



Journée Internationale des cancers de l'enfant :

.....

Accroître les connaissances
sur des cancers rares pour guérir
plus d'enfants, sans séquelles

FONDATION ARC
POUR LA **RECHERCHE**
SUR LE **CANCER**



Reconnue d'utilité publique

On recense, chaque année en France, 1 750 nouveaux cas de cancers chez les moins de 15 ans et 800 chez des adolescents¹. Si le taux de survie des enfants et adolescents atteints de cancer dépasse aujourd'hui les 80 % à 5 ans, toutes tumeurs confondues (83 % pour les enfants de moins de 15 ans et 81,8 % chez les adolescents), les cancers n'en demeurent pas moins la première cause de mortalité chez les enfants, après les accidents. De plus, les traitements du cancer (radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie) administrés à une population jeune sont susceptibles de provoquer des séquelles (notamment cardiovasculaires) et des seconds cancers, tout au long de la vie. Ces séquelles ou seconds cancers, dont certains surviennent parfois à très long terme (parfois plus de 50 ans après la fin des traitements), concernent près des deux tiers des enfants ayant survécu au cancer. Il est nécessaire de connaître leurs causes ou leur délai d'apparition afin d'être en mesure de les prendre en charge. Il est indispensable de tout mettre en œuvre afin de les prévenir. C'est pourquoi le développement de la recherche doit être une priorité.

« La Fondation ARC a fait de la recherche sur les cancers pédiatriques un objectif transversal prioritaire, souligne François Dupré, directeur général de la Fondation ARC. Sur les cinq dernières années, de 2013 à 2017, la Fondation ARC s'est engagée sur 177 nouveaux projets de recherche en cancérologie pédiatrique pour un montant total de 21 056 914 €. Pour la seule année 2017, notre Conseil d'administration a voté le soutien à 40 projets pour un montant de 4 745 602 €. Ces financements concernent toutes les recherches : recherche fondamentale, translationnelle, clinique, épidémiologique et incluent la dimension des sciences humaines et sociales, essentielle au suivi à long terme. Ils visent à apporter un soutien déterminant à la lutte contre les cancers de l'enfant. »

Le développement d'une recherche spécifique aux cancers des enfants est crucial car ces cancers présentent des caractéristiques différentes de celles des cancers de l'adulte.

Par ailleurs, les cancers de l'enfant sont des maladies rares, qui nécessitent la construction d'études de grande envergure, conduites à l'échelle nationale, voire internationale, afin de recueillir des données statistiquement significatives. De telles études nécessitent des moyens importants, et partant, la mobilisation du plus grand nombre. La Fondation ARC est engagée dans des programmes internationaux qui permettent d'accélérer la recherche.

« Il faut guérir plus d'enfants et les guérir mieux, explique Franck Dufour, directeur scientifique de la Fondation ARC. Cela implique d'accroître les connaissances sur ce qui se passe avant la survenue du cancer - exploration des causes et mécanismes de la cancérogénèse - jusqu'à ce qui se passe après, en incluant, bien sûr, le développement de traitements innovants, plus efficaces et moins toxiques. La Fondation ARC œuvre seule ou avec ses partenaires - INCa, associations de soutien à la recherche sur les cancers de l'enfant. Elle est engagée à toutes ces étapes de la recherche sur les cancers pédiatriques. »

À l'occasion de la Journée internationale, la Fondation ARC fait le point sur les enjeux de la recherche pédiatriques avec six experts, engagés à ses côtés pour vaincre la maladie.

1. Source INCa : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Cancerologie-pediatrique/Les-specificites-des-cancers-des-enfants-et-des-adolescents>

Six experts soutenus par la Fondation ARC pour faire le point sur les cancers pédiatriques

CONNAISSANCES SUR LA MALADIE



P. 4

Dr Olivier Delattre
Institut Curie (Paris)

DÉTECTION, DIAGNOSTIC & CARACTÉRISATION



P. 8

Pr Gilles Vassal
Gustave Roussy
(Villejuif)



P. 9

Dr Birgit Georger
Gustave Roussy
(Villejuif)

SUIVI & ACCOMPAGNEMENT



P. 11

Pr Gérard Michel
Hôpital de la Timone
(Marseille)

POST-TRAITEMENT & PRÉVENTION TERTIAIRE



P. 13

Dr Florent de Vathaire
Gustave Roussy
(Villejuif)



P. 14

Dr Charlotte
Demoor-Goldschmidt
Gustave Roussy (Villejuif)
& CHU Angers

I. Cancers pédiatriques : des déterminismes et des mécanismes spécifiques, le point avec le docteur Olivier Delattre (Institut Curie, Paris)

Directeur de recherche à l'Inserm, pédiatre, Olivier Delattre a reçu, en 2016, le prix Fondation ARC Léopold Griffuel pour récompenser une carrière prolifique, jalonnée de découvertes majeures sur les origines génétiques de tumeurs solides de l'enfant, et pour soutenir la poursuite de ses travaux. Il est par ailleurs financé par la Fondation ARC dans le cadre de plusieurs projets de recherche explorant les mécanismes de la cancérogenèse chez l'enfant ainsi que de nouvelles pistes thérapeutiques.



...❖ Pourquoi une recherche fondamentale spécifique aux cancers des enfants ?

[Olivier Delattre] Les tumeurs pédiatriques ne posent pas les mêmes problèmes que les tumeurs de l'adulte. À la différence des tumeurs de l'adulte, elles répondent généralement bien au traitement par chimiothérapie mais le problème majeur est celui de la récurrence, d'où la nécessité d'étudier de manière spécifique les mécanismes de cellules souches, de sélection clonale, de dormance, de plasticité cellulaire.

Chez l'adulte, le cancer est provoqué par une accumulation d'altérations génétiques liées à l'âge et aux expositions répétées à des mutagènes, de quelque nature qu'ils soient (tabac, alcool, polluants, rayonnement UV), alors que chez l'enfant, on ne retrouve seulement que quelques altérations cellulaires principales, en faible nombre pour une tumeur donnée. Dans les cancers pédiatriques, la plasticité des cellules c'est-à-dire, leur capacité à se transformer, à s'adapter à leur environnement, à échapper au traitement, joue un rôle crucial. La plasticité cellulaire est utilisée par les cellules cancéreuses et joue un rôle dans leur migration et la formation des métastases, parce qu'elle facilite leur installation dans d'autres organes, d'autres environnement.

Il est nécessaire de développer une recherche dédiée aux cancers pédiatriques afin, bien sûr, de mieux répondre aux besoins de traitement des jeunes patients. Ce faisant, en étudiant les cancers de l'enfant, on enrichit aussi les connaissances sur les tumeurs de l'adulte.

...❖ Quelles sont, selon vous, les priorités de la recherche fondamentale (et translationnelle) sur les cancers pédiatriques ?

Selon moi, les trois priorités de la recherche sont l'étude de la plasticité cellulaire, du contexte immunitaire et de l'acquisition d'altérations génétiques.

L'étude de la plasticité cellulaire nous permettra de comprendre comment la cellule se transforme, par exemple, pour échapper aux traitements, et donc d'identifier les mécanismes de progression et de récurrence des cancers. Cela passe par l'étude des mécanismes épigénétiques ou par l'étude de la stabilité des protéines. Une illustration : les travaux sur les changements d'identité des cellules du neuroblastome menés par Valentina Boeva à l'Institut Curie et poursuivis avec le soutien de la Fondation ARC à l'Institut Cochin², en collaboration très étroite avec Isabelle Janoueix, dans mon laboratoire, nous ont permis de mieux comprendre la résistance aux chimiothérapies.

L'étude du contexte immunitaire a pour objectif d'identifier comment les cellules tumorales parviennent à se masquer pour échapper aux défenses naturelles de l'organisme. Dans ce domaine de recherche, la Fondation ARC vient d'accorder un financement à un projet ambitieux conduit par Gudrun Schleiermacher, de l'Institut Curie, qui porte sur l'étude de l'environnement immunitaire des cellules de neuroblastome. Ce projet mené en collaboration avec Laurence Zitvogel, à Gustave Roussy, explorera

2. La Fondation ARC a soutenu Valentina Boeva dans le cadre du programme ATIP-Avenir

aussi le rôle du microbiote dans la réponse immunitaire. Il inclut l'utilisation de techniques de suivi « en live » et le développement de modèles précliniques qui permettront de tester de nouvelles approches thérapeutiques, comprenant des immunothérapies.

Enfin, **la recherche sur des mécanismes d'acquisitions d'altérations génétiques (évolution clonale)** est nécessaire afin de mieux comprendre comment une cellule tumorale acquiert progressivement des modifications génétiques qui contribuent à son agressivité. Cette compréhension est cruciale pour pallier la progression des 20 % de cancers pédiatriques qui résistent aux traitements.

Recherche fondamentale et translationnelle : Accroître les connaissances et accélérer la recherche

Illustration en quelques projets soutenus par la Fondation ARC

...✚ Explorer les mécanismes des tumeurs pour développer des traitements spécifiques aux cancers pédiatriques

La Fondation ARC soutient à hauteur de 520 000 € les équipes françaises menées par Olivier Delattre (Institut Curie) et Birgit Geoerger (Gustave Roussy) dans le cadre du projet européen TORPEDO qui vise à accroître les connaissances sur les tumeurs pédiatriques et à explorer de nouvelles pistes thérapeutiques. TORPEDO s'inscrit dans le cadre du réseau européen TRANSCAN-2 ERA-NET on Translational Cancer Research, auquel la Fondation ARC est associée depuis six ans.

Les équipes de l'Institut Curie et de Gustave Roussy ont mis au point des modèles expérimentaux murins de tumeurs pédiatriques en utilisant (après consentement) les prélèvements réalisés chez de jeunes patients.

Ces modèles permettent :

- l'observation de la croissance de la tumeur et l'étude des mécanismes grâce auxquels elle échappe aux traitements ;
- l'exploration de nouvelles pistes thérapeutiques.

...✚ Déjouer l'approvisionnement en énergie des tumeurs rhabdoïdes

Les tumeurs rhabdoïdes, des tumeurs très rares qui touchent, le plus souvent, le tout jeune enfant (de moins de deux ans) peuvent concerner tous les organes - notamment le rein, le cerveau, le foie. Les tumeurs rhabdoïdes sont très agressives et résistent aux chimiothérapies. Leur pronostic demeure aujourd'hui très sombre, lorsqu'il est impossible de retirer chirurgicalement toute la tumeur.

Grâce à la dotation de 150 000 € du prix Fondation ARC Léopold Griffuel, Olivier Delattre, lauréat 2016 de ce prix, a initié de nouveaux projets sur les anomalies métaboliques des cellules tumorales. L'objectif de ces recherches est de comprendre la façon dont ces cellules s'approvisionnent en énergie afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques visant à priver la tumeur des ressources nécessaires à sa prolifération.

...✚ Mieux comprendre les différentes identités du neuroblastome

En 2015, dans le cadre du programme équipe ATIP-Avenir, en partenariat avec l'Inserm, la Fondation ARC a apporté son soutien à hauteur de 180 000 € sur trois ans à Valentina Boeva pour monter sa propre équipe à l'Institut Cochin, à Paris. La chercheuse a pu ainsi poursuivre ses recherches initiées à l'Institut Curie sur les neuroblastomes. Les neuroblastomes sont l'une des plus fréquentes tumeurs de l'enfant (130 à 150 nouveaux cas, chaque année, en France³). Ces tumeurs pédiatriques ont la particularité d'avoir deux visages : elles peuvent être indolentes, sensibles à la chimiothérapie, voire susceptibles de régresser spontanément, ou au contraire très agressives, présentant une évolution rapide et un fort risque de récurrence. Les travaux menés par les équipes de l'Institut Curie et de l'Institut Cochin ont permis d'identifier des mécanismes de régulation de l'activité des gènes distincts dans deux types de cellules cancéreuses qui composent les neuroblastomes. La chimiothérapie ne semble éliminer qu'un seul de ces deux types de cellules de neuroblastomes.

3. <https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancers-de-lenfant-le-neuroblastome>

Les travaux des chercheurs ont montré que, sous l'influence des facteurs de transcription, certains gènes s'allument ou s'éteignent. Ils ont découvert que les deux types de cellules de neuroblastomes n'utilisent pas les mêmes réseaux de facteurs de transcription. Ces résultats ouvrent la voie à la recherche d'un nouveau traitement capable d'éliminer les cellules de neuroblastomes résistantes à la chimiothérapie. Ils ont donné lieu à une publication dans *Nature Genetics* en juillet 2017⁴ dont Valentina Boeva est le premier auteur.

...✚ Développer de nouvelles immunothérapies pour traiter les neuroblastomes

La Fondation ARC a voté, en décembre 2017, une subvention de 858 700 € à un programme ambitieux visant à évaluer les mécanismes de la progression tumorale, de la résistance aux traitements et de la régression tumorale, afin de définir de nouvelles approches thérapeutiques dans le neuroblastome.

Le projet conduit par Gudrun Schleiermacher (Institut Curie, Paris) et porté par neuf équipes réparties dans quatre centres (Institut Curie, Paris ; Gustave Roussy, Villejuif ; Hôpital Robert Debré, Paris ; Centre Léon Bérard, Lyon) étudiera :

- l'acquisition des altérations génétiques des cellules tumorales (évolution clonale) à travers l'analyse de l'ADN tumoral circulant dans le sang périphérique, réalisée à partir de prélèvements sanguins des patients ;
- l'environnement de la tumeur (cellules immunitaires et tissus de soutien) ;
- le microbiote et son impact possible sur la surveillance du neuroblastome par le système immunitaire ;
- de nouvelles pistes thérapeutiques, notamment des immunothérapies, qui seront ensuite testées sur des modèles murins.

Ce projet de recherche illustre bien la façon dont la recherche translationnelle, qui va et vient de l'exploration fondamentale jusqu'au développement de pistes cliniques, contribue à accélérer l'innovation. Il devrait permettre d'élargir l'arsenal thérapeutique disponible dans les cancers pédiatriques, mais aussi d'avancer vers une meilleure prescription grâce à l'accroissement des connaissances sur la maladie.

4. Heterogeneity of neuroblastoma cell identity defined by transcriptional circuitries, Valentina Boeva et al. https://www.nature.com/articles/ng.3921.epdf?author_access_token=70d-iyNo4BOJczgFVMdx69RgN0jAjwEl9jnR3ZoTv0NFR7gHw6Y89LFwswaeK2tgkPfvj_OACtPDEsry-g4ReUwidpEyBALo6-zuPtfINbGoJnahJLmFDs2pAGI-o5By

II. Mieux caractériser les tumeurs afin d'être en mesure de proposer une alternative thérapeutique aux enfants en échec de traitement : le point avec le professeur Gilles Vassal et le docteur Birgit Georger (Gustave Roussy, Villejuif)

Comment répondre aux besoins des enfants et adolescents dont la tumeur résiste aux traitements ?

Gilles Vassal, président d'ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer in Europe), directeur de la recherche clinique de Gustave Roussy, et Birgit Georger, responsable du CLIP2⁵ pédiatrique Gustave Roussy-Robert Debré-Trousseau et investigatrice principale de MAPPYACTS et AcSé-ESMART, répondent en expliquant les objectifs de ces programmes de recherche multicentriques ambitieux, déployés sur tout le territoire et soutenus par la Fondation ARC.



→ Gilles Vassal, quels espoirs les programmes MAPPYACTS et AcSé-ESMART ouvrent-ils ?

[Gilles Vassal] Les deux programmes ont pour objectif de donner un accès rapide aux innovations thérapeutiques les plus récentes aux enfants en échec thérapeutique, tout en accroissant les connaissances sur les cancers pédiatriques. **Il s'agit de trouver plus vite de nouveaux médicaments pour guérir plus et mieux les 6 000 jeunes qui meurent du cancer chaque année en Europe.** Les deux essais sont promus par Gustave Roussy et conduits dans le cadre de l'ITCC. AcSé-ESMART fait partie du programme AcSé (Accès sécurisé aux thérapies ciblées innovantes) mis en place par l'Institut national du cancer.

MAPPYACTS, ouvert en France, détermine le portrait moléculaire (analyse de l'ADN et de l'ARN) et immunologique de la tumeur des enfants dont la maladie résiste aux thérapies standard. Il va bientôt ouvrir en Italie et en Espagne. L'objectif est d'orienter les traitements proposés aux enfants en fonction des résultats de l'analyse de leur tumeur. Ces traitements sont des thérapies ciblées ou des immunothérapies qui, pour la première fois, sont utilisées chez l'enfant dans la vingtaine d'essais de phase I et II en cours. Parmi eux, l'essai européen AcSé-ESMART, unique au monde, propose sept bras de traitements (lire p. 10) dans un seul et même essai thérapeutique. Il élargit de façon rapide et significative le panel des innovations proposées aux enfants.

L'autre objectif est de mieux comprendre les cancers de l'enfant : connaître les anomalies spécifiques responsables de la croissance des tumeurs, des métastases, de la résistance aux traitements pour développer de nouveaux médicaments plus efficaces. En effet, pour la moitié des enfants participant à MAPPYACTS, on trouve une ou des anomalies dans leur tumeur, dont certaines sont la cible de médicaments qui pourraient être efficaces. Cependant, pour l'autre moitié des enfants, les anomalies que l'on trouve sont inconnues ou absentes. Le programme ITCC BIG DATA va agréger les données de MAPPYACTS et d'AcSé-ESMART ainsi que celles d'autres programmes nationaux pour **permettre aux chercheurs d'utiliser et d'exploiter, à l'horizon 2019, les données provenant de plus de 3 000 enfants. Les techniques d'intelligence artificielle vont être utiles pour établir des algorithmes aidant à la décision thérapeutique et pour découvrir de nouvelles cibles pour de nouveaux médicaments.**

5. Centre labellisés INCa de phase précoce

...❖ Quels sont d'ores et déjà les bénéfices pour les jeunes patients intégrés dans le programme ?

Dans MAPPYACTS, les portraits moléculaires sont réalisés à Gustave Roussy et à l'Institut Curie pour tous les enfants en France. Chaque semaine, les équipes des deux instituts analysent ensemble les données. À ce jour, un nouveau traitement a été proposé pour les 340 enfants déjà inclus dans MAPPYACTS, dont 59 via l'essai AcSé-ESMART. Des réponses thérapeutiques ont été observées pour certains enfants, mais pas pour tous. C'est pourquoi il faut continuer d'accélérer les développements et les recherches, sans relâche. Il faut que les acteurs de la lutte contre le cancer – équipes soignantes et de recherche, INCa, partenaires caritatifs comme la Fondation ARC, mais aussi associations de parents et industriels – continuent d'unir leurs forces, car nous avons besoin de plus de moyens pour guérir plus d'enfants.

Je me réjouis que le Fondation ARC ait fait de la pédiatrie un axe stratégique prioritaire, car les programmes comme MAPPYACTS ou AcSé-ESMART nécessitent des investissements que les acteurs publics ne peuvent financer seuls. **C'est le soutien des partenaires caritatifs qui rend ces programmes possibles. Il représente plus de la moitié des financements. Sans ce soutien, sans le soutien de la Fondation ARC, sans la générosité de ses donateurs, les programmes ambitieux que sont MAPPYACTS et AcSé-ESMART ne pourraient être financés.**



...❖ Birgit Geogerger, en quoi MAPPYACTS et ESMART peuvent-ils conduire à des avancées déterminantes dans le traitement des cancers pédiatriques ?

[Birgit Geogerger] Les deux programmes ont pour objectif de mieux comprendre et de mieux soigner les enfants atteints de cancer. MAPPYACTS nous permet d'acquérir des connaissances sur la biologie des tumeurs en rechute. Nous disposons déjà de beaucoup de données sur les tumeurs au moment du diagnostic, mais ces données sont plus rares au moment de l'échec des traitements. L'essai nous permettra de collecter des données concernant la complexité des cancers afin de mieux répondre, à terme, aux besoins de tous les enfants en rechute.

AcSé-ESMART est un essai extrêmement ambitieux qui augmente significativement les propositions thérapeutiques pour les enfants en échec de traitement. Les sept bras de traitement de l'étude actuelle couvrent différents mécanismes de la cancérogénèse connus aujourd'hui comme étant vraisemblablement impliqués dans l'oncogénèse : anomalies du cycle cellulaire, de la réparation de l'ADN, de certaines voies de signalisation, comme mTOR, MEK, ou la voie métabolique IDH2, mais aussi les mécanismes immunitaires. Concrètement, si un patient présente une anomalie, nous l'orientons vers le ou les bras de traitement correspondant le mieux, selon nos connaissances actuelles, à ses besoins. Par exemple, s'il présente une anomalie de la réparation de l'ADN, nous l'orientons vers le bras qui associe un anti-PARP à une chimiothérapie, parce que ces altérations semblent associées, pour ces traitements, à des réponses, dans certains cancers de l'adulte. S'il ne présente pas d'anomalies moléculaires, nous proposons le traitement qui semble le mieux adapté à la maladie ou bien une immunothérapie. Cela nous permet de répondre au besoin immédiat du patient, mais aussi d'acquérir des données sur des cohortes suffisamment larges pour être significatives, concernant la façon dont les tumeurs pédiatriques en rechute réagissent à ses molécules. À terme, cela ouvre la voie à une meilleure prescription.

Ces deux études multicentriques, développées à l'échelle nationale, voire internationale, ouvrent un cercle vertueux propre à accélérer la recherche. Elles fournissent aussi des éléments nécessaires à la recherche fondamentale et translationnelle. Elles sont, en permanence, enrichies par les résultats de ces recherches. Ces programmes de recherche clinique intègrent au fur et à mesure les nouvelles connaissances acquises, comme les nouvelles molécules proposées par les industriels. Elles avancent en cherchant.

MAPPYACTS : déterminer le profil moléculaire des tumeurs qui résistent aux traitements

Lancé en décembre 2015, MAPPYACTS est le volet français du programme « Precision Cancer Medicine » de l'ITCC, constitué de quatre études réalisées en France (MAPPYACTS), en Allemagne (INFORM), aux Pays-Bas (ITher) et au Royaume-Uni (SM-PAEDS).

MAPPYACTS est une étude prospective qui prévoit d'inclure 600 jeunes patients (enfants, adolescents et jeunes adultes) en échec de traitements ou en rechute pour définir le profil moléculaire (ADN et ARN) de leur tumeur avec deux objectifs :

- améliorer leur prise en charge, en orientant chacun vers le traitement le mieux adapté ;
- accroître les connaissances grâce à l'analyse des données collectées.

Aujourd'hui, **340 jeunes patients, âgés de 6 mois à 21 ans, ont été inclus dans l'étude**, parmi lesquels **59 ont été orientés vers l'essai AcSé-ESMART** afin de bénéficier du traitement innovant le mieux adapté à leur besoin. D'autres ont été orientés vers d'autres essais de phase I et II visant à évaluer l'efficacité de nouveaux médicaments.

Les prélèvements et les données collectés dans le cadre de MAPPYACTS nourrissent aussi d'autres études de recherche, comme TORPEDO ou le programme Neuroblastome (évoqués plus haut).

Aujourd'hui, la Fondation ARC finance MAPPYACTS à hauteur de 1,6 million d'euros, avec le soutien de Malakoff Médéric. Les autres financeurs sont le ministère de la Santé, via le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) et l'association Imagine for Margo.

AcSé-ESMART : répondre aux besoins des enfants avec des traitements innovants

Lancé en août 2016, AcSé-ESMART est l'essai clinique de cancérologie pédiatrique le plus ambitieux qui se déroule actuellement en France. Il permet de **proposer aux jeunes patients en échec de traitements des thérapies ciblées ou des immunothérapies adaptées au mieux au profil moléculaire de leur maladie au moment de l'échec.**

Les cinq thérapies innovantes proposées à l'heure actuelle⁶ sont mises à disposition gratuitement par les laboratoires pharmaceutiques qui ont accepté de s'engager dans le projet (à ce jour AstraZeneca, BMS, Novartis). Réparties dans sept bras de traitement, elles sont prescrites seules, associées entre elles ou en association avec une chimiothérapie. Le protocole est en cours d'amendement pour introduire trois nouveaux médicaments (fournis par Astra-Zeneca, BMS et Celgene) dans trois nouveaux bras de traitement.

Depuis son ouverture, l'essai a inclus 75 jeunes patients en France dont 59 viennent de MAPPYACTS.

Afin de proposer ces innovations thérapeutiques à tous les enfants en Europe, AcSé-ESMART est en cours d'ouverture aux Pays-Bas, en Allemagne, au Royaume-Uni, en Italie et en Espagne.

AcSé-ESMART est financé à hauteur de 999 152 € par la Fondation ARC, ainsi que par l'INCa et Imagine for Margo.

6. AZD1775, olaparib, vistusertib, d'AstraZeneca ; nivolumab, de BMS ; ribociclib de Novartis.

III. Inclure une activité physique adaptée au suivi des enfants pour améliorer les capacités physiques, la qualité de vie et préparer l'après-cancer : le point avec le professeur Gérard Michel (Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, Hôpital de la Timone, Marseille)

Le professeur Gérard Michel est chef du service d'hématologie et d'oncologie de l'hôpital de la Timone à Marseille. Avec le professeur Nicolas André, il est investigateur principal de l'étude R Sourire, portée par l'association Sourire à la vie⁷ et réalisée avec le soutien de la Fondation ARC. Cette étude mesure l'impact d'un programme d'activité physique adapté sur la santé physique, psychologique et sociale des enfants et adolescents atteints de cancers.



...✧ Pourquoi est-il important de proposer aux enfants une activité physique dans le cadre du traitement de leur cancer ?

[Gérard Michel] L'activité physique permet de lutter contre la fatigue et contribue à améliorer l'estime de soi. Elle est importante pour aider les patients à affronter les traitements, mais elle prépare aussi l'après-cancer. Cela est particulièrement important pour les enfants, qui, lorsqu'ils sont guéris, ont une longue vie devant eux. **R Sourire est, en France, la première étude - et à l'échelle mondiale, l'une des premières - qui étudie les bénéfices d'un programme d'activité physique adapté pour les enfants atteints de cancer.** C'est une étude déterminante parce qu'elle

pourrait ouvrir la voie à l'édition de recommandations sur la prise en charge des enfants atteints de cancer. Aujourd'hui, les enfants inclus dans l'étude bénéficient du programme, mais à terme, notre espoir est de **parvenir, sur la base de résultats scientifiques, à élargir la proposition à l'ensemble des enfants soignés pour un cancer.**

...✧ Pourquoi n'y a-t-il pas plus d'études sur le rôle de l'activité physique dans le traitement des enfants ?

Mener une étude randomisée de ce type nécessite des moyens. Or, beaucoup de subventions se concentrent sur la recherche fondamentale ou la recherche sur les traitements et peu se concentrent sur l'accompagnement. Il est donc difficile d'obtenir les financements importants nécessaires à ce type d'étude. Nous sommes reconnaissants à la Fondation ARC d'avoir compris l'importance de cette étude et de nous avoir apporté le soutien nécessaire à sa réalisation.

...✧ Quand pensez-vous obtenir des résultats ?

Le dernier patient a été inclus le 15 janvier dernier. La collecte des données se poursuivra donc jusqu'à la mi-juillet, au moment du bilan à six mois de cet enfant. **L'analyse des données devrait être disponible à l'automne. La publication des résultats constituera un premier pas vers l'élargissement à tous les enfants de l'expérience menée depuis novembre 2014⁸ à Marseille.**

7. Site de l'association « Sourire à la vie » : www.sourirealavie.fr

8. Date de la première inclusion.

R Sourire : un programme d'activité physique adapté sur mesure pour améliorer l'état général et le moral des enfants avec un cancer

L'étude R Sourire est une étude randomisée qui évalue les bénéfices de la mise en œuvre d'un programme d'activité physique adapté et individualisé chez les enfants traités pour un cancer. Elle est financée à hauteur de 359 000 € par la Fondation ARC.

L'étude, dont la phase de recrutement s'est achevée en janvier 2018, a inclus 80 enfants dans deux bras :

- dans le premier, un programme d'activité physique adapté est proposé à chaque enfant, au cours des traitements, dès que leur état général le permet ;
- dans le second bras, le programme d'activité physique ne débute que six mois plus tard, les jeunes patients inclus se voyant proposer pendant cette période des activités récréatives et culturelles, comme le théâtre.

Le programme d'activité physique prévoit l'équivalent d'une trentaine de journées étalées sur les six mois de l'étude, durant lesquelles les séances sont adaptées à l'état général de l'enfant et aux contraintes de ses traitements. Les séances sont programmées en journée ou bien lors de week-ends ou de séjours sportifs. Elles ont lieu à l'hôpital ou dans les locaux de l'association Sourire à la vie, qui propose et met en œuvre les programmes d'activité physique adaptée, avec l'aide d'animateurs et d'éducatrices sportives.

Lors de l'inclusion d'un jeune patient, l'équipe médicale mesure son endurance, sa tonicité musculaire et évalue son estime de soi. Six mois après l'inclusion, une nouvelle évaluation est réalisée afin de mesurer les éventuels progrès de l'enfant. Au terme de l'étude, la comparaison des résultats des évaluations menées dans les deux groupes permettra de déterminer l'impact du programme d'activité physique sur les patients.

IV. Améliorer le suivi et la prise en charge des adultes qui ont été atteints de cancer pendant l'enfance, le point avec le docteur Florent de Vathaire (Inserm, Gustave Roussy, Villejuif) et le docteur Charlotte Demoor-Goldschmidt (Inserm, Gustave Roussy, Villejuif et Service d'oncologie hématologie immunologie pédiatrique, CHU d'Angers)

Comment estimer l'impact sur la santé à l'âge adulte d'un cancer soigné durant l'enfance ou l'adolescence ? Comment améliorer les pratiques afin de limiter les séquelles des traitements et proposer un suivi adapté à ces personnes ?

Afin de répondre à ces questions, l'équipe Épidémiologie des radiations, épidémiologie clinique des cancers et survie dirigée par le docteur Florent de Vathaire allie les compétences de médecins - épidémiologistes, pédiatres ou oncologues -, mais aussi d'ingénieurs en physique médicale, voire de sociologues. Son objectif : identifier et modéliser les risques, à l'âge adulte, des traitements suivis pendant l'enfance et contribuer à la mise en œuvre d'un suivi adapté afin de les prévenir. La Fondation ARC soutient cette équipe à la pointe de la recherche mondiale, sur des projets qui dessinent les recommandations et pratiques à venir. Rencontre avec Florent de Vathaire et Charlotte Demoor-Goldschmidt pour mieux comprendre les enjeux de la recherche en épidémiologie.



... Florent de Vathaire, que sait-on aujourd'hui de l'impact d'un cancer de l'enfant sur la santé à l'âge adulte ?

[Florent de Vathaire] Globalement, on sait, aujourd'hui, que le traitement d'un cancer pendant l'enfance augmente, à l'âge adulte, le risque de second cancer ainsi que le risque cardiovasculaire. Cela est dû principalement aux effets à long terme de la radiothérapie et de la chimiothérapie, ce qui explique l'appellation « cancer secondaire » pour un certain nombre de ces seconds cancers. Ainsi, **on estime que l'exposition à la radiothérapie durant l'enfance multiplie par dix le risque de l'ensemble des cancers à l'âge adulte. Dans le cas du cancer du sein, le risque est multiplié par vingt, chez les femmes ayant suivi une radiothérapie thoracique pendant l'enfance.**

Cependant, il est nécessaire d'affiner nos connaissances et de mieux comprendre la relation dose-effet des traitements – qu'il s'agisse de radiothérapie ou de chimiothérapie - afin de mieux identifier les risques et d'être en mesure d'établir des recommandations pour un suivi personnalisé à l'âge adulte. Cela permettra aussi aux médecins d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique afin de limiter les séquelles.

Dans le cadre d'un programme Pop-HaRC de la Fondation ARC⁹, notre équipe élabore un modèle prédictif de risque de cancers secondaires chez les personnes traitées par radiothérapie pour un cancer pendant l'enfance. Avec l'aide des physiciens de l'équipe, nous reconstituons, à partir des dossiers médicaux des patients traités avant l'an 2000, les doses de radiations reçues sur l'ensemble du corps, et non pas seulement sur la zone traitée, durant la radiothérapie. À partir de ce travail, nous pourrions **établir des modèles de prédiction du risque à long terme, très utiles pour évaluer le rapport bénéfice-risque des nouveaux protocoles ou techniques de radiothérapie et organiser le suivi à long terme des patients guéris.**

9. Programme intitulé « Élaboration d'un modèle de prédiction de risque des cancers secondaires survenant après un cancer ou une leucémie de l'enfant. Faisabilité et évaluation d'un dépistage des cancers secondaires du sein et de la thyroïde », sélectionné par la Fondation ARC en 2014 dans le cadre de l'appel à projet Pop-HaRC (Populations à haut risque de cancer : prévention et prise en charge du risque).

Par ailleurs, toujours dans l'objectif de mieux évaluer le risque afin de mieux l'anticiper ou le gérer, nos recherches intègrent aussi les interactions avec les facteurs génétiques, déterminées dans le cadre d'autres projets de recherche : en effet, tous les patients ne sont pas égaux devant les risques. Certains, de par leur profil génétique, seront plus sujets que d'autres à développer des cancers à exposition égale. **Notre objectif est vraiment de parvenir à proposer une stratégie de prévention individualisée, adaptée au risque de chacun.**

...✚ Peut-on pallier les risques inhérents aux traitements des cancers ?

Il faut d'abord rappeler que, si les traitements comportent des risques, ils permettent aujourd'hui de sauver près de 80 % des enfants. La balance bénéfico-risque est donc très favorable. Cela étant, il faut parvenir à guérir mieux et à prévenir les risques à long terme des traitements. C'est particulièrement important pour les enfants qui ont toute la vie devant eux.

Les travaux de recherche en épidémiologie permettent de mieux connaître les risques pour mieux les pallier. Ainsi, **les résultats obtenus par notre équipe dans le cadre du programme Pop-HaRC de la Fondation ARC, permettront aux radiothérapeutes de mieux évaluer les risques à long terme de la radiothérapie, et, à l'avenir, d'adapter les doses, la stratégie thérapeutique, grâce à une analyse plus fine du rapport bénéfico-risque.** Ces résultats pourront aussi donner des arguments scientifiquement établis en faveur de la promotion de techniques moins irradiantes, comme la protonthérapie, encore peu développée en France.

Enfin, très concrètement, nos travaux permettront d'améliorer le suivi des adultes traités pour un cancer durant l'enfance. **Dans le cadre du programme Pop-HaRC, nous étudions la faisabilité d'un dépistage du cancer du sein et de la thyroïde chez des patients traités pour un cancer pendant l'enfance ou avant l'âge de 30 ans,** dont le traitement comportait de la radiothérapie dont le champ incluait la thyroïde (pour les hommes et les femmes) et/ou les seins (pour les femmes). Ce programme de dépistage a débuté à la fin 2017. L'enjeu est de proposer une organisation efficace pour assurer au mieux le suivi. L'analyse du programme pilote mis en œuvre, au sein de mon équipe, par Charlotte Demoor-Goldschmidt, intègre également la dimension psycho-sociale, essentielle à la réussite du programme. **Il faut convaincre les patients, qui sont guéris et qui sont concernés, de participer au dépistage et parvenir à obtenir leur adhésion à long terme. Ce n'est pas évident : lorsque l'on est guéri d'un cancer, on a parfois envie d'oublier. D'où l'importance de trouver le dispositif le plus juste et le plus éthique afin de parvenir à être efficace et à sauver des vies.**

...✚ La Fondation ARC soutient plusieurs projets menés au sein de votre équipe : quel regard portez-vous sur son rôle ?

Le rôle de la Fondation ARC est déterminant car les projets que nous menons nécessitent des financements très importants. Ainsi, dans le programme Pop-HaRC, la Fondation ARC finance notamment la reconstitution dosimétrique d'une cohorte de 9 000 anciens patients que nous utiliserons ensuite sur d'autres projets. La Fondation ARC nous permet d'avancer plus vite et de décupler l'impact de nos recherches.

...✚ Charlotte Demoor-Goldschmidt, quel est l'objectif du projet que vous conduisez sur le Dépistage national des cancers du sein et la thyroïde (DeNaCaPST) ?

[Charlotte Demoor-Goldschmidt] Le projet de recherche évalue la faisabilité du programme de dépistage réalisé selon les recommandations de soins nationales et internationales. En effet, on sait que sans programme dédié, le dépistage n'est pas réalisé. Dans cette étude, nous ne cherchons donc pas à valider des recommandations, mais à évaluer l'organisation du dépistage.

À ce jour, nous avons déjà recensé les personnes concernées par le dépistage, à partir de la cohorte FCCSS (French Childhood Cancer Survivor Study), et les 24 centres impliqués



dans l'étude ont commencé à recontacter les anciens patients. Le dispositif testé dans l'étude comporte une première consultation d'information, ou de ré-information, le plus souvent réalisée par les médecins qui avaient mis en œuvre le traitement oncologique. Celle-ci vise à expliquer les risques liés aux traitements du cancer. Elle peut nécessiter l'intervention de radiothérapeutes et de radiophysiciens pour estimer la dose reçue par les organes. Cette première consultation est suivie d'une deuxième qui oriente les patients vers les professionnels en charge du dépistage des cancers du sein et/ou de la thyroïde.

L'étude cherche à valider l'organisation, à mettre en évidence les freins et les obstacles rencontrés, et à évaluer si l'adhésion des patients est satisfaisante sur le long terme ou bien s'il faut modifier certaines modalités du dépistage.

...❖ Quels sont les patients concernés par le programme de dépistage ?

Le dépistage du cancer de la thyroïde concerne les patients traités avant l'âge de 30 ans pour tout type de cancer, dont le traitement comportait une radiothérapie ayant irradié tout ou partie de la thyroïde à une dose de 3 grays ou plus. Pour les patients chez qui le dépistage est indiqué, celui-ci débutera cinq ans après la radiothérapie et après l'âge de 18 ans. Le dépistage du cancer du sein concerne quant à lui les femmes âgées aujourd'hui de 25 ans et plus, traitées il y a au moins huit ans avec une radiothérapie qui a irradié tout ou partie du sein ou du bourgeon mammaire, à une dose supérieure ou égale à 10 grays.

Prévenir les séquelles et améliorer le suivi à long terme : l'engagement de la Fondation ARC

La Fondation ARC soutient des projets ambitieux menés dans toute la France afin de mieux évaluer et de mieux prendre en charge le risque de seconds cancers et de séquelles des adultes ayant eu un cancer pendant l'enfance.

... Le programme « **Élaboration d'un modèle de prédiction de risque des cancers secondaires survenant après cancer ou leucémie de l'enfant. Faisabilité et évaluation d'un dépistage des cancers secondaires du sein et de la thyroïde** ».

L'objectif du projet sélectionné dans le cadre de l'appel à projets Pop-HaRC lancé par la Fondation ARC, est d'établir un modèle prédictif de risque pour les principaux types de cancers secondaires apparaissant chez les adultes ayant reçu, durant l'enfance ou l'adolescence, un traitement par radiothérapie. L'étude s'intéresse au sur-risque de développer un cancer du sein, de la thyroïde, un sarcome des os ou des tissus mous ou encore une tumeur cérébrale avant l'âge de 60 ans.

Afin d'établir les modèles de risque, l'équipe de Florent de Vathaire a d'abord complété la collection des données cliniques et thérapeutiques afin de reconstituer des doses de radiations reçues au cours de la radiothérapie, au niveau du corps entier. Ce travail a concerné les patients traités avant l'an 2000, inclus dans les cohortes FCCSS (cohorte nationale de survivants d'un cancer solide de l'enfant et de l'adolescent traité avant l'an 2000) et LEA (cohorte prospective multicentrique des leucémies de l'enfant et de l'adolescent).

Le nombre total de sujets de la FCCSS pour lesquels les données cliniques et thérapeutiques ont été collectées est de 9 764. Une reconstitution dosimétrique corps entier a été réalisée pour 4 208 d'entre eux qui avaient été traités par radiothérapie. Pour réaliser cette étape, une nouvelle méthodologie de calcul a été mise au point tenant compte de la dose reçue par organe, pour tous les organes. L'objectif est de produire des modèles qui soient directement utilisables par les radiothérapeutes.

Par ailleurs, pour les cancers secondaires du sein et de la thyroïde, qui figurent parmi les cancers secondaires les plus fréquents dans la tranche d'âge 30-60 ans, il est important de développer, dès maintenant, un arbre décisionnel pour la proposition d'un dépistage spécialisé. C'est pourquoi l'objectif de ce projet est aussi d'évaluer la faisabilité d'un dépistage national des cancers du sein et de la thyroïde post-radiothérapie. Le programme nommé DeNaCaPST (Dépistage national des cancers du sein et la thyroïde post-traitement par radiothérapie), subventionné par la Fondation ARC et soutenu par plusieurs comités de la Société française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et l'adolescent (SFCE), est mis en place en France afin de permettre un accès à des consultations et à un suivi dédié sur l'ensemble du territoire français.

Le programme DeNaCaPST a été présenté lors de plusieurs congrès afin de sensibiliser les professionnels et les anciens patients. Un article a été publié en décembre 2017 dans la revue *BMC Cancer* : *A French national breast and thyroid cancer screening programme for survivors of childhood, adolescent and young adult (CAYA) cancers - DeNaCaPST programme* (Demoor-Goldschmidt et al.¹⁰) à hauteur de 999 000 € sur cinq ans.

10. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3318-1>

... START¹¹ : améliorer le suivi à long terme en combinant les approches des sciences humaines à l'épidémiologie

Développé dans le cadre du Programme d'actions intégrées de recherche (PAIR) Pédiatrie développé par l'INCa¹², co-financé par l'INCa, la Ligue Nationale contre le Cancer et la Fondation ARC, le projet START, coordonné par Charlotte Demoor-Goldschmidt se focalise sur différents axes relatifs au suivi à long terme des adultes ayant eu un cancer :

- **Étude en sciences humaines et sociales** : développée par la chercheuse en philosophie Julie Henry, à l'École normale supérieure (ENS) de Lyon, cette étude a pour objectif de déterminer comment convaincre les personnes ayant eu un cancer pendant l'enfance d'adhérer au suivi à long terme, mais aussi de déterminer les limites de ce suivi. Il s'agit de discerner l'incitation légitime et efficace de l'acharnement déraisonnable.

- **Étude de qualité de vie** : cette étude s'appuie sur des registres et cohortes et s'intéresse à la qualité de vie des anciens patients, aujourd'hui adultes, traités pour un cancer de l'appareil locomoteur pendant l'enfance. L'objectif est d'évaluer l'impact des traitements - radiothérapie et/ou chirurgie - sur la qualité de vie à long terme. Elle est soutenue par le professeur François Gouin, chirurgien au CHU de Nantes, et le professeur Marc-André Mahé, radiothérapeute à l'Institut de cancérologie de l'Ouest (ICO) de Nantes.

- **Étude de recherche fondamentale** : cette étude vise à explorer les susceptibilités génétiques à développer certains effets secondaires liés aux traitements - cancer secondaire, cardiomyopathie, nécrose de la tête fémorale, syndrome métabolique. L'étude s'appuie sur la cohorte LEA. Elle est coordonnée par les professeurs Gérard Michel et Pascal Auquier de l'AP-HM, à Marseille.

- **Étude épidémiologique chez les patients survivants du cancer** : cette étude permettra de comparer les résultats des questionnaires de santé de la cohorte HOPE-EPI¹³ qui inclut des patients traités pour un cancer dans l'enfance, et de la cohorte de population générale CONSTANCES¹⁴, afin de mesurer l'impact des traitements du cancer sur la santé à long terme.

- Le dernier axe est le **développement d'outils ayant pour but d'améliorer le suivi médical à long terme des anciens patients** :

- établissement de scores de risque à destination des cliniciens, afin de hiérarchiser le suivi médical et de cibler les priorités pour un patient donné ;
- élaboration d'outils pédagogiques d'information dédiés aux médecins généralistes et aux anciens patients ;
- développement du logiciel de soins utilisé dans le DeNaCaPST, qui permet de créer et de suivre les plans personnalisés complets de soins de l'après-cancer (élargi à d'autres cancers que les tumeurs du sein et de la thyroïde) ;
- mise en place d'un service de prévention et d'aide à distance en santé, associant un forum thématique régulé par des professionnels, une ligne téléphonique, et un site internet thématique.

Le programme START est soutenu par la Fondation ARC à hauteur de 637 737,34 € (un tiers du financement total, les deux autres tiers étant financés à parts égales par l'INCa et la Ligue contre le cancer).

11. START : suivi à long terme : aides virtuelles, recherche & transversalité

12. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-translazionale/Les-PAIRs/PAIR-Pediatrie>

13. La cohorte HOPE-EPI est constituée de la Plateforme du Registre National des Cancers de l'Enfant et des cohortes FCCSS et LEA.

14. <http://www.constances.fr/>

... Développer le suivi à long terme grâce à un outil dédié : l'étude CHART

CHART (Cancer and HeAlth Risk assesment Tool) est un projet sélectionné et mis en œuvre dans le cadre de l'action 8.7 du Plan cancer 2014-2019 pilotée par la Fondation ARC.

L'algorithme CHART développé par Rodrigue Allodji et Agnès Dumas, au sein de l'équipe de Florent de Vathaire, prend en compte l'histoire médicale du patient, ses antécédents familiaux et son profil comportemental pour élaborer un outil de prédiction du risque.

Le projet s'appuie sur une cohorte de 7 000 patients dont l'histoire médicale et les comportements de santé sont passés au crible avec :

- l'analyse du suivi médical des sujets enrôlés dans l'étude, depuis l'enfance jusqu'à aujourd'hui. Cette analyse est rendue possible grâce à la collecte des données du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Elle permettra de savoir si les patients à risque (en raison des traitements reçus) sont suivis sur le plan médical ;
- l'analyse des spécificités des comportements de ces adultes ayant eu un cancer pendant l'enfance : rapport au tabac, à l'alcool, à l'alimentation, à la pratique de l'exercice physique aura pour objectif de dégager des profils types qui permettront d'affiner le calcul du risque et d'adapter les recommandations ;
- la modélisation de l'augmentation du risque lié à l'histoire médicale, en tenant compte du risque comportemental.

La dernière étape du projet sera l'intégration de l'algorithme ainsi réalisé au sein d'un logiciel conçu pour aider les professionnels de santé (oncologues, cardiologues, médecins généralistes) à :

- évaluer le risque cardiovasculaire de chaque patient ;
- adapter leurs messages de prévention au profil des patients ;
- proposer des programmes personnalisés qui allient suivi médical adapté et recommandations relatives aux comportements, modes de vie.

CHART est financé par la Fondation ARC à hauteur de 154 500 €, ainsi que par l'INCa.

CONTACT PRESSE

Véronique Simon

Responsable Relations Presse

01 45 59 59 85 / 06 73 14 38 79

vsimon@fondation-arc.org

 www.fondation-arc.org

 [@FondationARC](https://twitter.com/FondationARC)

 facebook.com/ARCcancer