

Lettre n°7, décembre 2020



La Lettre

des philanthropes

de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

LA FONDATION ARC POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER

Reconnue d'utilité publique, la Fondation ARC est 100 % dédiée à la recherche sur le cancer. Grâce à la générosité de ses donateurs et testateurs, elle alloue chaque année plus de 26 millions d'euros à des projets de recherche porteurs d'espoir pour les malades. Son objectif : contribuer à guérir 2 cancers sur 3 en 2025.

La Fondation ARC a pour mission de **lutter contre le cancer par la recherche**. Forte d'une expertise nationale et internationale, elle met en œuvre une politique scientifique visant à **accroître les connaissances sur tous les cancers**, à **favoriser l'innovation thérapeutique** et à **créer les conditions d'une recherche d'excellence**.

Menée en toute indépendance et sur l'ensemble du territoire, son action est guidée par l'intérêt général et l'excellence scientifique : elle identifie, sélectionne, finance et accompagne des programmes de recherche prometteurs.



La Fondation ARC est exclusivement financée par la générosité du public. Elle est agréée par l'organisme de contrôle le « Don en confiance » depuis 1999.

CONTACTS PHILANTHROPIE ET MECENAT



Odile de Laurens
Responsable Philanthropie
& Mécénat
01 45 59 59 73 / 06 45 96 91 43
odelaurens@fondation-arc.org



Ludivine Xatart
Cheffe de projet Philanthropie
& Mécénat
01 45 59 59 30
lxatart@fondation-arc.org

CHIFFRES CLÉS 2019

75,9 %

des dépenses
(29,4 millions d'euros)
consacrés au soutien
à la recherche et à
l'information du public

353

projets de recherche
soutenus pour un montant
de 26,2 millions d'euros

100 %

de nos ressources
proviennent de la
générosité du public

160 400

donateurs

39,3 M €

collectés auprès du public
dont près de la moitié
issue des libéralités
(legs et assurances-vie)



Dans notre lutte contre le cancer par la recherche, il est un critère que nous intégrons progressivement, de façon plus systématique et plus méthodique, c'est l'âge des patients.

Deux raisons à cela :

- parce que la biologie des cancers est différente selon les âges, ce qui implique une recherche de traitements adaptés,
- parce que le traitement du cancer pose, selon les âges, des questions auxquelles la médecine ne sait pas encore répondre : séquelles à vie pour les enfants guéris, risques de sur ou de sous traitement pour nos aînés.

Dès lors c'est une nouvelle recherche qui doit se déployer. Elle appelle de nouveaux modèles, de nouvelles compétences, de nouveaux systèmes....

Pour les enfants touchés par le cancer, objets de cette lettre, les progrès réalisés dans les dernières décennies sont époustouflants. On en guérit 80% : pour eux, un travail de fond doit être réalisé afin de réduire leurs séquelles de long terme et leur offrir un futur à plein potentiel. Mais ils ne doivent pas faire oublier les 20% pour lesquels aucun traitement actuel n'est efficace.

Pour cette fraction de patients non répondeurs, il y a un besoin urgent et vital de trouver d'autres approches. Nous nous engageons donc dans de nombreux projets afin de leur permettre d'accéder aux innovations thérapeutiques en cours de développement.

Nous ne le répéterons jamais assez, et l'interview de Gilles Vassal le démontre magistralement, le secteur non lucratif a un rôle majeur à jouer sur ces sujets : la recherche en oncopédiatrie, par exemple, qui concerne comparativement peu de patients, s'est longtemps essentiellement appuyée sur les fruits de la générosité.

C'est donc grâce à l'engagement de nos donateurs que tout cela est possible.

Je vous souhaite une bonne lecture et vous remercie pour votre présence à nos côtés.

Claude Tendil

Président du Conseil d'administration
de la Fondation ARC



Sur la question de l'oncopédiatrie, la Fondation ARC s'est positionnée en faveur de la mise à disposition, pour les enfants et adolescents, des approches thérapeutiques révolutionnaires ciblées sur des voies de signalisation moléculaires perturbatrices (de niveau infra-cellulaire).

Elle a d'emblée situé son action sur des dispositifs porteurs de dimension internationale.

La Fondation ARC se réjouit que, grâce aux travaux de l'un de ces ambitieux programmes, la puissance publique française ait décidé de séquencer toutes les tumeurs des enfants : la preuve de concept établie par le programme académique MAPPYACTs a en effet convaincu France Génomique d'intégrer cette étape dans la prise en charge de tous les enfants et adolescents touchés par le cancer à partir de janvier 2020.

Ce dispositif national ouvre le chemin à la mise en place des thérapies ciblées pour les enfants et distingue notre pays dans le panorama international de l'oncopédiatrie.

Certes, générer ces données très fines est cardinal pour soigner chaque cancer de façon spécifique.

Mais ces données d'une telle finesse doivent aussi impérativement nourrir la recherche : ce sont en effet elles qui

recèlent les clés de compréhension de la biologie des tumeurs pédiatriques.

La Fondation ARC fait donc en sorte que ces données précieuses - échantillons, données cliniques sur les enfants,... - puissent alimenter les travaux des meilleures équipes de recherche et, partant, les progrès de demain en oncologie pédiatrique. Tout en visant des économies de temps et d'argent, elle rapproche de façon dynamique la recherche clinique, proche du patient, et la biologie fondamentale en laboratoire.

La Fondation ARC a l'intention de poursuivre ce soutien à une dynamique vertueuse afin de faire bouger les lignes pour les 20% d'enfants et adolescents concernés par le cancer que, pour l'instant, la médecine ne parvient pas à sauver. Comme thématique de recherche en cancérologie, l'oncopédiatrie constitue l'un des nouveaux champs d'investigation qu'il ne faudra plus ignorer.

Soucieuse d'intégrer et de soutenir les sujets porteurs, éclairceuse, initiatrice, la Fondation ARC partage avec vous à travers ces échanges un état des lieux des connaissances sur « ce monde intérieur ».

Nancy Abou-Zeid
Directrice scientifique



Gilles Vassal

Chercheur, spécialiste des cancers des enfants

Après des études de médecine à Paris, un internat marquant en cancérologie pédiatrique et un PhD en pharmacologie, la vocation de Gilles Vassal est limpide : plonger dans la recherche pour mieux comprendre les tumeurs de l'enfant et développer de nouveaux traitements.

Professeur des Universités depuis 1999, et directeur de la recherche clinique à Gustave Roussy jusqu'en 2019, ce professeur chevronné sent très vite la nécessité d'inscrire la France dans des actions de lutte contre les cancers pédiatriques qui dépassent ses simples frontières. En 2003, il crée ITCC, un réseau européen pour évaluer précocement les nouveaux médicaments : un réseau qui compte aujourd'hui 63 institutions dans 16 pays. Puis en 2015, il crée ACCELERATE, une initiative internationale où médecins et chercheurs, industriels, réglementaires et parents travaillent ensemble pour faire bouger les lignes et accélérer le développement des innovations. En parallèle, il mène plusieurs essais majeurs en cancérologie pédiatrique, notamment l'essai européen AcSé-ESMART ou encore MAPPYACTS, financés en partie par la Fondation ARC. Deux programmes qui ont installé en France la médecine de précision pour tous les enfants atteints de cancer.

Actuellement membre du conseil de la SIOPE (the European Society for Paediatric Oncology) et de plusieurs autres sociétés savantes, Gilles Vassal est l'auteur de plus de 250 publications.

Cancers de l'enfant : des maladies rares en attente de nouveaux modèles

Gilles Vassal, pouvez-vous nous expliquer la spécificité des cancers de l'enfant ? Sont-ils différents des cancers de l'adulte et si oui, en quoi ?

Tout d'abord, les cancers de l'enfant sont différents de ceux de l'adulte. Un enfant n'a pas derrière lui des années de tabagisme, de consommation d'alcool, d'exposition prolongée au soleil, de mauvaise hygiène alimentaire et de manque d'activité. Il n'y a pas de cancer du sein, du poumon ou de la prostate chez l'enfant. Il y a plus de 60 cancers pédiatriques différents dont les plus fréquents sont les leucémies, les tumeurs cérébrales, les lymphomes et le neuroblastome.

On imagine que la question « pourquoi ? » arrive très vite dans la tête des parents ?

Effectivement, c'est la deuxième question que posent les parents après « est-ce que mon enfant va guérir ? ». Mais dans la majorité des situations, nous n'avons pas la réponse à la question de la cause du cancer de l'enfant. Des observations font penser que, pour 10 % à 15 % de cas, il y a une origine génétique mais qui n'est pas encore connue. Une autre hypothèse attribue un rôle au système immunitaire qui pourrait être défaillant, en ne contrôlant pas l'émergence de cellules anormales. Enfin, des enquêtes épidémiologiques ont été conduites pour chercher des facteurs liés à l'environnement, mais elles n'ont pas validé les hypothèses.

C'est pourquoi il faut accélérer les recherches sur la biologie, la génétique et l'immunologie des tumeurs pédiatriques pour comprendre l'origine de ces cancers survenant dans l'enfance, en continuant la veille épidémiologique de qualité mise en œuvre en France pour générer des études spécifiques lorsqu'il y a une suspicion.

Les tumeurs de l'enfant sont-elles différentes des tumeurs adultes ?

Oui, et c'est là une autre différence : les cancers de l'enfant sont des tumeurs particulières, « immatures ». Elles comportent beaucoup de cellules malignes qui se divisent activement, à l'opposé de beaucoup des tumeurs observées chez l'adulte.

De fait, les cancers de l'enfant se développent très rapidement, à la différence par exemple du cancer adulte du côlon où le développement se fait sur de nombreuses années, dans la plupart des cas.

On imagine que cela a des implications majeures en termes de traitement ?

C'est certain. Plus de 80 % des cancers de l'enfant sont sensibles à la chimiothérapie à la différence de beaucoup des cancers de l'adulte. En effet, la chimiothérapie est plus efficace sur des tumeurs dont les cellules se divisent rapidement. Pour la même raison, les cancers pédiatriques sont sensibles à la radiothérapie.

Pourtant chimiothérapie et radiothérapie ne sont pas la panacée ?

Il y a, effectivement, des phénomènes de résistance aux chimiothérapies et de rechute. L'utilisation de la radiothérapie est limitée par les conséquences sévères de l'irradiation des tissus sains chez un enfant en pleine croissance. Ceci explique que le cancer reste la première cause de décès par maladie chez l'enfant.

On va donc traiter le cancer différemment en fonction de l'âge. Mais à quel âge finit-on d'être un enfant ou un adolescent pour devenir un adulte ?

C'est une question importante car il faut garantir que l'offre de soins la mieux adaptée soit proposée par des équipes expertes, quel que soit l'âge de l'enfant et de l'adolescent ! Jusque dans les années 1980, il y avait une approche administrative : un enfant était considéré comme tel jusqu'à 15 ans et 3 mois, puis après, il était traité chez les adultes. Ces bornes administratives n'étaient souvent pas appliquées par les équipes soignantes. Il est maintenant admis que les adolescents et les adultes jeunes souffrant d'un cancer ont besoin d'une prise en charge dans des structures de soins dédiées.

Mais ce n'est plus la définition qui a cours aujourd'hui ?

En effet, aujourd'hui, l'organisation hospitalière intègre à la fois une dimension biologique, qui privilégie la notion de continuum, d'un être en développement, et le parcours de vie de la personne (avec un petit ami ou une petite amie, une scolarisation, des études universitaires, un emploi, ou à la recherche d'un emploi, des besoins relationnels, ludiques et cognitifs très différents selon les périodes...). C'est ainsi que s'est développé ces dernières années le concept d'AYA, pour adolescent jeune adulte [acronymes anglais : AYA (*Adolescent and Young Adults*) ou TYA (*Teenagers and Young Adults*)].

Alors à quel âge cesse-t-on d'être un « adolescent jeune adulte » ?

En général, on met la barre à 25 ans mais pour certaines pathologies, ça a du sens d'aller plus loin.

Il y a différentes propositions d'offre de soins qui ont été créées pour les adolescents jeunes adultes entre 15 et 25 ans, avec des secteurs mixtes ; c'est une vraie évolution

pour adapter au mieux les prises en charge, avec pour objectif qu'un patient traité pour un cancer le soit par une équipe experte dans le traitement et la prise en charge de ce cancer, dans une approche dite holistique.

Cela dit, pour l'enfant ou l'adolescent guéri, l'histoire n'est pas terminée...

C'est l'un des grands sujets de l'oncologie pédiatrique. On sait qu'à peu près deux tiers des adultes guéris d'un cancer dans leur enfance ont des complications à long terme, dues à leur maladie ou aux traitements utilisés. Pour un tiers d'entre eux, ces complications sont sévères et impactent leur vie d'adulte au quotidien. Les principales séquelles identifiées sur le long terme sont des complications cardio-vasculaires, neuro-cognitives ou hormonales. Les complications hormonales ne mettent pas la vie en danger mais elles compromettent la fertilité à long terme.

L'impact des traitements des tumeurs du cerveau sur les capacités d'apprentissage, d'idéation dans le quotidien doit être identifié très tôt par des médecins spécialisés, en coordination avec les professeurs, les neuropsychologues, les rééducateurs... pour assurer une prise en charge précoce.

À l'heure actuelle, au niveau français et européen, on cherche à encadrer le devenir de ces jeunes patients. Un passeport électronique, le « *survivorship passport* », a été créé. Donné au patient guéri, il résume sa maladie et les traitements qu'il ou elle a reçus. Il définit les risques potentiels pour chaque patient et les mesures de suivis nécessaires. Ainsi le patient devient l'acteur de son propre suivi.

Quel bilan peut-on faire sur la recherche et la prise en charge des cancers pédiatriques ?

C'est un bilan plutôt encourageant : sur les 50 dernières années, les taux de guérison ont été multipliés par 2, on est passé d'un taux de guérison global de moins de 40 % à 80 % aujourd'hui. Cependant, le cancer reste

« Il y a plus de 60 cancers pédiatriques différents dont les plus fréquents sont les leucémies, les tumeurs cérébrales, les lymphomes et le neuroblastome. »

la première cause de décès par maladie chez les jeunes avec plus de 6 000 morts par an en Europe. C'est toujours un problème de santé publique.

La médecine a de quoi se féliciter !

Oui ! Au début des années 1950, les services de pédiatrie générale ne savaient pas comment prendre en charge les enfants qui avaient un cancer. En Île-de-France, ils les adressaient à Odile Schweisguth qui créait son service à l'Institut Gustave Roussy à Villejuif pour les tumeurs solides, ou à Jean Bernard à l'hôpital Saint-Louis, à Paris pour les leucémies. Très tôt, ces deux pionniers de la cancérologie pédiatrique ont compris qu'il fallait prendre en charge les enfants dans des services spécialisés.

Les avancées, sur ces 50 dernières années, ont été faites par les pédiatres oncologues et hématologues, avec les chirurgiens et les radiothérapeutes qui, ensemble et en association avec d'autres médecins européens et internationaux, ont créé des programmes de recherche académique, des essais cliniques, pour améliorer les taux de guérison. C'est comme cela qu'on a progressé dans le traitement des néphroblastomes, puis des leucémies, des neuroblastomes... C'est ainsi que la prise en charge des enfants s'est structurée en Europe, au sein de la Société Européenne d'Oncologie Pédiatrique (SIOP Europe).

Mais quels progrès ont permis ce saut spectaculaire ?

Tous ces progrès dérivent uniquement de l'utilisation de l'arsenal thérapeutique existant dans les pharmacies des hôpitaux, en développant des combinaisons de chimiothérapies et des stratégies thérapeutiques validées dans des études académiques. Les progrès ont été aussi possibles grâce au développement des traitements de support (antibiothérapie, transfusion, prise en charge de la douleur, supports hématopoïétiques...).

Les progrès sont aussi le fruit d'un travail pluridisciplinaire conduit ensemble à l'échelle européenne et internationale et mené sur un principe simple : on ne peut faire des progrès qu'en travaillant ensemble, au-delà des frontières.



*« Sur les 50 dernières années, le taux de guérison ont été...
est passé d'un taux de...
moins de 40 % à 80 % »*



*« Les années, les taux
multipliés par 2, on
de guérison global de
30 % aujourd'hui. »*

Quoi qu'il en soit, en terme de traitements, de nouveaux médicaments, on a surtout appris au cours des 50 dernières années à utiliser le mieux possible les traitements existants pour guérir les enfants. Mais il n'y a pas eu, jusqu'à un passé récent, d'événement thérapeutique majeur en termes de prise en charge des cancers de l'enfant jusqu'à l'arrivée des premières thérapies ciblées (pour les leucémies et les tumeurs solides) et des CAR-T cells.

Qu'est-ce que cette révolution des CAR-T Cells en cancérologie pédiatrique ?

C'est une avancée majeure en immunothérapie des cancers, une thérapie personnalisée préparée spécialement pour chaque patient. Les premières études ont été réalisées chez l'enfant en situation d'échec de traitement pour une leucémie lymphoblastique aiguë, le plus fréquent des cancers chez l'enfant.

Il s'agit de prélever les lymphocytes T chez l'enfant à partir du sang circulant et de les transformer *in vitro* pour en décupler l'activité. Ils sont ensuite amplifiés puis réinjectés. Pour chaque enfant, ce sont ses propres lymphocytes boostés qui vont détruire les cellules leucémiques. Le traitement entraîne des toxicités très importantes qui nécessitent souvent une prise en charge temporaire en réanimation, mais il est très efficace. Emma, la première enfant traitée aux États-Unis à l'âge de 7 ans, après avoir rechuté plusieurs fois et reçu tous les traitements connus, est maintenant une adolescente de 15 ans, guérie.

Est-ce l'innovation thérapeutique que l'on attendait ?

C'est un nouveau traitement très innovant et efficace, maintenant disponible. Il ouvre de nombreuses perspectives dans plusieurs pathologies qui sont en développement tant chez l'enfant que chez l'adulte. Ce n'est pas LA solution, mais une des solutions thérapeutiques innovantes pour guérir plus et mieux les enfants. Car il n'y aura pas UNE solution pour tous les cancers, mais des traitements adaptés au mieux à chaque patient.

Dans tous les cas, aujourd'hui nous sommes arrivés à un plateau. 80 % d'enfants guéris, c'est un chiffre encourageant mais nous ne pouvons pas nous en contenter, d'autant que, comme je vous le disais, ces 80 % de guérisons se font souvent au prix de lourdes séquelles.

Justement, quelles sont les nouvelles pistes pour arriver à guérir les 20 % restants ?

Il nous faut des solutions innovantes – des immunothérapies et des thérapies ciblées – et de nouveaux traitements, encore inconnus à ce jour et qui permettront de cibler les altérations spécifiques présentes dans les cancers pédiatriques. On y arrivera par la science, puis par la translation rapide de ces découvertes fondamentales vers l'innovation thérapeutique.

Mais alors que manque-t-il aujourd'hui pour progresser ?

Ce qu'a révélé l'analyse moléculaire des tumeurs des enfants, travail devenu possible depuis plus de 10 ans grâce aux progrès technologiques, c'est que les cancers pédiatriques représentent une succession de maladies rares à la biologie particulière, non encore complètement élucidée : on en compte plus de 60 différents... Il faut absolument poursuivre cette investigation systématique des particularités biologiques des cancers des enfants, en déployant tous les outils d'intelligence artificielle sur de larges quantités de données partagées par tous les chercheurs. Comprendre comment les cancers se développent chez l'enfant et pourquoi, est le prérequis à de nouveaux traitements efficaces.

Que faire déjà avec les connaissances acquises depuis 10 ans ? Est-ce que ce sera utile pour les patients ?

C'est tout l'enjeu du moment...! Il faut que les découvertes déjà faites, les portes qui s'ouvrent grâce à la technologie, mènent à des essais cliniques, qu'elles arrivent au lit du patient. La recherche actuelle en oncologie adulte tente d'introduire le ciblage des altérations associées aux cancers dans l'arsenal thérapeutique. Cette médecine de précision englobe l'immunothérapie qui parvient à rediriger le système immunitaire contre les cellules cancéreuses avec des succès incontestables.

L'enjeu est d'engager le même processus en oncologie pédiatrique sur la base des informations désormais disponibles.

Est-ce possible ?

Certaines expériences le prouvent. Prenons l'exemple d'un gène, NTRK, dont la forme fusionnée est retrouvée dans plusieurs pathologies de l'enfant et de l'adulte. En mars 2015 a débuté l'évaluation clinique du premier inhibiteur de NTRK, le larotrectinib. Trois ans plus tard, le médicament était approuvé aux États-Unis pour le traitement des cancers de l'adulte et de l'enfant présentant cette altération spécifique. L'Europe a suivi un an plus tard. Dans près de 80 % des cas étudiés, des régressions tumorales sont observées. Ceci démontre que si l'on connaît le tendon d'Achille d'une tumeur, on peut développer des traitements efficaces.

« Les cancers de l'enfant sont rares voire très rares. Ils ne représentent pas un marché permettant un retour sur investissement. »

Quels sont les freins aux innovations thérapeutiques chez l'enfant ?

Il y en a plusieurs que nous essayons de lever progressivement. Un des freins est l'accès des adolescents aux essais cliniques conduits chez l'adulte. Les laboratoires n'ouvrent que très peu l'inclusion de leurs essais pour adultes aux patients de la tranche d'âge 12-18 ans. Il n'y a pas de raison juridique ou réglementaire, alors qu'il y a des situations où c'est médicalement et scientifiquement justifié. Une des craintes des laboratoires est qu'un problème survenu dans l'essai et touchant des mineurs n'ait des conséquences néfastes pour la molécule testée. En réalité, techniquement et juridiquement, il n'y a pas de risque spécifique ni pour la molécule, ni pour l'enfant, mais il y a un état d'esprit et une habitude de ne pas faire.

On imagine que ce sont aussi des freins économiques qui limitent les industriels pour développer chez l'enfant ?

Oui. Les cancers de l'enfant sont rares voire très rares. Ils ne représentent pas un marché permettant un retour sur investissement.

C'est le cas de beaucoup des maladies de l'enfant. En 2001, le Parlement Européen et sa première Présidente, Madame Simone Veil, ont voté une résolution demandant à la Commission Européenne de mettre en place un règlement pour de meilleurs médicaments pédiatriques. Le Règlement Pédiatrique Européen a été lancé en 2007 avec des mesures incitatives et des obligations pour que les médicaments utilisés chez l'enfant, soient bien évalués, et ce, quelle que soit la maladie.

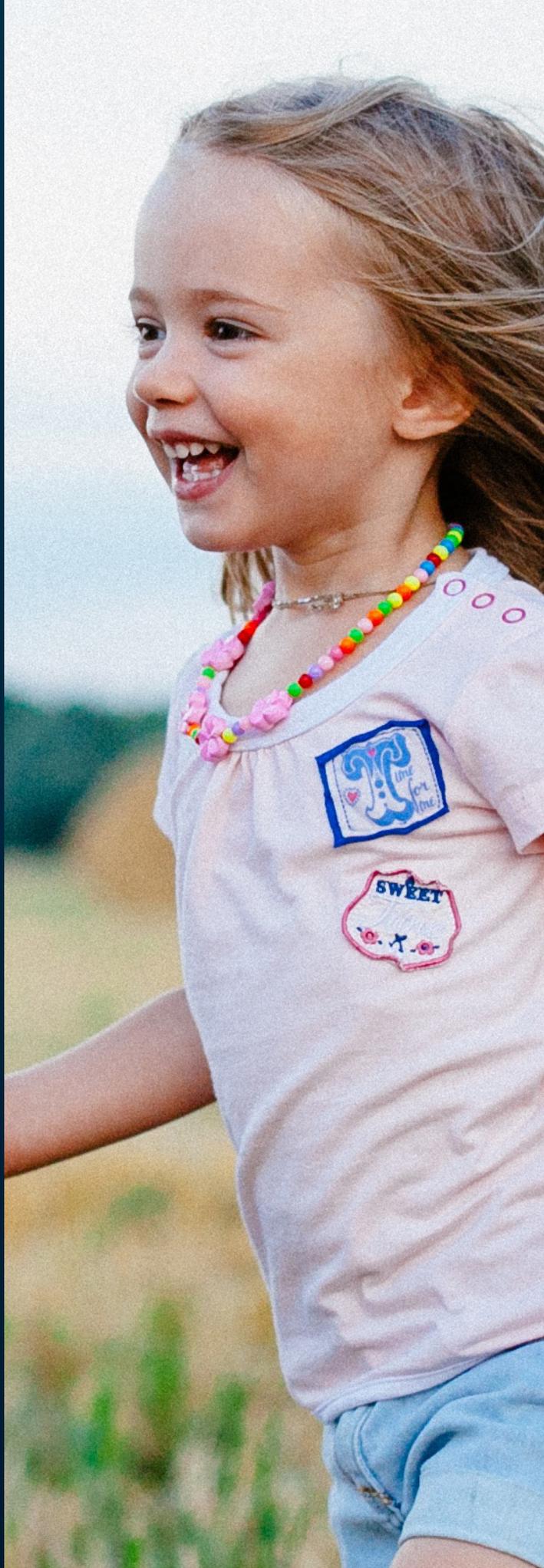
Cette intervention réglementaire a-t-elle fait bouger les choses ?

Le règlement prévoit que si un industriel développe un médicament dans une pathologie de l'adulte, et que cette maladie existe chez l'enfant, il a l'obligation de le développer chez l'enfant. Ce sont les fameux Plans d'Investigation Pédiatrique (PIP). À la fin du développement pédiatrique, et même en l'absence de résultats positifs, l'industriel est récompensé par une extension de 6 mois de la protection de son médicament dans toutes ses indications chez l'adulte. Ceci permet aux industriels de vendre le produit 6 mois de plus avant que les génériques n'arrivent.

Ce système d'obligation et de récompense a changé la donne. Le bilan à 10 ans a montré que ça avait bien fonctionné dans certaines pathologies : en rhumatologie, dans les maladies infectieuses... mais, hélas, pas pour les cancers de l'enfant.

Pourquoi l'oncologie pédiatrique n'a-t-elle pas bénéficié de cette réglementation ?

Pour le comprendre, il faut revenir au début de notre entretien : le cancer du poumon, le cancer du sein, le cancer de la prostate, cancers les plus fréquents chez l'adulte, n'existent pas chez l'enfant. Or, la réglementation dit : si la pathologie d'un nouveau médicament n'existe pas chez l'enfant, l'industriel peut obtenir une dérogation systématique et ne pas l'évaluer chez l'enfant... et ceci a concerné beaucoup de médicaments anticancéreux au cours des 10 dernières années. Alors que, dans les faits, plus de 80 % des médicaments de chimiothérapie utilisés pour traiter les cancers pédiatriques sont les mêmes que ceux utilisés chez l'adulte.



En réalité, il faut changer le règlement ?

Tout à fait, il faut se battre comme nous le faisons actuellement, avec les parents, pour que la loi se mette en phase avec les découvertes de la science et les besoins des enfants. Il s'agit de prendre en compte le mécanisme d'action d'un médicament, et de se poser la question : peut-il être efficace dans un cancer pédiatrique, compte tenu de ce que nous connaissons de la biologie de ce cancer de l'enfant, de ce qui le fait croître et métastaser ?

Avons-nous raté des occasions à cause de ces freins ?

Il y a plusieurs exemples, le plus démonstratif est celui du crizotinib.

Les thérapies ciblées ont significativement changé la prise en charge des patients souffrant d'un cancer du poumon. L'une d'elles est le crizotinib qui cible une altération du gène ALK présente dans moins de 10 % des cas. Le cancer du poumon n'existe pas chez l'enfant et le laboratoire a obtenu une dérogation pour ne pas faire de développement chez l'enfant...

Or l'altération biologique ALK, ciblée par le crizotinib, est présente dans plusieurs cancers de l'enfant.

Il n'y a donc pas eu de recherches menées chez l'enfant sur le crizotinib ?

Si, mais par des équipes académiques au niveau international. En France, c'est par l'essai AcSé-Crizotinib, du programme AcSé de l'INCa (Institut National du Cancer), que les enfants ont eu accès au crizotinib, qui s'est révélé très efficace pour le traitement du lymphome anaplasique et du sarcome ALK+. Les équipes académiques attendent que l'ensemble des données qui ont été générées soient utilisées pour obtenir une autorisation de mise sur le marché du crizotinib pour les enfants.

Il faut aussi souligner que l'existence d'une dérogation réglementaire a entraîné un retard significatif de plusieurs années dans le début de l'évaluation pédiatrique du médicament par les laboratoires de recherche académiques et donc une perte de chance pour des enfants !

Qui se bat aujourd'hui pour lever ces freins ?

Les associations de patients et de parents sont extraordinairement mobilisées et nous travaillons avec elles depuis plus de 5 ans, pour faire bouger les lignes.



Autre exemple significatif : en Grande-Bretagne, une adolescente en rechute d'un sarcome d'Ewing et âgée de 17 ans et 6 mois n'a pas pu participer à un essai sur une nouvelle thérapie ciblée parce qu'elle n'avait pas atteint l'âge requis, soit 18 ans. L'adolescente est décédée et, même si la maman savait que ce traitement en phase très précoce n'aurait pas sauvé sa fille, elle a jugé inacceptable de se voir refuser l'accès à une innovation thérapeutique disponible dans un essai clinique juste pour une question d'âge, qui plus est à 6 mois près.

Cette histoire tragique a été un des déclencheurs du projet FAIR (*Fostering Age Inclusive Research*) de la plateforme ACCELERATE pour que les adolescents participent aux essais conduits chez les adultes, quand c'est médicalement et scientifiquement justifié.

Qu'est-ce qu'ACCELERATE ?

C'est une initiative tout à fait unique, lancée il y a 5 ans dans le cadre d'un projet européen. C'est une plateforme internationale qui réunit des académiques, des associations de parents, des industriels et des régulateurs. En effet, l'EMA (Agence Européenne du Médicament), la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis, ainsi que les agences canadienne, australienne et japonaise y participent.

Il s'agit d'accélérer les innovations pour les enfants et adolescents atteints de cancer en identifiant ensemble les freins et les barrières et en trouvant ensemble des solutions.

Avons-nous d'autres exemples d'initiatives qui permettent d'amener plus vite au lit du jeune patient des innovations thérapeutiques ?

Il y a le programme MAPPYACTs, lancé en 2016 par Gustave Roussy en collaboration avec l'Institut Curie, et auquel la Fondation ARC apporte son soutien depuis plus de 5 ans. Ce programme vise les enfants en échec thérapeutique des traitements connus pour être efficaces. Pour chaque enfant, un portrait moléculaire a été réalisé de tous les gènes de

la tumeur afin d'identifier les gènes altérés, qui pourraient être des cibles pour proposer un nouveau traitement. 800 enfants ont participé à cette étude. L'essai MAPPYACTs est aujourd'hui fini. Il a d'ailleurs servi de preuve de concept pédiatrique pour le programme public France Génomique 2025, lequel propose un portrait moléculaire à tous les enfants en France qui en ont besoin.

« Il faut se battre comme nous le faisons actuellement, avec les parents, pour que la loi se mette en phase avec les découvertes de la science et les besoins des enfants »

Mais en quoi MAPPYACTs apporte-t-il des solutions aux enfants ?

MAPPYACTs est la première étape indispensable dont dérivent des avancées thérapeutiques notoires.

Grâce aux séquençages qui y sont réalisés, nous avons trouvé une fusion d'un gène (NTRK) dans la tumeur de 6 enfants qui ont pu participer à l'essai du tout premier inhibiteur de ce gène, le larotrectinib, dont je parlais tout à l'heure. En moins de 4 ans, ce médicament très efficace a reçu une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis puis en Europe pour le traitement des cancers porteurs de cette altération génétique chez l'adulte et chez l'enfant. C'est la première thérapie ciblée pour le traitement des tumeurs solides de l'enfant, et grâce à MAPPYACTs les enfants en France en ont bénéficié très tôt.

MAPPYACTs est aujourd'hui fini. Qu'a-t-il permis ?

L'enjeu avec MAPPYACTs était d'élargir le portefeuille d'essais pédiatriques de nouveaux médicaments à proposer à tous les enfants, selon les résultats des portraits moléculaires. C'est dans sa continuité que Gustave Roussy a pu lancer l'essai AcSé-eSMART.

AcSé-eSMART est un essai précoce européen original qui évalue plusieurs nouveaux médicaments en parallèle en proposant ces innovations aux enfants sur la base de leur portrait moléculaire tumoral. Déjà, 150 enfants ont eu accès aux innovations dans AcSé-eSMART en France, aux Pays-Bas et bientôt en Grande Bretagne, en Espagne, au Danemark et en Italie.

À quoi ressemblerait un modèle pour accélérer l'innovation en oncopédiatrie ?

Ce serait un modèle différent de celui de l'adulte, ne reposant pas uniquement sur les « Big Pharma », prenant en compte la rareté des cancers chez l'enfant et mobilisant toutes les parties prenantes, dans un environnement légal facilitant.

Ce modèle se fera par et avec la recherche académique, une recherche fondamentale, translationnelle et clinique coopérative, intégrée et performante, en partenariat avec les industriels, comme celle qu'ITCC (*Innovative Therapies for Children with Cancer*, le réseau européen des innovations thérapeutiques) met en œuvre.

Pouvez-vous développer ces différents points ?

Tout d'abord, il s'agit de renforcer la recherche fondamentale sur les cancers pédiatriques pour comprendre pourquoi un enfant développe un cancer et quels sont les mécanismes de succès et d'échec aux traitements, et pour ainsi générer autant de pistes thérapeutiques potentielles. L'agrégation et le partage des données, les Big Data, et le déploiement de l'intelligence artificielle représentent un enjeu stratégique majeur. À ce titre, le projet ITCC est en cours pour agréger les données de MAPPYACTs avec celles d'autres programmes européens pédiatriques de séquençage des tumeurs. Ensuite, il s'agit de faciliter et d'accélérer la translation des découvertes sur la biologie des cancers de l'enfant en innovations thérapeutiques. En particulier, en mettant en place des mesures incitatives pour que les petites entreprises, les start-ups, ceux qui créent l'innovation en somme, aient un intérêt à aller sur les cibles pédiatriques. Enfin, il s'agit de renforcer la recherche clinique académique, pour être les partenaires des start-ups et petites entreprises et pour conduire les essais que ne feront pas les industriels.

« Sans des financements mixtes associant académiques, industriels, États et organismes caritatifs, nous n'y arriverons pas. »

Mais qui finance de tels dispositifs ?

Excellente question, car on ne peut pas attendre des industriels qu'ils s'emparent seuls du sujet. C'est à la fois des partenariats public-privé associant académiques et industriels, mais aussi des financements stratégiques tant de l'Europe et des États, que des organismes caritatifs. Sans ces financements mixtes, nous n'y arriverions pas.

AcSé-eSMART, par exemple, est assuré pour 6 ans. Il est financé par la Fondation ARC et trois associations (Imagine for Margo, KickCancer, Fondation Kribskrank Kanner). Pour chaque nouvelle molécule, l'industriel participe non seulement en mettant la molécule à disposition de l'essai, mais aussi en finançant une partie du coût de l'essai dans les centres. Ainsi, AcSé-ESMART accélère l'accès aux innovations pour les enfants et les adolescents.

Donc, si on essaie de résumer les conditions nécessaires pour accélérer les innovations dans les cancers de l'enfant ?

Il faut plusieurs conditions :

- un soutien financier à la recherche fondamentale pour permettre d'identifier des nouvelles cibles thérapeutiques et à la recherche clinique académique,
- des mesures incitatives pour faire en sorte que les petites start-ups investissent ce champ,
- une mixité des financements, dans laquelle les associations et fondations jouent un rôle absolument majeur sur ces sujets peu rentables,
- un modèle global partenarial, qui fédère tous les acteurs du système, y compris les réglementaires,
- un environnement réglementaire favorable.

Si tout cela fonctionne, à quoi ressemblera la prise en charge des cancers pédiatriques dans 30 ans ?

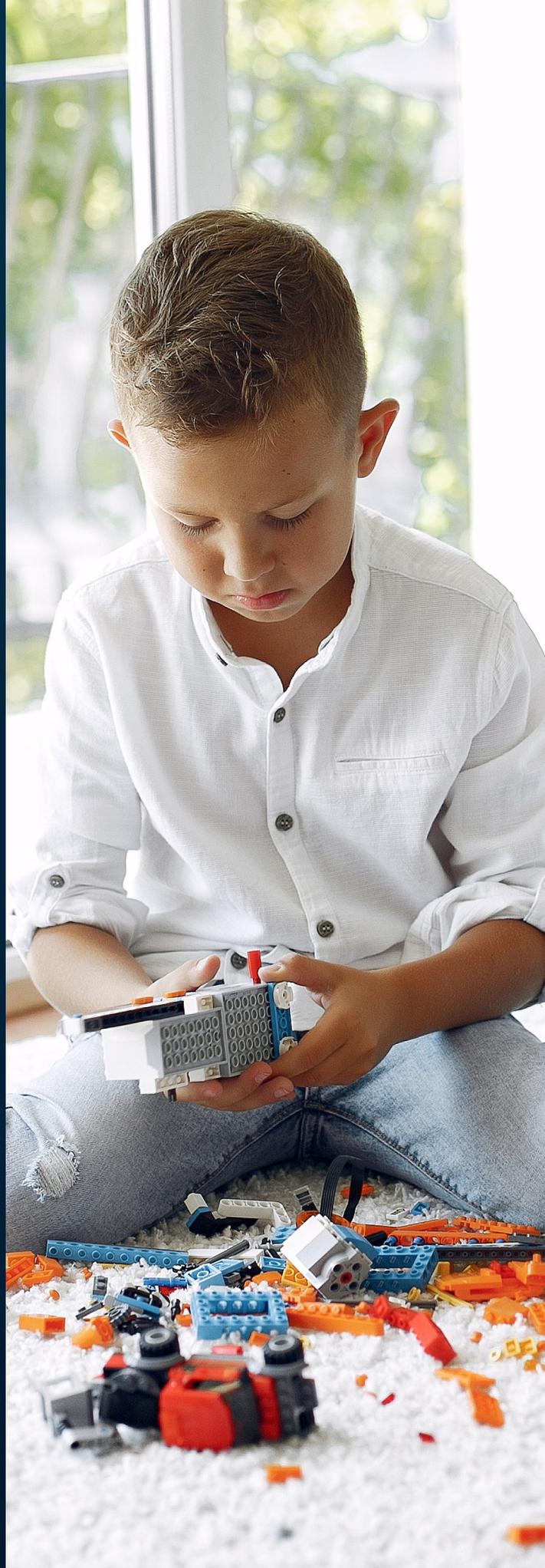
Question difficile ! D'ici 30 ans, j'espère qu'on aura une vraie égalité sur tout le territoire européen : aujourd'hui les disparités d'accès au diagnostic, aux traitements, et de chances de survie, sont majeures entre différents pays.

Dans 30 ans, on aura fait des progrès là où l'on reste démunie de traitements efficaces, on aura, j'espère, au moins une quinzaine de nouveaux médicaments spécifiques des cancers pédiatriques.

Dans 30 ans, l'analyse moléculaire des tumeurs sera faite en routine pour tous les enfants tout au long de l'histoire de leur maladie. Les traitements seront adaptés à chaque enfant pour réduire au mieux les risques à long terme et pour juguler les échappements thérapeutiques quand ils surviennent. Dans certaines situations, on pourrait même être capable de modéliser individuellement à l'avance l'évolution de la maladie.

Dans 30 ans, on saura répondre à la question « pourquoi mon enfant a un cancer ? » et on aura des programmes de suivi et de dépistage chez les enfants à risque.

C'est la mobilisation de tous et le travailler ensemble qui déplaceront les montagnes pour guérir plus et mieux les enfants qui ont un cancer.





L'homme derrière le chercheur

Vous êtes un irréductible optimiste ?

En 2003, j'ai participé à la constitution d'un réseau européen pour l'évaluation précoce de médicaments chez l'enfant. Ce réseau a répondu à un appel d'offres européen sur des essais cliniques précoces en oncologie. Nous n'avons pas été retenus par l'appel d'offres mais j'ai dit : « écoutez, on n'est pas retenu, on n'a pas d'argent, mais on va le faire quand même ». 17 ans après, l'ITCC (*Innovative Therapies for Children with Cancer*, qui réunit des services d'oncologie pédiatrique européens menant des essais précoces et des laboratoires de recherche, et collabore avec l'Australie et le Canada) est toujours là. On a commencé, on était une vingtaine, maintenant on a 63 centres dans 16 pays en Europe. Une récente analyse a révélé l'intérêt des industriels pour ce réseau... On vient de finir d'élaborer la stratégie d'ITCC pour accélérer les innovations dans les 7 prochaines années. Une stratégie qui sera lancée en 2021. Donc, je suis sans doute un optimiste, mais au fond, je dirais, plutôt, que je suis persévérant.

Générer du collectif, est-ce que c'est cela qui vous caractérise ? Vous auriez ce sens politique-là ?

Ah... Quand je dis qu'il faut mettre autour de la table des réglementaires, des industriels, des parents et des académiques, le concept est simple : travaillons ensemble pour faire mieux et plus vite. Mais la pratique est plus complexe ! Traiter à la fois avec la FDA (*Food & Drug Administration*, États-Unis), l'EMA (*European Medicines Agency*), des industriels, en présence des parents – et réellement écouter les parents... – ce n'est pas spontanément évident ! Parce que dans nos meetings, les parents ne sont pas des alibis, ils disent des choses intelligentes, font des propositions et les gens les écoutent... Donc, c'est complexe au début, mais ensuite on y arrive, tout le monde apprécie et on peut avancer plus vite. Est-ce être politique que de faire travailler les gens ensemble, en étant convaincu que sans cela rien n'est possible ?

De l'origine d'une vocation...

Enfant, je voulais devenir médecin pour guérir ma grand-mère. Pendant mon externat, j'ai été fasciné par un interne pédiatre humaniste dont la thèse de médecine était « L'enfant dans la poésie ». Pendant mon internat en pédiatrie, j'ai travaillé à Saint-Louis, en hématologie pédiatrique, avec le Professeur Guy Leverger et là j'ai été passionné par la prise en charge des enfants atteints de leucémies. C'était une médecine intensive, où il y avait de la biologie, de la cytologie, et surtout, il y avait de vraies discussions. Ce n'était pas seulement de la médecine : on faisait de la recherche. Ce n'était pas uniquement un service de pédiatrie où on décrivait au mieux les cas cliniques, où on s'occupait très bien des enfants... Là, il y avait cette forte conviction : « il faut qu'on continue à comprendre pour développer de nouveaux traitements pour guérir plus et mieux ». Et c'est ça, je pense, qui m'a intéressé, c'est ça que j'ai senti. Ensuite, je suis venu à Gustave Roussy et, au final, j'ai consacré toute ma vie à la recherche.

LA FONDATION ARC ET L'ONCOPÉDIATRIE

Depuis 5 ans, la Fondation ARC a financé 85 projets d'excellence en oncopédiatrie pour un montant global de 14 204 043 €. En voici quelques exemples... En complément de ce qui est raconté dans l'interview de Gilles Vassal

COMPRENDRE LA BIOLOGIE DES CANCERS DE L'ENFANT

Les niches tumorales : foyers de résistance aux traitements ?

Comprendre les processus impliqués dans l'apparition et le maintien de micro-environnements tumoraux particuliers, les niches tumorales, au niveau de la moelle osseuse enrichie en cellules graisseuses. Ces niches sont probablement à l'origine de la résistance aux traitements et des rechutes, bien que les mécanismes mis en jeu restent à éclaircir.

Françoise PFLUMIO

Commissariat à l'énergie atomique
à Fontenay-aux-Roses

Soutien global de la Fondation ARC : 322 000 € sur 3 ans

Étude des anomalies génétiques d'un cancer rare : porte d'entrée vers des traitements plus adaptés

Ces cancers rares de l'enfant et de l'adulte jeune entraînent une survie moyenne globalement faible, malgré les progrès récents. L'objectif de cette étude est de mieux identifier les patients résistants à la chimiothérapie ou à fort risque de rechute sur la base des anomalies génétiques identifiées au diagnostic, afin de mieux choisir les approches thérapeutiques qui auront le plus de chance de réussir.

Vahid ASNAFI

Institut Necker Enfants Malades à Paris

Soutien global de la Fondation ARC : 391 000 € sur 3 ans

RECHERCHE TRANSLATIONNELLE : À LA CROISÉE ENTRE RECHERCHE CLINIQUE ET RECHERCHE FONDAMENTALE

Signatures prédictives de réponse aux immunothérapies

Ce projet concerne des enfants atteints de cancer en rechute ou réfractaires aux traitements standards et traités ou non par une immunothérapie. L'étude de biopsies et d'un ensemble de données cliniques relatives à ces patients devrait permettre de définir des marqueurs prédictifs de l'efficacité de l'immunothérapie chez les enfants. L'objectif d'une telle étude est de pouvoir, à terme, orienter rapidement les patients vers le traitement le plus efficace.

Birgit GEOERGER

Gustave Roussy à Villejuif

Soutien global de la Fondation ARC : 599 500 € sur 2 ans

Détermination de nouvelles cibles thérapeutiques pour une meilleure prise en charge d'un cancer rare

L'objectif de ce projet est d'identifier, grâce à des prélèvements réalisés chez des patients, de nouveaux marqueurs biologiques pour mieux prédire l'évolution de la maladie. Un pronostic plus précis favoriserait la mise en place de traitements plus personnalisés, donc plus efficaces. De telles approches thérapeutiques, en plus d'épargner aux enfants une hospitalisation excessive pouvant aller jusqu'à une greffe de moelle osseuse, permettrait réduire les effets secondaires handicapants sur le long terme.

Hélène CAVE

Hôpital Robert Debré à Paris

Soutien global de la Fondation ARC : 245 000 € sur 3 ans

Biopsie liquide et détection du neuroblastome : le consortium LIQUIDHOPE à l'assaut de l'innovation. Projet de dimension européenne

Accélérer le transfert d'une approche innovante, la biopsie liquide, pour détecter le neuroblastome chez des enfants, c'est le but de ce projet de dimension européenne. Cette approche, moins invasive car elle passe par une simple prise de sang, est source de promesses... Le sang pourrait en effet contenir plusieurs biomarqueurs importants pour le suivi du patient et la décision thérapeutique, mais aussi pour la surveillance de la maladie résiduelle.

Gudrun SCHLEIERMACHER
Institut Curie à Paris

Soutien global de la Fondation ARC : 250 000 € sur 3 ans

TESTS DE NOUVELLES VOIES THÉRAPEUTIQUES AUPRÈS DES PATIENTS

Nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement de certains sarcomes

Les sarcomes représentent jusqu'à 10% des cancers pédiatriques, et pour 25 à 50% d'entre eux, ils vont développer des métastases. La chirurgie et la chimiothérapie utilisées actuellement ont une efficacité limitée sur le long terme : il y a donc un besoin urgent de trouver des thérapies plus efficaces et moins toxiques. Ce projet vise ainsi à évaluer une combinaison d'approches thérapeutiques chez les enfants dont les cellules cancéreuses expriment une forme hyperactive de la protéine MEK, une protéine induisant notamment la prolifération et la survie cellulaires.

Nadège CORRADINI
Centre Léon Bérard à Lyon

Soutien global de la Fondation ARC : 521 300 € sur 5 ans

Nouvelle combinaison de molécules dans le traitement des cancers réfractaires ou en rechute

Dans le cadre de l'essai clinique européen AcSé-eSMART, ce projet teste la combinaison de molécules visant à inhiber deux protéines dont la suractivation aberrante, observée dans les tumeurs de certains patients, entraîne une augmentation importante de la prolifération cellulaire.

Émilie DE CARLI
CHU d'Angers

Soutien global de la Fondation ARC : 189 445 € sur 2 ans

Traitement par laser d'un effet secondaire sévère : la mucite

Première étude française de grande ampleur évaluant l'efficacité d'un traitement par laser des mucites sévères. Il s'agit d'inflammations aiguës des muqueuses orale et digestive induites par la chimiothérapie chez les enfants et jeunes adultes, âgés entre 4 et 25 ans, traités pour une tumeur solide ou du sang. Elles restent l'une des complications les plus difficiles à vivre pour les enfants.

Sophie LAURENT
Gustave Roussy à Villejuif

Soutien global de la Fondation ARC : 347 134 € sur 3 ans

CANCERS DES ENFANTS ET DEVENIR À L'ÂGE ADULTE

Cancer ou leucémie dans l'enfance : facteurs de risque pour l'adulte

Établir un modèle prédictif fiable de risque pour les principaux types de cancers secondaires apparaissant chez les adultes avant l'âge de 60 ans, et qui ont été guéris d'un cancer ou d'une leucémie dans l'enfance, afin de cibler les sujets sur lesquels faire porter en priorité les actions de dépistage et de prévention.

Florent DE VATHAIRE
Gustave Roussy à Villejuif

Soutien global de la Fondation ARC : 999 000 € sur 5 ans

COVID & adultes guéris d'un cancer dans l'enfance

Évaluer l'impact de l'épidémie de COVID-19 sur les adultes traités pour un cancer pédiatrique, qui présentent un risque plus élevé de développer une évolution sévère de la maladie. Seront évalués les effets en termes de perception du risque, de parcours de santé et de résultats psychologiques et socioéconomiques.

Agnès DUMAS
INSERM à Paris

Soutien global de la Fondation ARC : 50 000 sur 12 mois



Reconnue d'utilité publique