Lettre n°8, mai 2021

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)

C'est avec une fierté assumée que nous vous présentons dans ces pages les premières conclusions prometteuses pour les patientes du projet SAFIR02 Sein, soutenu et suivi par la Fondation ARC depuis ses débuts.

Ce succès n'aurait pu voir le jour sans l'engagement de notre Fondation, dès 2012, dans une direction très novatrice alors : l'approche des cancers dans leur dimension moléculaire. Nourrie par l'identification désormais rapide des caractéristiques moléculaires et génétiques de la tumeur de chaque patient, cette approche de grande précision vise le traitement de la tumeur en partant de ces caractéristiques et en administrant le médicament qui les cible.

Pour faire aboutir ce véritable changement de paradigme scientifique et médical, la Fondation ARC s'est engagée tôt et avec des fonds importants. Elle a notamment soutenu la mise en place d'essais cliniques de médecine de précision uniques au niveau international. C'est le cas, par exemple, de l'étude SAFIR02 Sein dont il est question dans ces pages. On peut également citer le programme AcSé (Accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes) piloté par l'Institut national du cancer (INCa) et déployé avec UNICANCER, ou encore l'essai international WINTER développé avec le consortium international WIN (*Worldwide Innovative Network in personalized cancer medicine*). Les résultats si encourageants de l'étude SAFIR02 découlent donc d'une solide politique d'engagement et de prise de risque de la Fondation ARC.

Fabrice André, investigateur principal de SAFIR02 Sein, nous raconte les atouts, les difficultés, le quotidien et les « recettes » d'une recherche qui trouve et qui impacte.

Au nom de toutes les patientes, qu'il soit félicité et remercié pour sa brillante persévérance.

Je lui laisse la parole.

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

Claude Tendil
Président du Conseil d'administration
de la Fondation ARC

Impacter positivement la vie des patient.e.s constitue l'objectif prioritaire de la stratégie scientifique de la Fondation ARC.

Pour faire émerger des avancées de ce type, c'est toute une stratégie d'accompagnement de la recherche qui est mise en place, sur le long terme, par notre Fondation.

Nos efforts vont, en effet, intégrer la nécessité :

• de fertiliser la science par des découvertes biologiques fondamentales, des compréhensions majeures et, parfois, déterminantes – de rupture ; ces dernières sont en général le fruit d'un long travail d'affinement par hypothèses successives qui doit être accompagné avec beaucoup de souplesse.

• de rendre possible la soumission de ces hypothèses prometteuses au verdict du vivant - via la recherche de transfert puis les essais cliniques pour leur validation définitive. Un travail qui intègrera ensuite l'optimisation de ces approches thérapeutiques par des ajustements en termes de combinaisons, de dosage, de rythmes, de comparaisons, d'alternances… afin de démultiplier leur impact au bénéfice des patients.

Dans l'articulation de ces phases, l'expertise de la Fondation ARC consiste à établir de façon documentée si une hypothèse est suffisamment mûre pour franchir chaque étape.

L'enjeu est donc de mettre les fonds nécessaires sur le bon sujet au bon moment, afin de créer une impulsion dans la communauté scientifique, voire, lorsque cela est possible, d'organiser l'émergence d'une recherche française coordonnée et homogène sur ce sujet. Il nous faut aussi faire preuve de souplesse : un projet peut se voir réorienté du fait de découvertes inattendues : il n'en demeure pas moins prometteur, et a besoin - peut-être même plus encore qu'à son initiation -, du soutien de la Fondation pour se déployer !

L'enjeu est aussi, à chacune de ces étapes, d'aider à ce que les chercheurs de tous les pays s'emparent au plus vite des découvertes et des avancées des autres : à l'heure actuelle par exemple, des chercheurs du monde entier travaillent à partir des données issues des séquençages de métastases de cancers du sein triple négatifs réalisées dans le cadre de SAFIR02 Sein. Les résultats qui émergeront contribueront sans aucun doute à l'amélioration de la prise en charge des patientes !

Ce n'est pas le moindre des impacts de cet impressionnant projet que vous allez découvrir maintenant.

Je vous souhaite une très bonne lecture.

Nancy Abou-Zeid
Directrice scientifique

Fabrice André

Chercheur et spécialiste du cancer du sein triple négatif

Professeur de Médecine à l'Université Saclay, Fabrice ANDRE est également praticien et Directeur de la Recherche à l'Institut Gustave Roussy.

Expert dans le domaine de la médecine de précision en oncologie, son domaine d'activité va des sciences fondamentales (directeur de l'unité INSERM U981) aux grands essais randomisés de phase III, en passant par la mise en place de nouvelles modalités de soins. Sa grande expérience dans le passage de concepts en sciences fondamentales aux changements de pratique, l'a mené à créer quatre structures cliniques ou de recherche liées à la médecine de précision en oncologie (INSERM U981, programme de médecine de précision Gustave Roussy Cancer Campus, groupe de médecine personnalisée UNICANCER, Centre National de Médecine de Précision PRISM).

Au cours des 10 dernières années, il a été impliqué dans 12 consortiums de recherche internationaux, a créé une société de biotechnologie (Pegascy) et réalisé un grand nombre de projets de recherche avec des sociétés de biotechnologie ou pharmaceutiques. Auteur et co-auteur de plus de 350 publications scientifiques parues dans des revues internationales, il est Editeur en Chef de la revue *Annals of Oncology.*

Quand la recherche trouve : l'innovation face aux cancers de mauvais pronostic

Fabrice André, vos travaux sur les cancers du sein triple négatifs ont récemment obtenu une percée significative, de quoi s'agit-il ?

Nous avons obtenu une amélioration de 7 mois[1] de la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif au stade métastatique, en proposant, en phase de traitement de contrôle de la maladie sur le long terme (traitement de maintenance) non plus une chimiothérapie mais une immunothérapie anti-PD-L1. Ces 7 mois prolongent de 50 % la survie de ces patientes comparativement au traitement standard avec l'unique chimiothérapie. Compte tenu de l'agressivité des cancers du sein triple négatifs, qui plus est au stade métastatique, il s'agit d'un progrès notable.

« Nous avons obtenu une amélioration de 7 mois de la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif au stade métastatique. »

Il n'est pas exclu que cette percée prenne place dans la grande histoire de la lutte contre les cancers du sein, quelles en ont été selon vous les grandes étapes ?

Globalement, depuis l'après-guerre, les avancées se sont faites selon trois axes.

Le premier a concerné la détection précoce des cancers. On oublie aujourd'hui tout le travail de sensibilisation, d'éducation qu'il a fallu mener pour que les femmes acquièrent le réflexe de se surveiller, d'aller consulter dès l'apparition d'une grosseur suspecte. C'est vraiment une conscience qu'il a fallu créer socialement et qui demeure essentielle pour la bonne prise en charge de ces femmes, et ce le plus précocement possible. Puis l'essor de la radiologie a accompagné cet effort collectif de sensibilisation en rendant possible la généralisation des mammographies depuis les années 1990. C'est un premier axe majeur dans les avancées contre les cancers du sein.

Le deuxième axe d'avancée concerne les traitements médicamenteux, qui se sont développés à mesure que s'affinaient nos connaissances sur ces cancers. À la chimiothérapie, traitement le plus ancien qui s'est progressivement perfectionné pour devenir plus efficace et moins lourd en termes d'effets secondaires, sont venues s'ajouter, dans les années 1970-1980, les hormonothérapies. Ces dernières traitent les cancers dont la prolifération est dépendante de certaines hormones (cancers dits hormono-dépendants) : elles ont fait significativement évoluer le taux de survie aux cancers du sein, le nombre de patientes éligibles étant important.

Dans les années 2000, sont ensuite apparues les premières thérapies ciblées, pour les cancers dits HER2 positifs, qui sont capables d'intervenir sur les mécanismes pro-cancéreux impliquant la molécule nommée HER2. Le pronostic des cancers HER2 positifs (soit un cancer du sein sur 5 environ) a été révolutionné par cette nouvelle approche.

Enfin, le dernier axe des avancées de la recherche sur le cancer concerne la médecine de précision. Elle est apparue dans les années

(1) Survie médiane, qui est à 14 mois avec le traitement standard actuel pour ce type spécifique de cancer, pour 21 mois avec l'enchaînement chimiothérapie + immunothérapie (anti-PDL-1).

1990 avec le développement spectaculaire des techniques d'analyse de l'ADN. Grâce à la détection d'anomalies moléculaires dites « activables » dans l'ADN des tumeurs, et spécifiques à chaque patiente, elle permet la mise en place d'un suivi individualisé et d'un traitement mieux adapté ciblant les particularités des tumeurs. Elle peut aussi être utilisée à des fins de dépistage pour mieux appréhender le risque personnel de chaque patiente de développer un cancer.

C'est donc une histoire faite à la fois de tâtonnements et d'avancées plus franches…

Oui, il y a différentes manières de contribuer au progrès de la recherche sur le cancer. D'un côté, il est possible de s'atteler à une recherche « de rupture », « *high risk-high gain* » comme disent les Anglo-saxons, où l'innovation est au cœur de la démarche pour apporter une solution qui jusqu'alors n'existait pas. Il s'agit de recherches très risquées qui ont de grandes chances de ne pas aboutir mais qui peuvent mener à des découvertes révolutionnaires…

D'autre part, il y a une recherche « incrémentale », c'est-à-dire une recherche qui se base sur un fait ou un traitement déjà connu en vue de l'améliorer très progressivement. Si les résultats obtenus peuvent paraître moins spectaculaires, cette approche faite d'incréments successifs peut mener finalement à des bénéfices cumulés supérieurs en termes de survie pour les patients. En réalité, c'est souvent elle qui démultiplie l'impact des recherches de rupture.

Revenons donc à votre découverte : quel est le protocole de recherche qui a permis d'obtenir des résultats si encourageants ?

L'étude SAFIR02 a été lancée en 2014 et avait pour objectif de démontrer qu'une approche consistant à mettre en place un traitement adapté au profil moléculaire de la tumeur apportait un bénéfice clinique à la patiente en retardant l'évolution de la maladie, et ce en comparaison au traitement standard par chimiothérapie. Cette étude s'inscrit dans la continuité de l'étude SAFIR01 dont l'objectif était de démontrer la faisabilité de l'approche.

SAFIR02 est un programme de recherche très important qui a fédéré des biologistes en recherche fondamentale, des cliniciens et mobilisé cette recherche passerelle entre les deux que l'on nomme recherche translationnelle. SAFIR02 Sein a été financé par la Fondation ARC à hauteur de plus de 4,3 millions d'euros [(2)].

> *« Nous étions quasiment sûrs d'apporter de nouvelles connaissances sur le paysage moléculaire des métastases puisque personne n'avait procédé à une telle analyse auparavant. »*

C'est un montant important…

Oui, cela en fait donc un projet risqué. De fait, on l'a organisé de manière à limiter les risques d'échec : en posant des questions variées, toutes capitales, mais de niveaux de risque très différents. Par conséquent, si la réponse à la question la plus risquée est négative ou insatisfaisante, les autres, dont les chances de trouver des éléments de réponse sont plus élevées, « sauveront » l'étude.

Quelles étaient donc les questions à l'origine de SAFIR02 ?

Il y en a trois.

La première question, la plus risquée, concerne l'impact du séquençage à haut débit des tumeurs : est-ce qu'introduire le séquençage à haut débit pour adapter au mieux la prise en charge des patientes apporte une amélioration du pronostic ?

La deuxième question visait à tester l'intérêt d'une immunothérapie après une chimiothérapie : est-ce que traiter la patiente avec une immunothérapie, après un premier traitement de chimiothérapie auquel la patiente a répondu favorablement, entraine une augmentation de la survie ? C'est là que l'on a eu un résultat fort, et l'originalité de l'approche réside dans le fait d'avoir administré l'immunothérapie après la chimiothérapie.

Vous aviez une intuition particulière à ce niveau ?

Je vais vous décevoir (*sourire*) ! Il existait des éléments qui nous portaient à penser que cela

(2) L'étude SAFIR02 comprend un volet portant sur les cancers du sein et un autre sur les cancers du poumon. Elle a bénéficié au total d'un soutien de 8,5 millions d'euros de la Fondation ARC : 4 353 293 euros pour SAFIR02 Sein et 4 200 203 euros pour SAFIR02 Poumon.

allait marcher, mais en fait c'est beaucoup plus simple : ce point a été décidé pour des raisons pratiques. Les biopsies des patientes prises en charge dans l'étude SAFIR02 étaient envoyées au séquençage, mais l'obtention des résultats était particulièrement longue : il y avait beaucoup de patientes, c'étaient les débuts du séquençage – des progrès ont été faits depuis – et les équipes de recherche en charge ne savaient pas faire cela dans un contexte clinique avec une forte pression temporelle. Or, on ne pouvait pas perdre ce temps pour les patientes : elles ont donc reçu d'abord la chimiothérapie, et ensuite, au bout de quatre mois, l'immunothérapie. C'est ça la recherche aussi, on ne peut pas vraiment dire qu'on est plus intelligents que les autres, cet enchainement thérapeutique a été pensé, certes, mais pour des raisons logistiques !

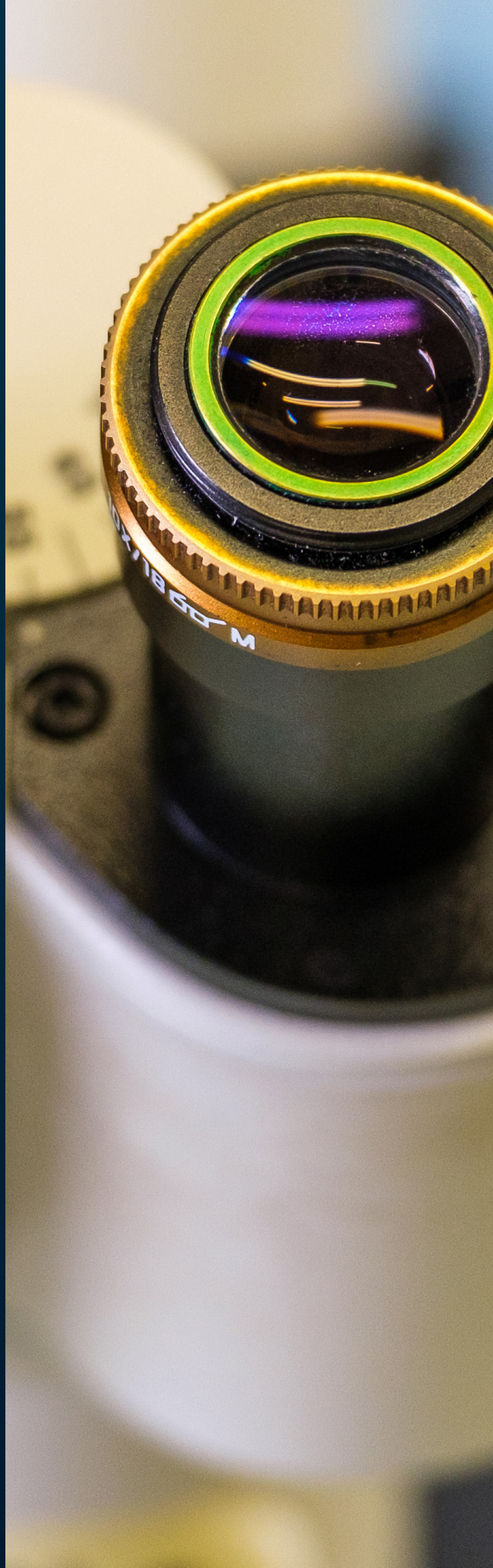
Mais ça a marché !

Absolument, et pourquoi cet enchainement fonctionne bien ? Sans doute parce qu'une grande partie de la tumeur étant supprimée grâce à la chimiothérapie, les mécanismes cancéreux qui bloquent l'intervention du système immunitaire sont beaucoup plus faibles. Il est donc plus facile de les déjouer par le traitement immunothérapeutique.

Il y avait une troisième question posée par SAFIR02...

En effet, l'objectif de la troisième question posée était de décrire le paysage moléculaire des métastases : peut-on trouver de nouvelles cibles thérapeutiques en identifiant les anomalies génétiques des métastases ? C'était probablement la question la moins risquée. Nous étions quasiment sûrs d'apporter de nouvelles connaissances puisque personne n'avait procédé à une telle analyse auparavant.

« C'est ça la recherche aussi... On ne peut pas vraiment dire qu'on est plus intelligents que les autres, cet enchainement thérapeutique a été pensé, certes, mais pour des raisons logistiques ! »



SAFIR :
au coeur de la médecine de précision
(« *Screening Approach For Individual Regimen* »)

De SAFIR01 à SAFIR02 : faisabilité et utilité de la médecine de précision dans la prise en charge des cancers du sein

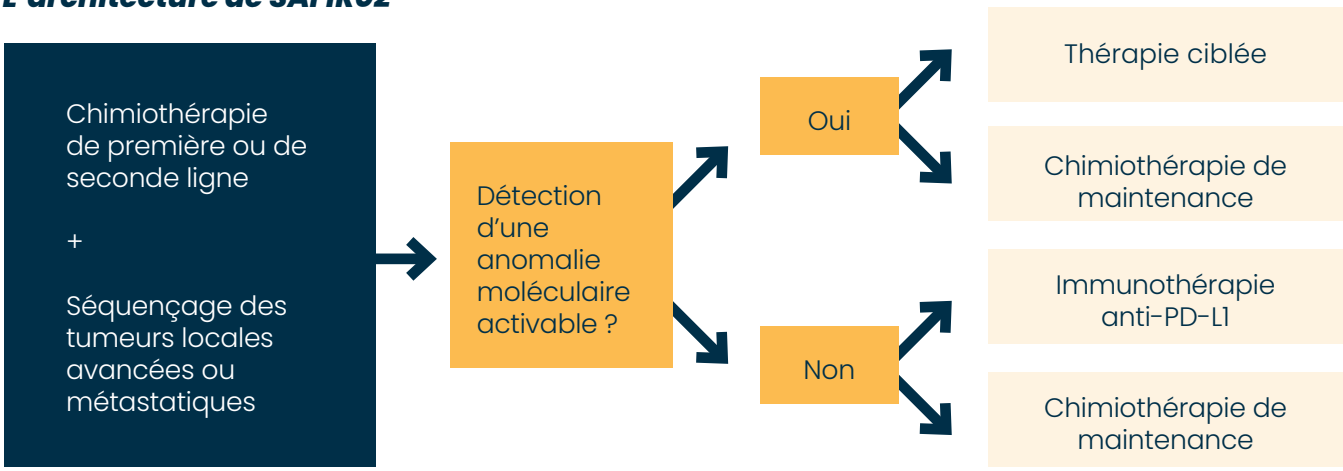
SAFIR01 : faisabilité du séquençage ?

But : évaluer la faisabilité du séquençage du génome des métastases pour orienter les patientes vers des thérapies ciblées	Première étude qui teste l'utilité d'un séquençage haut débit	Très innovant car le séquençage des métastases est rare du fait de son coût élevé

SAFIR02 : efficacité de la médecine de précision ?

But : poursuivre la recherche sur l'efficacité de la médecine de précision	Nouveauté : utilisation de l'immunothérapie en traitement de maintenance en monothérapie après une chimiothérapie

L'architecture de SAFIR02



Comment avez-vous trouvé des financeurs pour répondre de manière si ambitieuse à ces trois grandes questions ?

Nous avons échangé avec la Fondation ARC, réfléchi, construit quasiment ensemble ce projet. Cela a été un long processus qui a abouti à un engagement majeur de la Fondation ARC. Il y a eu d'autres partenaires, notamment l'INCa qui a financé la partie séquençage, le laboratoire AstraZeneca qui a fourni les médicaments (thérapies ciblées et immunothérapie) ce qui représente plus de 600 000 euros, mais aussi UNICANCER (Fédération des centres de lutte contre le cancer).

Il semble que ce projet relève davantage du partenariat que du simple financement ?

En effet et c'est d'ailleurs l'une des particularités de cette étude. Nous tenions à ce que la Fondation ARC ne joue pas simplement un rôle de financeur, mais prenne aussi part au Comité de pilotage. Cela n'est pas du tout anodin, c'est une responsabilisation du financeur, qui est partie prenante de l'échec ou de la réussite du projet.

C'est un financement atypique à plusieurs égards : les montants en jeu sont aussi assez exceptionnels…

Oui ! Le montant de 4,3 millions d'euros est conséquent mais en accord avec notre objectif : changer les pratiques cliniques et améliorer la survie des patients. À dire vrai, je crois que pour qu'un projet ait un réel impact sur les patients, il faut qu'il coûte au moins cinq millions d'euros, parce que la recherche clinique coûte très cher. À ce titre, je pense que pour que la recherche avance plus rapidement, il vaudrait mieux financer moins de projets mais plus ambitieux et dont les montants peuvent paraître très élevés, plutôt que de nombreux projets nécessitant des subventions beaucoup moins importantes.

Par ailleurs, la recherche clinique a besoin d'être portée par les industriels. Dans notre étude, leur soutien a été primordial. Les compagnies pharmaceutiques doivent prendre leur place même si elles sont souvent plus intéressées par l'efficacité de la molécule qu'elles commercialisent et donc par la génération de bénéfices que par des questions de repositionnement de médicament qui sont moins lucratives : par exemple, savoir si

« La Fondation ARC n'a p
elle prend aussi part au
n'est pas du tout anodin,
l'échec ou de la r

as qu'un rôle de financeur,
Comité de pilotage. Cela
elle est partie prenante de
éussite du projet. »

l'immunothérapie utilisée dans un contexte particulier est plus efficace que dans un autre.

On a parlé de la construction des questionnements scientifiques, mais quels atouts organisationnels un projet de recherche doit-il présenter pour avoir une chance de « trouver » ?

Concernant SAFIR, il y en a plusieurs, mais on peut citer tout d'abord la continuité entre SAFIR01 et SAFIR02 : les centres de recherche de SAFIR02 sont les mêmes que ceux qui ont participé à SAFIR01, cela a grandement facilité la mise en place des protocoles.

Ce multi-centrisme était d'ailleurs indispensable : SAFIR02 a nécessité un grand nombre d'échantillons, ce qui ne pouvait pas être réalisé à l'échelle d'un centre unique. L'étude devait donc forcément se déployer à l'échelle nationale.

Et enfin, la régularité, qui a été la clé de voûte du projet : tous les 15 jours, le mardi soir, des « *boards* moléculaires » se réunissaient pour passer en revue et analyser les données issues des séquençages de toutes les patientes. C'est un travail collectif de décryptage qui est considérable !

Quelles ont été les plus grandes difficultés auxquelles vous avez été confrontés ?

L'un des aspects du projet qui a été difficile à gérer concerne l'application du RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données). Ce dispositif est bien évidemment conçu pour protéger la liberté des patients, mais cela a généré énormément de lourdeurs administratives et freiné l'utilisation des données issues de nos travaux, alors même que les patientes avaient donné leur accord pour l'utilisation des échantillons. Cette contrainte n'est pas perçue par le grand public, mais c'est une vraie limite qui s'impose à la recherche au niveau de l'utilisation des échantillons et du partage des résultats. Nul doute que faciliter les démarches pourrait démultiplier l'impact des résultats en France et dans le monde entier.

L'autre grande difficulté a été la prise en considération en temps réel des nouvelles connaissances acquises. Au fur et à mesure que le projet se déployait, on assimilait de nouvelles informations sur les gènes étudiés qu'il fallait pouvoir intégrer au protocole.

Oui, c'est bien toute la difficulté ! La médecine de précision est un champ en pleine révolution et en pleine accélération, comment avez-vous fait pour que l'objectif de SAFIR02 ne soit pas rapidement dépassé, obsolète… ?

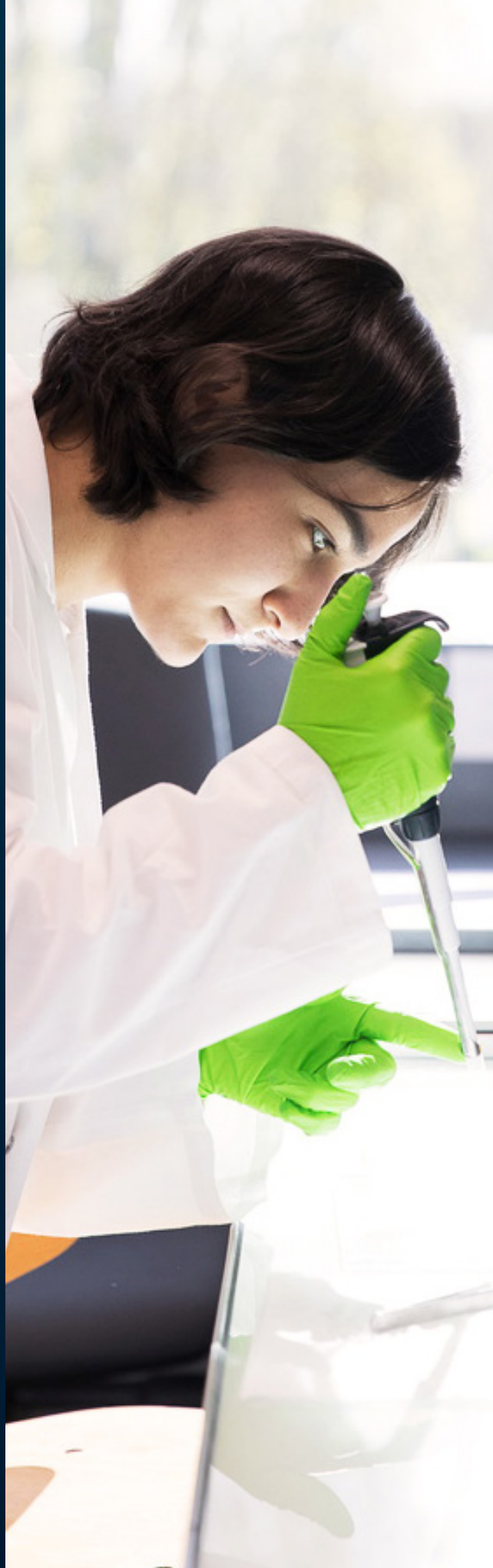
Il nous a fallu mettre en place une étude au « design adaptatif ». L'objectif était de pouvoir tester en temps réel de nouvelles stratégies thérapeutiques, dans un contexte où les connaissances évoluent très vite aussi bien en quantité qu'en qualité : des gènes qui semblent très importants au début de l'étude peuvent se révéler trois ans plus tard anecdotiques. De plus, énormément d'informations ont été collectées entre temps sur les altérations du génome des métastases, et il faut prendre en compte ces nouvelles données.

Concrètement qu'est-ce que cela impactait ?

Cela a nécessité de constamment changer l'algorithme – c'est-à-dire l'enchainement de règles qui déterminent la procédure à adopter en fonction des données collectées – qui commandait la prise de décision dans les choix thérapeutiques. C'est un gros travail de statisticien qui concrètement a donné lieu à quasiment 30 amendements au protocole de soin !

On imagine aisément que la mise en place a dû être très lourde…

Extrêmement lourde oui, surtout du côté opérationnel clinique, c'est-à-dire pour UNICANCER (Fédération des centres de lutte contre le cancer, partenaire de SAFIR02 pour la partie clinique) : les hôpitaux impliqués dans le recrutement des patientes ont dû sans cesse adapter la prise en charge des patientes dans l'essai, ce qui a été extrêmement lourd et coûteux à tout point de vue, d'autant qu'UNICANCER a demandé à ce que les modifications de la procédure de prise en charge soient traçables. Mais c'est un protocole qui a fait date et démontré que le concept d'analyser un grand nombre de gènes et d'intégrer ces analyses dans les décisions thérapeutiques est réalisable… C'est aussi en ça que SAFIR02 a fonctionné, outre bien sûr l'amélioration de la survie des patientes atteintes de cancer du sein métastatique.



Revenons donc aux patientes : qu'est-ce que SAFIR02 aura changé pour elles concrètement ?

Nous avons évoqué une évolution majeure au début de nos échanges mais en réalité, il y a eu deux avancées majeures qui ont chacune fait l'objet d'une publication scientifique.
La première, publiée en mai 2019 dans le journal *Nature*, portait sur le profilage moléculaire des métastases, et notamment sur l'identification de nombreuses anomalies moléculaires potentiellement impliquées dans la résistance aux immunothérapies. Globalement, les résultats montrent que les cancers du sein métastatiques présentent plus de mutations que les cancers du sein de stade précoce, notamment dans des gènes clés qui sont essentiels à la croissance tumorale. C'est pour cette raison que les cancers métastatiques sont plus agressifs. Cette découverte nourrit aujourd'hui la recherche fondamentale au niveau mondial.
La deuxième avancée, publiée en décembre 2020 dans le journal *Nature medicine*, porte sur l'effet de l'immunothérapie de maintenance sur les cancers du sein métastatiques que l'on a déjà évoqué.

En quoi ces progrès sont-ils majeurs ?

Les cancers du sein triple négatifs métastatiques sont particulièrement difficiles à prendre en charge. Ces cancers ont été identifiés assez tardivement, il y a une vingtaine d'années seulement. Ils sont définis par la négativité : ils sont « négatifs trois fois » parce qu'ils n'ont aucun des deux récepteurs hormonaux qui permettraient de les traiter par hormonothérapie, et n'ont pas non plus le récepteur HER2 qui permettrait de les traiter par une thérapie ciblée spécifique à ce récepteur. Ils représentent 15 % des cas de cancers du sein, touchent souvent des femmes jeunes, et sont agressifs avec une cinétique, c'est-à-dire un développement, rapide. Ils sont très résistants aux thérapies et de mauvais pronostic. Il n'existe pas aujourd'hui de traitement spécifique à ces cancers. C'est pour cette raison qu'ils ont longtemps été traités par chimiothérapie, mais avec des résultats médiocres : une partie des patientes est résistante à la chimiothérapie et c'est un traitement qui marche mal quand le cancer a métastasé.
C'est pourquoi ces sept mois gagnés de survie médiane sont une réelle avancée.

« SAFIR est une étude au « design adaptatif », c'est-à-dire permettant de tester en temps réel de nouvelles stratégies thérapeutiques, dans un contexte où les connaissances évoluent très vite.»

Et en même temps, sept mois à l'échelle d'une vie c'est bien peu…

Oui, le gain de sept mois d'espérance de vie sur une population globale peut ne pas paraître significatif, mais ces sept mois sont une médiane : sur certains sous-types de femmes, ce gain est beaucoup plus important. Lorsque l'on aura du recul, des données plus robustes et que les résultats auront été affinés, on verra surement des gains colossaux pour certains sous-groupes de patientes (dont la tumeur présente des mutations génétiques particulières, par exemple).

Combien de femmes ce résultat pourrait-il concrètement concerner chaque année ?

Cela pourrait toucher environ 2 000 patientes par an en France. Toutefois, dans le but de mieux orienter la décision thérapeutique, il est nécessaire de trouver des éléments qui pourraient permettre d'anticiper individuellement l'efficacité des immunothérapies anti-PD-L1 chez ces patientes. Nos premiers résultats montrent que le nombre de copies du gène codant PD-L1 pourrait être prédictif de l'efficacité du traitement : lorsqu'il est répété un grand nombre de fois dans le génome des cellules cancéreuses, les patientes sont plus sensibles aux immunothérapies. Pour les patientes concernées, les taux de survie à 24 mois sont de 80 %. Ces résultats doivent être confirmés mais sont très prometteurs.

L'étude SAFIR02 aura-t-elle induit des changements de pratiques cliniques, au-delà de la prise en charge des cancers du sein triple négatifs métastatiques ?

Oui, à plusieurs égards. Déjà au niveau de la structuration du parcours de soin. SAFIR02 a permis de générer de nouvelles étapes : de la biopsie qui extrait l'ADN, jusqu'à la plateforme de génomique, l'analyse par le bio-informaticien et la discussion du protocole thérapeutique au sein des *boards* moléculaires.
Du reste, le séquençage des tumeurs est maintenant préconisé par l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*).

Maintenant que l'étude SAFIR02 est terminée, dans quel sens vont vos recherches sur les cancers du sein ?

Nous avons récemment initié un nouveau projet de recherche clinique, PRISM-Sein, grâce au soutien de la Fondation ARC à hauteur de trois millions d'euros. L'objectif de ce nouveau projet est de transférer les connaissances que nous avons acquises sur les cancers du sein triple négatifs métastatiques grâce à l'étude SAFIR02 vers les cancers du sein triple négatifs localisés, c'est-à-dire avant qu'ils n'aient métastasé. Nous pensons que, puisque l'immunothérapie a des effets positifs sur la survie des patientes lorsque les cancers sont pris en charge à un stade avancé et très agressif, il y a de fortes chances pour que les effets soient plus forts sur des cancers moins développés lorsqu'ils sont pris en charge précocement. Un des enjeux de ce projet est également de mieux comprendre le fonctionnement des immunothérapies. Bien que nous parvenions à obtenir de bons résultats chez les patientes, les mécanismes moléculaires et cellulaires mis en jeu lors de l'administration d'anticorps anti-PD-L1 sont particulièrement complexes et restent, encore à ce jour, largement incompris. Il est pourtant essentiel de les comprendre, pour pouvoir améliorer les traitements, mieux les combiner avec d'autres approches thérapeutiques, et soigner un plus grand nombre de patientes. Nous n'y parviendrons que grâce à l'orchestration des trois pans de la recherche : fondamentale, translationnelle et clinique. Si les résultats sont au rendez-vous, cette nouvelle étude marquera un tournant dans la prise en charge des femmes atteintes de cancer du sein triple négatif.

L'homme derrière le chercheur

Comment êtes-vous devenu chercheur ?

En faisant médecine ! En fait, je suis allé en médecine parce que je voulais faire de la recherche : au lycée, j'aimais la biologie, la physiologie, etc. Mais je ne voulais pas m'orienter vers la recherche fondamentale, plutôt vers la clinique, j'ai toujours préféré les temps courts, les impacts rapides. Très clairement, je n'aurais pas pu faire une spécialité médicale « cadrée », je souhaitais aller là où il y avait des problèmes non résolus. Un peu comme en sport – j'ai fait beaucoup de ski alpin quand j'étais plus jeune, à assez haut niveau – j'aime les défis.

Le sport a toujours une place importante dans votre vie ?

Oui ! Je rêvais de devenir skieur professionnel, mais je n'avais pas le niveau. Pour moi, il y a trois catégories de sportifs : les très bons qui arriveront à devenir professionnels, les pas assez bons – dont je faisais partie – qui ont un niveau correct mais qui n'arriveront jamais à percer. Et au milieu : les intermédiaires, qui peuvent prétendre à un niveau, faire une carrière mais qui ne seront jamais vraiment assez bons. Ceux-là sont à risque parce qu'ils peuvent y passer autant de temps qu'ils veulent, ils ne seront jamais vraiment au top pour percer. Ma chance a été de n'être pas dans cette catégorie, de ne pas me bercer d'illusions et de m'orienter vite vers autre chose.

Il n'empêche que le sport a encore une grande place dans ma vie : je suis fan de foot, ma vie est d'ailleurs organisée autour de cet impératif : mes deux heures de foot hebdomadaires ne sont tout simplement pas négociables !

Dans l'ensemble de votre parcours de chercheur, qu'est-ce qui vous rend le plus fier ?

Je ne peux pas vraiment répondre à cette question! Mon atout, c'est de connaître mes limites, ce que je sais faire et pas faire. J'ai une expertise à mi-chemin entre la médecine et la biologie, ce qui n'est pas inné et ne s'acquiert que par l'expérience. Et j'espère bien qu'à 48 ans, ma carrière est encore devant moi, que je n'ai pas encore atteint mon heure de gloire parce que sinon je n'ai plus qu'à prendre ma retraite !

Mais, si je dois vous donner une anecdote qui m'a vraiment marqué en tant que chercheur et médecin, c'est quand j'ai pu mettre en contact un de mes copains skieurs qui était tombé malade – une maladie très rare – avec l'expert mondial de cette maladie, lequel se trouvait précisément à Gustave Roussy et avait le traitement pour le guérir. C'était totalement improbable et mon ami a pu être guéri. Ça, ça m'a vraiment émerveillé de me retrouver dans cette position tellement improbable statistiquement et de pouvoir sauver la vie d'un ami très proche !

Fondation
pour la **recherche**
sur le **cancer**

© M. Braun, H. Thouroude, S. Teissier, K-P. Doan, V. Krieger