. Etude radiomics. En partenariat avec la société OLEA (La Ciotat) : couplage du signal IRM avec les données génétiques de la tumeur (obtenues par séquençage), afin d'en tirer des modèles de prédiction de réponse, et de progresser dans la médecine personnalisée.



iv. CiNAM/DOCAMU : étude d'une sonde miniaturisée pour mesure de la dose in vivo avec le Centre interdisciplinaire de Nanoscience de Marseille: projet retenu et financé, devant démarrer dernier trimestre 2017, avec proposition d'extension à l'IRM embarquée.

Cette étude a pour but d'améliorer la précision du calcul des doses en utilisant une modélisation des réponses de la machine via la méthode de simulation statistique « Monte Carlo », basée sur le tirage de nombres pseudo-aléatoires suivant des lois de probabilité ou de fonctions de densité de probabilité qui décrivent des processus naturels, biologiques ou bien physiques. Les résultats obtenus par la méthode Monte-Carlo sont soumis à des incertitudes statistiques (évaluation de la méthode GATE, Geant4 Application for Tomographic Emission, 9(i)), et des incertitudes physiques (ii).

Le but final est d'utiliser le modèle GATE pour planifier des traitements de radiothérapie guidée par IRM de façon efficace, fiable, avec une utilisation aisée et des temps de calcul relativement satisfaisants pour la routine clinique. Des modèles prédictifs seront également testés en intégrant la fonction "génomique" des patients dans la grille de calcul de simulation afin d'affiner la stratification des patients pour une médecine hautement personnalisée.

L'acquisition de l'appareil est d'un coût nettement supérieur à celui des appareils « classiques » de radiothérapie. La prise en charge à l'IPC s'effectue exclusivement sur la base des tarifs de la sécurité sociale et les dépassements d'honoraires ne sont pas pratiqués dans l'établissement : comme un nombre moins élevé de patients peuvent être traités par jour avec l'appareil LINAC-IRM, les aides publiques sollicitées auprès des cofinanceurs iront soutenir l'achat de l'appareil.

Toutefois, pour que l'IPC puisse remplir ses missions de service public, qui lui sont confiées par la loi, cette acquisition s'accompagnera de programmes de formation et de recherche qui vont permettre d'évaluer les performances de l'appareil, de tester ses potentialités dans le traitement de cancers complexes (pancréas en particulier) et la personnalisation des radiothérapies et, au final, d'améliorer la prise en charge des patients, à l'IPC d'abord puis dans l'ensemble des établissements de santé qui bénéficiera des fruits des travaux conduits à l'IPC. C'est pour permettre la mise en place de ses opérations de formation et de recherche à partir d'une technologie nouvelle que l'IPC sollicite un soutien au titre du FEDER en Région PACA.

#### Objectifs recherchés :

A travers cette opération, l'IPC poursuit plusieurs objectifs :

1. D'abord, rester à la pointe de la recherche sur le traitement des pathologies cancéreuses par radiothérapie, un objectif qui participe pleinement à sa mission d'amélioration de la prise en charge des patients et de recherche sur l'ensemble des aspects thérapeutiques de la pathologie cancéreuse. De ce point de vue, la validation des avancées que la technologie IRM permet d'envisager de réelles avancées thérapeutiques, en particulier la personnalisation des traitements. L'étude clinique sur le pancréas, conduite à partir de résultats obtenus grâce au suivi de patients traités avec l'appareil LINAC-IRM, viendra renforcer le travail de l'IPC déjà mondialement reconnu en la matière (cf. travaux du Dr Juan Iovanna) :

- Actuellement 4ème cause de mortalité par cancer en France, on estime que ce sera la seconde en 2030. Améliorer la prise en charge, tant diagnostique que thérapeutique, des cancers du pancréas, constitue donc un enjeu majeur pour les équipes de recherche fondamentale ou translationnelle ;
- Le principal problème dans l'irradiation du pancréas est la proximité du duodénum, des reins, et de la moelle : les traitements par radiothérapie avec des appareils classiques connaissent de trop faibles taux de réussite, que le LINAC-IRM pourrait améliorer : les premiers résultats avec escalade de dose sous contrôle IRM sont très prometteurs ;
- A cela s'ajoute le problème du site de recalage (le pancréas est lui-même très mal visualisé par l'imagerie « type scanner »), un problème pour lequel la technologie IRM présente un grand potentiel d'amélioration de l'efficacité du traitement.

2. Renforcer son rôle pionnier dans le traitement des cancers, rôle qui incombe aux centres de lutte contre le cancer : si d'autres centres sont en train de s'équiper d'appareils couplant un accélérateur avec une IRM embarquée, ouvrant un champ nouveau de traitements en France et dans l'UE, l'IPC sera le seul établissement à utiliser cette technologie en PACA et l'un des rares en France (avec Montpellier). De ce fait, l'IPC soutient l'excellence de la région PACA dans un domaine clé de la filière santé et lui permet de rester parmi les régions les plus avancées en Europe dans le traitement des cancers par radiothérapie. Les études et travaux de recherche sur l'appareil demeurent également pionniers en France et dans l'UE et rencontreront un large écho dans le monde médical et scientifique ;

3. Tester, évaluer et valider des performances clés de l'appareil, qui doit permettre :
- o Un ciblage plus précis dans l'irradiation des tumeurs mobiles,



o Un arrêt de l'irradiation en cas de mouvement du patient et de sortie de la zone tumorale du champ d'irradiation,  
o Et une adaptation du traitement en fonction de l'évolution de la tumeur durant la cure de radiothérapie.  
Les activités scientifiques et médicales sont ainsi étroitement liées, afin de poursuivre l'objectif visant à coupler tolérance et efficacité des traitements.

4. Renforcer la visibilité internationale de l'IPC et de ses partenariats dans la recherche : avec l'acquisition de l'appareil LINAC-IRM, l'IPC peut participer à des activités médicales et de recherche aujourd'hui encore exclusives au niveau mondial. Les échanges avec UCLA à Los Angeles, CA – USA, placent d'emblée l'IPC à un niveau d'excellence mondiale (à ce titre la société ViewRay, fabricant de la machine, a attribué à l'IPC un financement de 100 000€ avec UCLA). Dans l'UE, les études clinicobiologiques seront menées avec les équipes de l'Institut régional du cancer de Montpellier (ICM), du centre allemand de lutte contre le cancer de Heidelberg (DKFZ) et du centre de recherche médicale de l'Université d'Amsterdam (VUmc). Cette excellence permet aussi à l'IPC d'entraîner à ses côtés des partenaires régionaux, notamment la société OLEA (startup de La Ciotat), l'AMU et le Centre de Physique des Particules de Marseille (le CPPM à Luminy).

5. Former une équipe technique et médicale, au sein de l'IPC, afin de lui permettre d'utiliser la nouvelle technologie LINAC-IRM et de doter l'IPC de nouvelles compétences dans le domaine du traitement par radiothérapie. Pour la seule utilisation du MRIdian, 1 poste ETP de radiothérapeute est créé, en plus de l'emploi d'un autre radiothérapeute, d'un ETP manipulateur, d'un physicien et de 2 informaticiens.

Au final, l'objectif de l'IPC est de rester à la tête de la révolution que subit la radiothérapie et de contribuer à une plus large utilisation des possibilités nouvelles de traitement qu'elle offre pour améliorer la prise en charge de patients atteints de cancer jusqu'ici très difficiles à soigner.

### Résultats escomptés (cible visée)

Les résultats du projet seront d'une très grande importance médicale et technique, en ce qu'ils permettront de:

1/ Mieux traiter les patients par le biais de la radiothérapie par :

- L'amélioration des traitements :
  - o Visualisation des volumes cibles ;
  - o Positionnement du patient ;
  - o Gestion des mouvements du patient ;
  - o Pas d'images RX supplémentaires.
- L'amélioration du confort des patients :
  - o Pas de marqueurs extérieurs ;
  - o Non invasif.
- La personnalisation thérapeutique en radiothérapie oncologique.

2/ Former l'équipe de l'IPC à de nouvelles possibilités de traitement de cancers jusqu'ici difficiles à prendre en charge :

- Maîtriser une technologie de rupture :
  - o Traiter en adaptant en temps réel la forme du faisceau d'irradiation à la forme de la lésion visualisée au moyen de l'imagerie IRM ;
  - o Développement de radiomics, couplant les données du signal imagerie à des données cellulaires et génomiques.
  - o Application clinique innovante du modèle GATE développé par l'équipe du CPPM.
- Mieux traiter des cancers difficiles et/ou complexes (pancréas, foie, prostate):
  - o Contourage des organes et optimisation de la dose pour adapter le traitement quotidien ;
  - o Précision du traitement accrue permettant d'utiliser des doses plus importantes et de réduire le nombre de séances (hypo fractionnement) ;
  - o Cumul de la dose délivrée après chaque traitement offrant la possibilité de revoir et d'adapter le traitement.

3/ Valider des hypothèses techniques qui permettront d'améliorer la technologie combinant accélérateur et IRM embarquée :

- Recherche et connaissance en radiomics :
  - o Corrélation signal imagerie et réponse tumorale, statut génomique ;
  - o Analyse du signal radiologique couplé à l'analyse cellulaire.
- Recherche sur la mesure et le calcul de dose, la réponse tumorale et le dépôt de dose :
  - o Intérêt dans le développement de la technique en radiothérapie



o Avoir une information biologique d'évolution de la tumeur par corrélation

4/ Poursuivre la recherche sur le cancer du pancréas :

- L'étude de la possibilité de réduction des marges (tolérance) est particulièrement prometteuse pour mieux traiter les cancers du pancréas ;

5/ Permettre de nouvelles applications :

- Cancer de la prostate : recherche de possibilités de boost guidé par l'imagerie (seulement possible avec IRM du fait de la densité de contraste de la prostate) ;
- Cancer du col utérin : recherche de l'impact de l'imagerie IRM et de la radiothérapie adaptative sur le contrôle tumoral et la tolérance.

#### Calendrier et phasage de l'opération :

Période prévisionnelle d'exécution	Début : 15/10/2017	Fin : 30/09/2020
------------------------------------	--------------------	------------------

L'IPC a passé le bon de commande de l'appareil LINAC-IRM au mois de juin 2017.

Toutefois, l'opération présentée dans ce dossier commence véritablement au mois d'octobre 2018, avec le début des études cliniques sur MRidian dans le cadre des travaux conduits par le Dr TYRAN à UCLA.

### DEPENSES ET RESSOURCES

#### Postes de dépense

Type d'assujettissement	TTC
Type d'échéancier	Pas d'échéancier

#### Détails des postes de dépense

Catégorie de dépense	Direct/Indirect	Fonctionnement/ Investissement	Montant ( TTC)
Dépenses de personnel	Direct	Fonctionnement	931 311,00 €
Salaires et charges			
Total :			931 311,00 €

#### Ressources

Les co-financeurs sollicités couvrent-ils la même période d'exécution et la même assiette de dépenses éligibles ?	Non
Le porteur a-t-il sollicité une avance pour le fond européen ?	Oui





<i>Détails des ressources</i>								
<i>Financier</i>	<i>Partenaire</i>	<i>Imputation</i>	<i>Régime d'aide</i>	<i>Taux(%)</i>	<i>Montant (€ HT)</i>	<i>Montant réalisé</i>	<i>Montant retenu</i>	<i>Taux d'avancement</i>
UNION EUROPEENNE	Fonds européen de développement régional		SA.40391 / Régime cadre exempté d'aides à la RDI	0,00	0,00			
<b>Total co-financeur</b>				<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
Bénéficiaire				100,00	931 311,00			
COUT TOTAL ELIGIBLE				<b>100,00</b>	<b>931 311,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>





## INSTRUCTION

<b>Service instructeur :</b>	Direction des Affaires Européennes - PACA	<b>Avis du service instructeur :</b>	Défavorable
------------------------------	---	--------------------------------------	-------------

### Motivation du service instructeur :

#### SYNTHESE :

#Le projet « Recherche et développement sur accélérateur linéaire et IRM embarqué » est soumis à la réglementation en matière d'aide d'Etat. Son financement est encadré par le régime cadre exempté de notification SA n°40.391/Aide aux projets de recherche et développement. Or, des catégories de coûts budgétés n'entrent pas dans les coûts admissibles au titre du régime visé. En outre, et conformément à l'arrêté du 8 mars 2016, la dépense d'amortissement de l'équipement à partir duquel sont menées les recherches et études n'est pas éligible, la machine ayant été précédemment achetée grâce à des aides publiques de l'Etat, de la commune, du département, de la métropole et de la région. Au terme de cette analyse, le coût total potentiellement éligible est ramené à 931.311€. La contribution FEDER mobilisable est de 50% maximum, soit en dessous du seuil plancher éligible de 500.000€ de FEDER prévu dans l'AAP PI1a 2017. Le projet est inéligible #