

Lettre n°11, mai 2023



La Lettre

des philanthropes

de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

Notre conviction : la recherche vaincra le cancer.
Notre ambition : libérer l'extraordinaire potentiel de la recherche française en cancérologie.
Notre objectif : guérir le cancer, tous les cancers !

Dans un monde où le cancer reste une des premières causes de mortalité, nous avons la conviction que **seuls les progrès de la recherche permettront de guérir les cancers !** C'est pourquoi nous avons mis la recherche au cœur de notre mission, une recherche sur le cancer et pour les individus, une recherche dynamique et positive, accessible au plus grand nombre.

Même si les défis restent nombreux, notre mission au quotidien est de dessiner les orientations stratégiques de la recherche en cancérologie, de soutenir les initiatives les plus innovantes d'aujourd'hui pour demain, d'accélérer les projets les plus prometteurs, de détecter, fédérer et valoriser les meilleurs talents, et de partager avec toutes et tous les connaissances qui permettent d'être mieux armé face à la maladie.

C'est grâce aux découvertes des scientifiques, portés par un **élan de solidarité** des donateurs aux chercheurs, pour les patientes et les patients, qu'aujourd'hui nous contribuons à guérir 60 % des cancers. En 2025, nous avons la volonté de porter ce chiffre à 2 cancers sur 3. Demain, nous espérons que nous finirons par remporter la victoire : parvenir à guérir un jour le cancer, tous les cancers.

CONTACTS MÉCÉNAT ET PHILANTHROPIE



Odile de Laurens
Responsable mécénat
& philanthropie

01 45 59 59 73 / 06 45 96 91 43
odelaurens@fondation-arc.org



Marie-Cécile Clouet
Cheffe de projet mécénat
& philanthropie

01 45 59 59 30 / 06 03 02 77 18
mclouet@fondation-arc.org



Astrid Paris de Bollardière
Cheffe de projet partenariats
Triathlon des Roses

01 45 59 59 57 / 06 78 42 11 35
aparis@fondation-arc.org

72,9 %
des dépenses
(29,28 millions d'euros)
consacrés au soutien
à la recherche et à
l'information du public

229
projets de recherche
soutenus pour un montant de
26,7 millions d'euros

Près de 164 000
donateurs

40,47 M €
collectés auprès du public
dont près de la moitié
issue des libéralités
(legs et assurances-vie)



L'agrément depuis
1999 par l'organisme
de contrôle le
« Don en confiance »

Chiffres issus du Rapport Annuel 2021



Incontournable révolution des dix dernières années en cancérologie, les immunothérapies portent un espoir sans précédent dans l'histoire des découvertes médicales, celui de la réactivation des défenses immunitaires de chaque patient comme extraordinaire arme de destruction ciblée vers les cellules cancéreuses et la possibilité – à terme – de s'affranchir progressivement des traitements à large spectre dont nous connaissons depuis longtemps les effets secondaires.

Investie par les pouvoirs publics dans sa forme la plus académique et fondamentale, la recherche de ces armes anticancer a d'ores et déjà permis une transformation de nouvelles découvertes en thérapies, au point qu'elles sont aujourd'hui utilisées en soins courants dans certains cancers, puis développées à grande échelle par les moyens propres à l'industrie pharmaceutique.

Alors même que ces thérapies amènent de spectaculaires résultats – des guérisons dans certaines configurations – elles renferment encore beaucoup de mystères : certains patients n'y répondent qu'en partie, certains n'y répondent pas. Des critères précis de recommandation ou d'exclusion doivent étendre leur administration le plus finement possible. Dans l'intérêt du médecin et du patient, la Fondation ARC investit, de façon

importante et durable pour répondre à la question de la prédiction des réponses des patients aux immunothérapies. Les progrès à faire sont immenses pour que la révolution en cours profite de la façon la plus efficace à chacun.

Le Dr Giampaolo Bianchini, membre du Conseil scientifique de la Fondation ARC, a activement contribué à ces grands progrès depuis 2018 en tant que membre du comité d'expertise de SIGN'IT, appel à projets de la Fondation ARC renouvelé sur cinq éditions à ce jour. Je le remercie pour les grands enjeux qu'il parvient à communiquer dans cette entrevue mais également pour son implication constante dans le déploiement de cet axe prioritaire de la Fondation ARC, exclusivement guidé par l'intérêt général et auquel la Fondation a consacré à ce jour 14 millions d'euros.

Dominique Bazy
Président de la Fondation ARC



Voilà cinq ans que nous avons lancé le programme SIGN'IT, cinq ans qu'année après année, la qualité des projets soutenus, des questions scientifiques posées et des résultats obtenus nous confortent dans notre intuition de départ et nous incitent à poursuivre cette action.

De l'intuition il en fallait pour lancer SIGN'IT, en prenant l'angle des « signatures en immunothérapie ». L'objectif, que les propos qui suivent vont détailler, est de préparer la médecine de demain : une médecine prédictive, apte à guider très précisément la décision thérapeutique. Il est également de comprendre comment élargir l'utilisation des immunothérapies à davantage de cancers et de populations de patients.

Cette réussite en marche, est le fruit de multiples collaborations.

Notre intuition a en effet rencontré l'intérêt très vif d'un Fonds philanthropique d'envergure, l'actuel Fonds Syntaxis. Ce dernier s'est engagé aux côtés de SIGN'IT dès son démarrage, il en est le parrain, le soutien fiable, à l'écoute et généreux qui lui a conféré sa durabilité et en a augmenté l'amplitude.

Pour cette action d'envergure, nous nous sommes également entourés d'un panel d'experts internationaux. Il s'est agi de nous prémunir d'inévitables conflits d'intérêt sur le territoire français, mais aussi (et d'abord) de positionner ce programme au plus haut niveau.

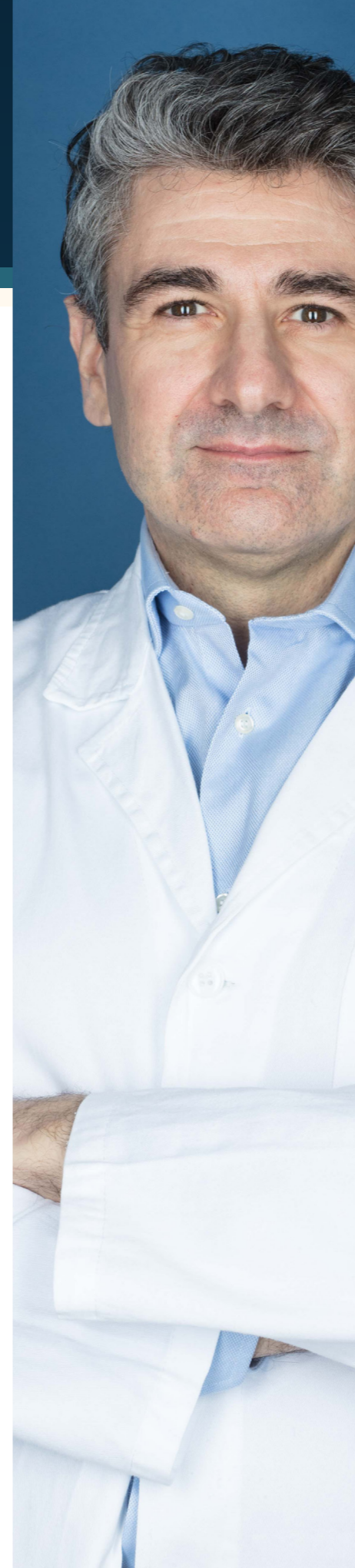
Aréopage d'experts, il est avant tout une instance de débats et de confrontations de points de vue sur chaque projet candidat. Là les échanges sont denses. La synthèse des avis parfois divergents, en général celui des biologistes (les scientifiques « purs ») versus celui des oncologues (les médecins en charge de patients), se fera toutefois toujours au regard de l'utilité clinique avérée : l'intérêt du patient reste notre horizon de travail.

Cinq ans plus tard, ces experts sont dans leur grande majorité toujours présents, ils ont été fidèles pendant l'épreuve du Covid qui a imposé de très longues séances de travail à distance. Pourquoi ? Parce qu'ils y trouvent une science inspirante : des programmes innovants, des hypothèses qui ouvrent l'esprit, de nouveaux domaines qui émergent...

J'ai la joie, pour vous donner à voir tous les enjeux de cette démarche, de vous laisser en conversation avec Giampaolo Bianchini, passionné et passionnant chercheur-oncologue italien, membre de ce comité depuis la création de SIGN'IT...

Bonne lecture.

Nancy Abou-Zeid
Directrice scientifique



Giampaolo Bianchini

Chercheur et spécialiste du cancer du sein

Le Dr Giampaolo Bianchini est à la tête du Breast Cancer Group du San Raffaele Hospital, à Milan. Il est également professeur assistant du cours intégré d'oncologie à l'Université Vita-Salute San Raffaele de Milan. Il a suivi une formation de spécialiste du cancer du sein à la Breast Cancer Division de l'Istituto Nazionale dei Tumori de Milan. Il a été scientifique invité dans différentes institutions américaines renommées, telles que le National Cancer Institute (Bethesda), le MD Anderson Cancer Center (Houston) et le Yale Cancer Center (New Haven). Il a publié de nombreux articles sur la recherche clinique et translationnelle sur le cancer du sein dans plusieurs journaux internationaux de premier ordre, tels que *Lancet*, *Nature Review Clinical Oncology*, *Lancet Oncology*, *Cancer Cell*, *Annals of Oncology*, *Journal of Clinical Oncology*, *JNCI* et *JAMA Oncology*. Il a été conférencier invité à plus de 300 reprises et réalisé plus de 70 présentations dans des congrès internationaux. Il a participé dans sa carrière à plus de 150 essais cliniques en tant qu'investigateur principal ou co-investigateur.

Outre ses activités de recherche clinique, le Dr Bianchini est également chef du laboratoire de recherche clinique translationnelle en immunothérapie du San Raffaele Hospital. L'actuel principal centre d'intérêt et de recherche du Dr Bianchini porte sur l'étude des biomarqueurs translationnels et sur l'analyse bio-informatique destinées à définir des biomarqueurs pronostiques et prédictifs. Son objectif est de parvenir à personnaliser des traitements du cancer du sein, d'identifier les bénéfiques des immunothérapies et de comprendre les mécanismes de sensibilité et résistance de nouvelles molécules telles que les anticorps conjugués. Il est co-inventeur d'un brevet destiné à déterminer quels patients tireront profit d'une combinaison pertuzumab/trastuzumab. Il est également actuellement engagé dans plusieurs essais explorant le rôle du système immunitaire dans le traitement du cancer et le potentiel des immunothérapies pour traiter des patientes atteintes de cancer du sein.

Le Dr Bianchini est membre du Conseil scientifique de la Fondation ARC et du comité SIGN'IT depuis sa création en 2018.

Comment l'immunothérapie a rebattu les cartes

SIGN'IT - signatures en immunothérapies : une rétrospective sur 5 ans d'action de la Fondation ARC

Le domaine de la cancérologie est agité depuis le début des années 2010 par un nouveau type de traitements dont on ne cesse de dire à quel point il rebat les cartes : les immunothérapies. Dans votre expérience d'oncologue médical, peut-on réellement parler de révolution ?

Oui ! Mais je ne suis pas le seul à le penser ou le dire ! Jusqu'en 2012, l'immunothérapie était plus un espoir qu'une réalité. Depuis la fin du 19^e siècle, on avait des intuitions autour du concept, certaines très prometteuses, qui occasionnèrent l'émergence de quelques traitements efficaces mais malheureusement avec des résultats limités à un nombre restreint de patients et sur certains types de tumeurs uniquement (mélanome, principalement). En 2010, le *New England Journal of Medicine* a fait état¹ pour la première fois des résultats de l'ipilimumab, un anti-CTLA4 appartenant à une nouvelle classe de médicaments appelés « inhibiteurs de points de contrôle ». Mais le bénéfice clinique restait modeste, là encore restreint au mélanome

et présentant une toxicité assez sévère. Les choses ont changé en 2012.

Que s'est-il passé en 2012 ?

C'est la date de parution dans le *New England Journal of Medicine* de deux publications² d'importance majeure, qui ont montré l'efficacité et l'innocuité d'autres molécules de la famille de médicaments appelés « inhibiteurs de point de contrôle » : les anti-PD1 et anti-PDL1. Ces molécules ont permis d'obtenir des résultats sur de nouveaux types de cancer, comme le cancer du poumon, qui répondaient jusque-là très mal aux traitements anticancéreux. Ces réponses étaient assez fréquentes, parfois importantes et extrêmement durables, et présentant un équilibre bénéfice/risque tout à fait acceptable. Cela a réellement tout changé !

L'année suivante, en 2013, la prestigieuse revue *Science*, dont le périmètre englobe toute la science et pas uniquement la médecine,

a qualifié l'immunothérapie anti-cancéreuse de « Révolution de l'année ». À partir de là, les inhibiteurs de point de contrôle ont totalement révolutionné la manière de concevoir la prise en charge des patients atteints de cancer.

Dans la foulée, l'ASCO, société savante majeure dont le congrès annuel est considéré comme le plus grand rendez-vous mondial de la cancérologie, a qualifié l'immunothérapie d'« Avancée de l'année » en cancérologie pendant trois années successives (en 2016, 2017 et 2018). Cela aurait sûrement encore pu être le cas les années suivantes, mais il fallait bien donner également de la visibilité à d'autres secteurs de recherche d'importance !

Pouvez-vous définir pour nous l'immunothérapie ?

Une définition générale pourrait être la suivante : c'est un traitement destiné à booster le système immunitaire naturel du corps afin qu'il se défende tout seul contre les maladies comme le cancer.

Les inhibiteurs de points de contrôle, dont nous venons de parler, sont une catégorie d'immunothérapie : en situation normale, les points de contrôle servent de « boutons stop » pour éviter que les cellules immunitaires ne s'attaquent à notre propre corps. Or les cellules cancéreuses arrivent à échapper au système immunitaire en détournant ce processus à leur profit. L'intérêt des inhibiteurs de points de contrôle est d'empêcher les cellules cancéreuses d'accéder à ce bouton stop, rétablissant ainsi la capacité du système immunitaire à détruire les cellules cancéreuses.

Les immunothérapies visent aussi à mettre en jeu un mécanisme très important du système immunitaire : sa mémoire. C'est le même processus que l'on utilise dans la vaccination. Si le système immunitaire mémorise la réaction appropriée à avoir face à une

cellule cancéreuse comme face à une infection, il pourra détruire les cellules tumorales avant même qu'elles ne soient détectables. Cela explique que certaines immunothérapies ont des résultats qui peuvent durer bien plus longtemps que le temps du traitement. Enfin, de la même manière qu'il s'adapte aux mutations de virus et autres microbes après vaccination, la plasticité du système immunitaire permettrait de faire face à certaines mutations des cellules cancéreuses, sans forcément avoir besoin de recourir à de nouveaux médicaments.

Alors, revenons un peu dans le passé. Depuis quand les immunothérapies existent-elles ?

Au niveau conceptuel, déjà en 1908, l'allemand Paul Ehrlich avait l'intuition que le système immunitaire pouvait reconnaître les cellules cancéreuses et les attaquer. Au milieu des années 1950, l'australien Frank Macfarlane Burnet pensait que le système immunitaire pouvait éviter l'apparition d'un cancer, mais il n'avait qu'une vision partielle de la relation entre cellule immunitaire et cellule cancéreuse.

Depuis la fin du 19^e siècle, on avait des intuitions autour du concept d'immunothérapie, mais avec des résultats limités. Les choses ont changé en 2012.

C'est réellement dans les années 2000 que l'on pose le cadre conceptuel qui permettra le développement des immunothérapies, avec la découverte du processus d'« immuno-editing » qui décrit les interactions permanentes et réciproques entre les cellules cancéreuses et le système immunitaire. Pendant la phase de surveillance, les cellules immunitaires peuvent reconnaître les cellules cancéreuses et les éliminer. Lorsque les cellules cancéreuses échappent à cette élimination et parviennent à se développer, le système immunitaire peut malgré tout parvenir à contrôler un amas tumoral pendant un certain temps. Mais cette phase d'équilibre peut à nouveau être rompue du fait de la grande plasticité et de la capacité d'adaptation des cellules cancéreuses. Le système immunitaire n'arrive plus à prendre le dessus. On passe alors à une « phase d'échappement », qui correspond à tous les processus que la

1 NEJM, 2010, "Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma", F. Stephen Hodi, M.D., Steven J. O'Day, M.D., David F. McDermott, M.D., Robert W. Weber, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., John B. Haanen, M.D., Rene Gonzalez, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D., Dirk Schadendorf, M.D., Jessica C. Hassel, M.D., Wallace Akerley, M.D., Alfons J.M. van den Eertwegh, M.D., Ph.D., et al.

2 NEJM, 2012, "Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer", Suzanne L. Topalian, M.D., F. Stephen Hodi, M.D., Julie R. Brahmer, M.D., Scott N. Gettinger, M.D., David C. Smith, M.D., David F. McDermott, M.D., John D. Powderly, M.D., Richard D. Carvajal, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., Michael B. Atkins, M.D., Philip D. Leming, M.D., David R. Spigel, M.D., et al.
NEJM, 2012, "Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer", Julie R. Brahmer, M.D., Scott S. Tykodi, M.D., Ph.D., Laura Q.M. Chow, M.D., Wen-Jen Hwu, M.D., Ph.D., Suzanne L. Topalian, M.D., Patrick Hwu, M.D., Charles G. Drake, M.D., Ph.D., Luis H. Camacho, M.D., M.P.H., John Kauh, M.D., Kunle Odunsi, M.D., Ph.D., Henry C. Pitot, M.D., Omid Hamid, M.D., et al.

tumeur met en place pour contourner le système immunitaire, et même parfois le manipuler et le reprogrammer pour qu'il participe à la croissance de la tumeur.

Donc le concept d'immunothérapie date du début du 20^e siècle ?

La notion d'immunothérapie est même plus ancienne si l'on se place au niveau des traitements, puisque déjà en 1891-1893, le chirurgien américain William B. Coley avait observé qu'un patient atteint de sarcome [*un cancer des tissus de soutien*] et qui avait par ailleurs subi une infection bactérienne sur la peau (un érysipèle), avait été guéri de son cancer. À partir de là, on a commencé à comprendre que susciter une réponse immunitaire, notamment une réaction face à une attaque bactérienne, pouvait avoir des résultats contre le cancer. Cependant cette technique entraînait de très graves effets secondaires : le risque de mourir d'une infection était extrêmement élevé, parce que cette forme « d'immunothérapie » nécessitait d'injecter des bactéries à des patients à une époque où les antibiotiques n'existaient pas encore.

Déjà la question de la toxicité... C'est une question que l'on retrouvera souvent par la suite dans l'histoire des immunothérapies ?

Oui, si l'on reprend la chronologie des faits, c'est en 1986 que la première molécule d'immunothérapie est approuvée par la FDA³, avec l'interféron dans un type particulier de cancer du sang (leucémie à tricholeucocytes). Puis en 1992, la FDA approuve l'interleukine 2, qui a permis de guérir certains patients atteints de mélanome et cancer du rein, à des stades métastatiques. Mais dans les faits, les toxicités étaient tellement importantes que seuls des centres de soins dédiés à ce type de traitements pouvaient les mettre en œuvre, et surtout, les taux de décès étaient si élevés que l'utilisation de ce traitement ne pouvait pas persister : l'interleukine stimule sans distinction toutes les cellules immunitaires présentes dans le corps – pas seulement celles engagées dans la lutte contre les cellules cancé-

³ Food and Drug Administration : organisme autorisant la mise sur le marché des médicaments et dispositifs médicaux aux USA.

Le changement de paradigme apporté par l'immunothérapie réside dorénavant, s'attaquer à atteints de cancers dans l'idée qu'on pouvait guérir certains patients métastatiques.



reuses – entraînant une réaction généralisée, qui peut s'avérer mortelle. Depuis lors, on a limité l'utilisation de cette molécule à très peu de patients, dans des conditions particulières et dans un nombre restreint de cancers.

On n'en était pas encore au traitement révolutionnaire que l'immunothérapie est devenue par la suite...

Non... Si cela suscitait déjà beaucoup d'espoir, pour autant c'était décevant au niveau des résultats cliniques. D'où la nécessité de revenir à la recherche fondamentale pour comprendre les mécanismes spécifiques par lesquels la tumeur prend le contrôle sur le système immunitaire.

Ce travail précis effectué, presque 20 ans plus tard, en 2011, la FDA donne son approbation pour l'utilisation du premier inhibiteur de point de contrôle approuvé pour le traitement de tumeurs solides : l'ipilimumab, anticorps monoclonal, dans le traitement du mélanome métastatique. C'est le début des inhibiteurs de point de contrôle en utilisation clinique, mais là encore les effets secondaires sont importants (occasionnant des maladies auto-immunes) et avec une indication limitée (uniquement le mélanome métastatique). À ce stade, l'enthousiasme de la communauté scientifique est alors tempéré, retenant que l'immunothérapie peut venir consolider la prise en charge des cancers, plutôt qu'être utilisé seul. Mais malgré la toxicité très forte de ces nouveaux traitements, les résultats étaient extraordinaires !

On commence à pressentir le potentiel de l'immunothérapie...

Avec l'ipilimumab, les résultats se voyaient sur peu de patients mais la réponse était tellement durable, que dans les années qui ont suivi, on a commencé à penser que l'immunothérapie pourrait guérir⁴ certains patients. C'est vraiment l'idée centrale à retenir : le

⁴ Le mot « guérir » est à utiliser avec prudence parce que nous n'avons pas 20 à 30 ans de recul – ne pas oublier que les débuts de l'immunothérapie n'ont que 12 à 13 ans réellement – mais déjà aujourd'hui, la communauté scientifique après quelques temps de scepticisme, a admis que certains patients sont parfaitement guéris.

changement de paradigme apporté par l'immunothérapie réside dans l'idée qu'on pouvait dorénavant, s'attaquer à guérir certains patients atteints de cancers métastatiques (et plus seulement uniquement les soigner).

Aujourd'hui, où en sommes-nous de cette révolution ?

En date de décembre 2020, ce sont 16 types de cancers différents pour lesquels la FDA a approuvé au moins une immunothérapie par inhibiteur de point de contrôle (anti-PD1 et anti-PDL1), dont deux autorisations « agnostiques », c'est-à-dire pour tout type de tumeur solide présentant des altérations moléculaires spécifiques (déficience des gènes MMR ou instabilité élevée des microsatellites, deux altérations caractérisées par un fort taux de mutation au sein des cellules cancéreuses).

On voit que parfois les traitements fonctionnent, parfois pas... C'est une limite sérieuse de l'immunothérapie, non... ?

Au moment où l'on prend conscience du potentiel extraordinaire de l'immunothérapie, on prend également conscience de ses limites. La première limite, à côté de certains résultats impressionnants et sans précédent, c'est que l'on voit que les cancers sur lesquels elle fonctionne avec une très grande efficacité sur la plupart des patients sont rares : les mélanomes et certains cancers du rein... Sans compter que pour ces types de cancer, les inhibiteurs de points de contrôle ne sont efficaces en monothérapie que chez un nombre limité de patients.

L'une des solutions pour lever cette limite a été de combiner les traitements : il a immédiatement été clair qu'en combinant les immunothérapies par inhibiteurs de point de

contrôle avec d'autres traitements (chimiothérapie, thérapie ciblée) ou avec d'autres immunothérapies, nous pouvions étendre le bénéfice de ces thérapies à plus de patients, et avec des résultats plus durables.

C'est là que réside aujourd'hui l'espoir, qui se concrétise par des investissements énormes : en ce moment-même, il y a plus de 5 000 essais cliniques en cours, évaluant l'efficacité de combinaisons de traitements impliquant des immunothérapies. Cela vous permet d'apprécier le véritable tsunami lié aux immunothérapies !

Ces essais, si nombreux, permettront-ils de dire pourquoi un traitement fonctionne ou pas ?

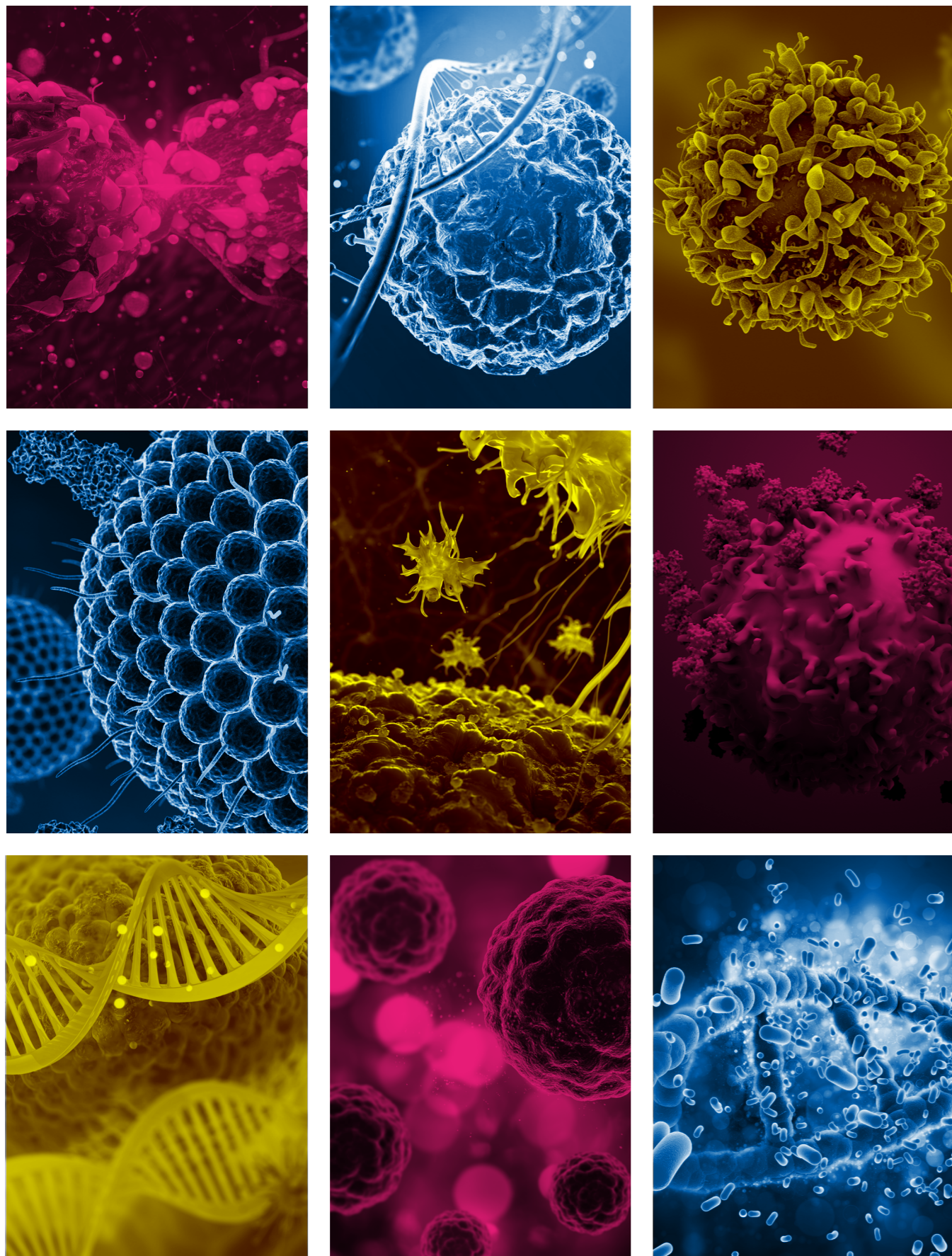
C'est une question délicate, qui peut relever de l'appréciation : imaginez un essai clinique portant sur une molécule d'immunothérapie et auquel participe un groupe de 100 patients. À l'issue de l'essai, les résultats sont négatifs pour 96 d'entre eux mais montrent un bénéfice extraordinaire pour 4 patients. On aurait pu considérer globalement cet essai comme un échec (les bénéfiques étant trop rares) mais, au niveau individuel pour ces 4 % de patients en particulier, cela change tout ! Tout l'enjeu pour nous maintenant est d'arriver à prédire qui seront ces 4 %, afin de les isoler et de ne garder qu'eux dans un nouvel essai clinique où l'on pourra alors démontrer réellement l'amélioration par rapport au traitement standard. Cela permettra aussi de ne pas perdre de temps pour les autres 96% en leur proposant un traitement dont on pourrait savoir à l'avance qu'il est inefficace. C'est tout l'intérêt des biomarqueurs.

Qu'est-ce qu'un biomarqueur exactement ?

C'est une caractéristique biologique mesurable (une protéine, un gène, une imagerie, etc.) liée à tout processus biologique (dé-

En ce moment-même, il y a plus de 5 000 essais cliniques en cours impliquant des immunothérapies ! Un véritable tsunami !

Biomarqueur : caractéristique biologique mesurable (protéine, gène, imagerie, etc.) liée à tout processus biologique, dont le développement cancéreux.



veloppement cancéreux, réponse ou résistance à une thérapie, développement d'effets secondaires...). Plusieurs biomarqueurs peuvent être combinés entre eux afin de composer une « signature » plus complexe. En cancérologie, c'est un outil utilisé notamment dans un objectif de prédiction, particulièrement intéressant dans le cas des immunothérapies.

Pour illustration, je peux vous donner deux exemples récents d'essais cliniques montrant l'extraordinaire efficacité des biomarqueurs. Le premier⁵ portait sur 12 patients atteints de cancers du rectum localement avancés, sélectionnés sur la base d'un biomarqueur (en l'occurrence une instabilité des microsatellites) : 100% des patients après 6 mois d'immunothérapie seule (en monothérapie) ont vu leur tumeur disparaître ! Plus de trace au scanner, à l'IRM, à l'échographie, à l'évaluation clinique ou encore sur biopsie ! Normalement ces patients auraient dû recevoir de la chimiothérapie, de la radiothérapie et une chirurgie mutilante, là ils ont reçu uniquement l'immunothérapie (par inhibiteur de point de contrôle) et sans avoir recours à aucun autre traitement, leur tumeur n'avait pas progressé au moment où l'étude était publiée ! C'est une magnifique avancée !

Le deuxième essai⁶ comprenant plus de 100 patients atteints de cancer du côlon localement avancé sélectionnés sur le même biomarqueur, a montré 67% de réponse pathologique complète après seulement 6 semaines d'immunothérapie. C'est extraordinaire ! Et avec très peu d'effets secondaires !

C'est autour de cette notion de prédiction et de biomarqueurs que la Fondation ARC lançait en 2018 son appel à projets intitulé « SIGN'IT - Signatures en immunothérapie ». Pouvez-vous nous présenter ce programme ?

La Fondation ARC a assez vite pris la mesure de la révolution en cours et a voulu y contribuer. Elle a lancé SIGN'IT dont l'objectif est de soutenir des projets de recherche qui permettront d'identifier des signatures à même de guider la décision thérapeutique, c'est-à-dire notamment de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de ces immunothérapies.

En clair, il s'agit de faire émerger des biomarqueurs qui permettront de savoir à l'avance quels sont les patients qui tireront un bénéfice de ces médicaments : c'est dans l'intérêt du médecin qui veut soigner son malade, l'intérêt du malade évidemment et l'intérêt du système de santé au sens large (qui réalise des économies en n'administrant un médicament que lorsqu'une efficacité est attendue).

SIGN'IT se positionne dans une logique de recherche translationnelle et vise à soutenir des projets rétrospectifs ou prospectifs, s'appuyant sur des échantillons biologiques et/ou des données de patients atteints de cancers et traités par immunothérapie. Nous apprenons continuellement des patients que nous traitons par immunothérapie, dans l'espoir de mieux traiter les patients à venir.

**67%
de réponse
pathologique
complète après
seulement 6 semaines
d'immunothérapie. C'est
extraordinaire ! Et
avec très peu d'effets
secondaires !**

5 Résultats publiés dans le New England Journal of Medicine en 2022, dans la foulée une présentation à l'ASCO 2022 : <https://www.mskcc.org/news-releases/asco-2022-100-complete-response-rate-mmrd-locally-advanced-rectal-cancer-seen-pivotal-immunoblastic-neoadjuvant-immunotherapy-clinical-trial>

6 Essai NICHE-2 du Dr Myriam Chalabi présenté à l'Esmo en 2022.

Aurions-nous pu faire un programme sur les immunothérapies mais sans cet accent sur les biomarqueurs ?

Bien sûr on aurait pu faire autrement : on aurait par exemple pu soutenir la recherche fondamentale pour trouver de nouvelles immunothérapies mais c'est déjà fait par d'autres, ça se fait notamment au niveau des programmes soutenus par les pouvoirs publics, d'autres actions de la Fondation ARC s'y attèlent également...

L'angle choisi avec SIGN'IT est différent. Les immunothérapies, plus que la chimiothérapie ou les thérapies ciblées, montrent que l'on a trois types de populations de patients différentes. La première ne répond pas du tout aux traitements (résistance intrinsèque ou primaire). La deuxième y répond un temps seulement : au bout d'un moment l'immunothérapie ne fonctionne plus, à cause d'un mécanisme appelé résistance immunitaire acquise ou secondaire. La troisième présente une guérison totale : ce sont les vrais gagnants ! En tant que médecins et chercheurs, nous voulons comprendre pourquoi certains gagnent et pas d'autres !

Découvrir des signatures moléculaires décrivant ces trois types de populations, poserait un cadre conceptuel nouveau, permettant de développer une nouvelle génération d'immunothérapies – ou de combinaisons d'immunothérapies. Ces nouvelles thérapies permettraient de dépasser le « talon d'Achille » des tumeurs (la résistance intrinsèque ou acquise aux immunothérapies), pour aller vers ce que nous appelons une « immunothérapie de précision ».

Quelle est la position des laboratoires pharmaceutiques sur la question des biomarqueurs ?

Trouver des biomarqueurs prédictifs en cancérologie est extrêmement difficile. Il y a très peu de biomarqueurs capables de différencier les trois catégories de patients mentionnées précédemment, et dans la plupart des cas, les nouvelles approches faisant appel aux immunothérapies sont encore au stade de l'essai clinique.

Il est vrai que développer des biomarqueurs prédictifs de la réponse n'est pas toujours dans l'intérêt des laboratoires pharmaceutiques : dans le cas par exemple d'une molécule qui a reçu une approbation [donc qui peut être prescrite à 100 % des patients] et qui n'offre des résultats que pour 30 % des patients, les laboratoires peuvent avoir des réticences à investir dans la recherche de biomarqueurs qui par essence vont tendre à restreindre le nombre de patients à qui l'on prescrira la molécule. Ceci dit, un biomarqueur peut aussi permettre de valider un ou plusieurs sous-groupes de patients dans lesquels la molécule fonctionne et est utile alors même que dans la majorité des cas elle ne fonctionnerait pas. Dans ce cas, les laboratoires peuvent trouver un intérêt fort dans ce type de biomarqueurs, qui transforment un essai clinique négatif en un essai fructueux pour un sous-groupe de patients.

Ces considérations montrent pourquoi il était nécessaire que SIGN'IT soit porté par un organisme caritatif, indépendant et impartial, parce que la recherche de signatures prédictives peut déboucher sur des conclusions qui ne servent pas nécessairement les intérêts immédiats des industriels.

Ce genre de programme fait bouger la communauté (scientifique) dans une direction qui peut faire la différence !

Avez-vous une idée de la proportion d'essais qui limitent le marché pour les laboratoires et de ceux qui finissent au contraire par ouvrir d'autres marchés ?

Tous les projets que j'ai pu suivre ont en réalité un double potentiel : quand on identifie un biomarqueur de sensibilité à une molécule, on a également un biomarqueur de résistance ou de non-réponse à une autre molécule, ce sont les deux faces d'une même pièce !

Donc pourquoi les laboratoires n'investissent-ils pas ?

Certains laboratoires pharmaceutiques soutiennent de grandes études translationnelles mais malheureusement, ce n'est pas très courant. En effet, ce n'est pas toujours une priorité pour eux. Un biomarqueur de non-efficacité ne devrait pas être vu uniquement comme une limitation du développement d'une molécule. Cela doit aussi être le début d'un nouvel espace de recherche, un réel générateur d'opportunités, permettant d'identifier de nouvelles molécules.

Et c'est un autre des atouts de SIGN'IT : les biomarqueurs sont des caractéristiques biologiques, et donc derrière les éléments biologiques, il y a un début d'explication des mécanismes de résistance, et donc la possibilité de faire ce que l'on appelle aujourd'hui de la recherche translationnelle pour élucider ces mécanismes et trouver demain des traitements qui les contournent.

Pourriez-vous nous expliquer ce qu'est la recherche translationnelle ?

C'est un pont entre recherche clinique et recherche fondamentale : elle vise à produire des applications concrètes côté patients à partir de connaissances fondamentales, c'est-à-dire générées en laboratoire, ou en sens inverse faire émerger une question de recherche à partir d'observations cliniques.

Dans un sens, on émet des hypothèses à partir du patient, hypothèses que l'on va ensuite tester en laboratoire. Dans l'autre sens, on pose une hypothèse, par exemple expliquant comment dépasser la résistance au traitement, et on vient tester cette hypothèse en clinique, auprès des patients.

Pour moi, il est très important que les chercheurs fondamentaux collaborent très étroitement avec les cliniciens, et c'est un des avantages également de SIGN'IT : il faut donner la possibilité aux chercheurs fondamentaux d'analyser des échantillons directement issus de patients, et pour cela il faut renforcer les liens entre les chercheurs fondamentaux et les cliniciens.

Il était nécessaire que SIGN'IT soit porté par un organisme caritatif, indépendant et impartial, parce que la recherche de signatures prédictives peut déboucher sur des conclusions qui ne servent pas nécessairement les intérêts immédiats des industriels.

On vous sent très convaincu par ce programme !

Je ne saurais dire à quel point je crois en SIGN'IT et à quel point ce programme a du potentiel : intrinsèquement les projets sont dessinés autour de la collaboration entre des chercheurs fondamentaux, des cliniciens, des experts en imagerie, des bio-informaticiens, etc. et toutes ces interactions sont les plus à même de fournir des résultats !

Est-ce que le programme SIGN'IT a évolué lui aussi au fil des années ?

Oui, il a connu plusieurs modifications. La première date de 2020 : après deux ans, on a étendu la recherche de biomarqueurs prédictifs aux thérapies cellulaires, une autre famille d'immunothérapies, pour notamment pouvoir financer des projets portant sur les cellules CAR-T⁷. Nous n'en avons pas parlé : c'est un autre champ très important de la révolution des immunothérapies. Ce sont des thérapies qui changent complètement la donne dans les maladies hématologiques uniquement pour l'instant mais qui comportent aussi des effets secondaires potentiellement fatals, sans compter que ce sont des thérapies extrêmement chères (plusieurs centaines de milliers d'euros par patient traité)... Donc forcément, là aussi les biomarqueurs sont doublement importants pour déterminer à l'avance quels sont les patients qui tireront profit de ces traitements.

Pour finir, est-ce que l'on peut aujourd'hui faire une évaluation alors que le programme vient de lancer sa 6^e édition ?

Entre 2018 et 2002, nous avons soutenu 28 projets pour un montant total de près de 14 millions d'euros. Voilà des données factuelles mais il est difficile de faire une évaluation stricte de ce que SIGN'IT a déjà apporté à la recherche et à la connaissance. Pour autant, il est sûr que les dernières éditions ont été incroyablement fructueuses. Beaucoup des projets soutenus ont apporté et continuent d'apporter des résultats

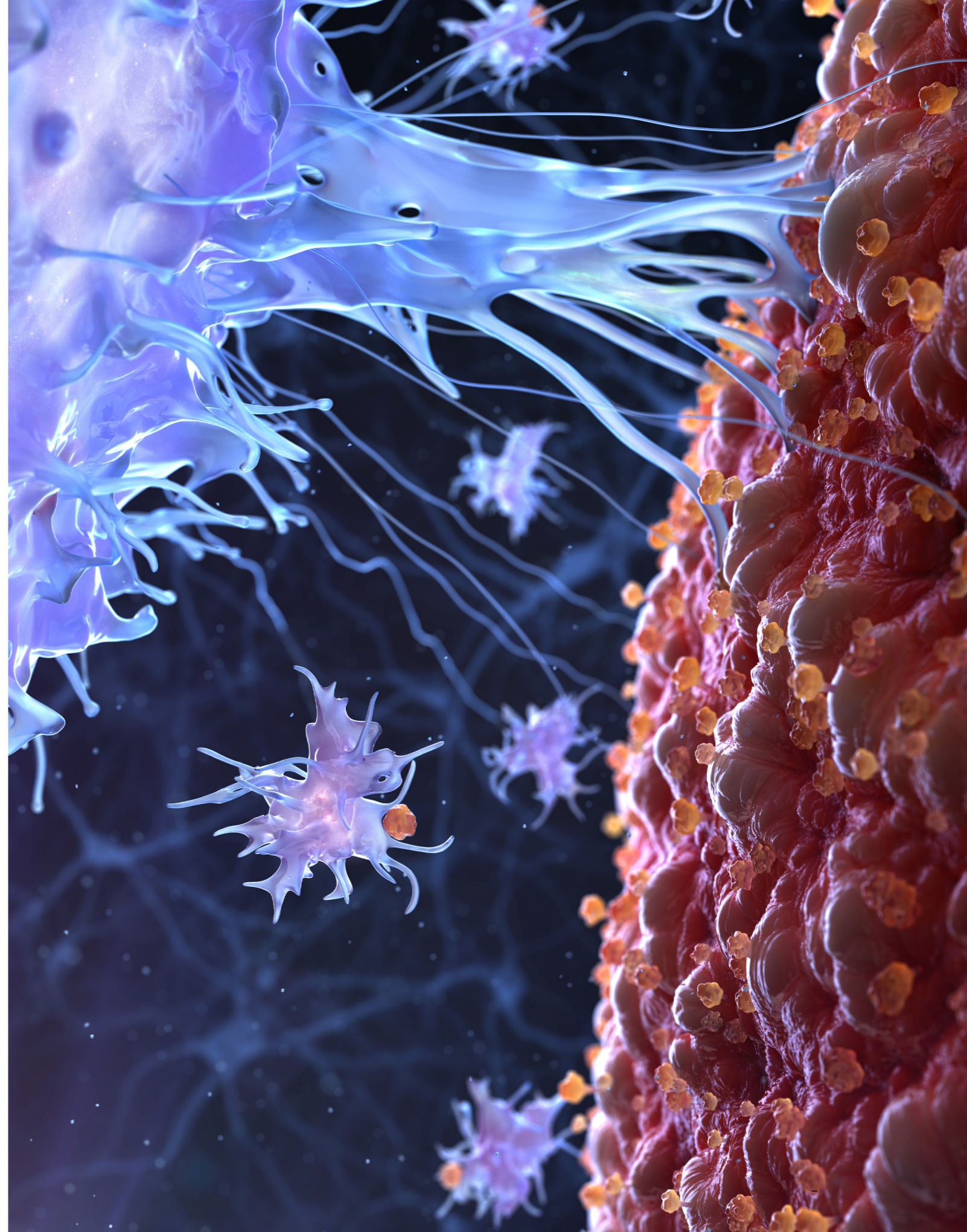
qui font aujourd'hui partie du paysage de l'immunothérapie, on ne peut pas en isoler l'impact mais il est certain. Je pense par exemple à deux projets que nous avons financés en pathologie digitale : ils ont ouvert un champ totalement nouveau d'applications en intelligence artificielle.

Depuis la troisième édition de SIGN'IT, on a pu constater une amélioration constante des projets proposés. Cela veut dire que l'on a consolidé la communauté scientifique française, et que l'on a influencé sa capacité à collaborer pour proposer des dossiers de candidature plus robustes.

Le champs des immunothérapies est très compétitif au niveau international et un programme de ce type offre l'opportunité à la communauté médicale et scientifique française de mieux se structurer pour devenir encore plus compétitive.

À ma connaissance, il n'y a pas de programme similaire ailleurs. Ce genre de programme fait bouger la communauté dans une direction qui peut faire la différence !

7 Nouvelle classe d'immunothérapie dont le principe est d'utiliser les propres cellules immunitaires du patient, plus spécifiquement ses lymphocytes T, qui sont prélevés et modifiés génétiquement, puis multipliés en laboratoire pour reconnaître la tumeur et l'éliminer après avoir été ré-injectés au patient.





Giampaolo Bianchini

L'homme derrière le chercheur

Pourquoi êtes-vous devenu un chercheur ?

J'étais en école d'ingénieur quand j'ai perdu un ami, très proche, avec qui j'ai grandi, qui est mort d'un rhabdomyosarcome⁸. Cela m'a fait changer de voie : j'ai quitté mon école d'ingénieur pour devenir médecin. J'ai voulu être oncologue et chercheur pour contribuer moi aussi à la lutte contre le cancer mais aussi parce que je voulais rester proche des patients. C'est une expérience que j'ai vécue de l'autre côté lorsque j'étais jeune, du côté des patients et de leurs familles.

Cela donne assurément un supplément d'âme à votre travail... Et quels sont vos hobbies ?

J'aime vraiment beaucoup mon travail. Sur une chaise longue à la plage, je lis... des publications scientifiques : je sais bien que cela me fait passer pour un « geek », mais c'est vrai ! Pour ma défense, je m'ouvre à d'autres champs que la médecine [rires]. Mon travail, c'est ce que j'aime ! Quand je vois des jeunes, je leur souhaite de trouver un métier qui leur plaise autant, de venir au travail sans regarder leur montre.

Et en dehors de votre travail ?

En dehors de mon travail, ce que j'aime, c'est ma famille ! Avant toute chose, et cela demande beaucoup de temps... d'autant que j'ai quatre enfants dont des jumeaux de moins de deux ans !

Et j'aime cuisiner ! Il y a d'ailleurs beaucoup de similarités entre la cuisine et la recherche : il faut être créatif mais pas trop, il y a des techniques à connaître mais il faut parfois en trouver de nouvelles, on est challengé et il faut savoir sortir de ce que l'on sait par cœur, et si tu n'aimes pas cuisiner, tu ne seras jamais un bon cuisinier... Comme dans la recherche !

Quel est votre plat « signature Giampaolo » ?

Ah... les pâtes ! Que je fais comme personne ! Avec une sauce aux fruits de mer. Je crois qu'en français, vous appelez cela la bisque, ce bouillon de crustacés, oui ça c'est mon « best » !



François Debiesse

Président du comité de gestion du Fonds Syntaxis, géré par la Fondation Roi Baudouin

En 2016, vous vous êtes tourné vers la Fondation ARC pour lui proposer d'investir de façon significative en direction de la recherche sur le cancer. Comment avez-vous identifié la Fondation ARC comme potentiel partenaire de cette envergure ?

La Fondation ARC est non seulement une référence en matière de recherche contre le cancer, mais elle se distingue également par la grande rigueur de ses processus de gestion. Ces deux éléments rejoignent les préoccupations de nos donateurs, qui souhaitent lutter contre le cancer de manière efficace et avoir des garanties sur la bonne utilisation de leurs fonds. C'est donc tout naturellement que nous nous sommes rapprochés de la Fondation ARC.

Au final, le Fonds Syntaxis est devenu un des grands mécènes du déploiement rationalisé des immunothérapies en France : était-ce son intention au départ ?

Nous avons clairement l'intention de concentrer des moyens conséquents sur un partenaire particulier plutôt que de les disperser entre différents partenaires. En effet, nous considérons que cette intensité de financement permet la création de partenariats très solides, crée des économies d'échelle à tous les niveaux, et surtout permet de penser des programmes ambitieux, à la hauteur des enjeux de la lutte contre le cancer.

En revanche, nous n'avions pas en tête de nous concentrer spécifiquement sur les immunothérapies. En effet, nous sommes venus sans idée préconçue, délibérément à l'écoute des propositions de la Fondation ARC qui détient l'expertise scientifique, et avec la recherche d'impact comme seule boussole.

Lorsque la Fondation ARC nous a présenté son programme portant sur les immunothérapies, nous avons été convaincus par le potentiel de son approche, visant l'optimisation de cette voie thérapeutique de rupture.

Qu'est-ce qui vous a séduit dans cette offre de la Fondation ARC ?

La Fondation ARC nous a présenté un programme structuré et cohérent permettant de créer un « effet système » vertueux à l'échelle d'une approche thérapeutique.

En effet, la mise en place d'un programme dédié aux immunothérapies permet de développer une expertise particulière sur ce sujet de pointe, en mobilisant un comité scientifique de premier ordre et en développant au sein des équipes une maîtrise très pointue du domaine.

Par ailleurs, cette spécialisation confère davantage de crédibilité et de visibilité au programme, et amène les meilleurs projets à déposer des candidatures.

Enfin, ce type de programme permet de mettre en lien différents stades de la recherche, fondamentale, translationnelle et clinique, créant un continuum fécond.

Réalisez-vous que, sans l'intervention majeure du Fonds Syntaxis, la Fondation ARC n'aurait pas structuré une telle action dans la durée ?

Nous sommes ravis d'y avoir contribué. Mais le mérite revient essentiellement à la Fondation ARC et à ses équipes.

Chevalier de l'Ordre des Arts et des Lettres, président d'Admical, membre des Conseils d'administration de la Fondation ADP, du Ballet Preljocaj, de FXB International et de la Fondation du Collège de France, administrateur de la Fondation Habitat et Humanisme, François Debiesse a dirigé la Banque Privée du groupe BNP Paribas et la Fondation BNP Paribas durant vingt ans.

Au fil du partenariat, y a-t-il eu des surprises, des découvertes de votre part ?

Le suivi de ces partenariats nous a permis de mieux appréhender la réalité de la recherche, sous ses aspects humains, techniques et pratiques. La recherche ne se fait pas en vase clos mais est sensible au contexte sociétal, qu'il s'agisse de la crise COVID ou de la tension sur certains métiers.

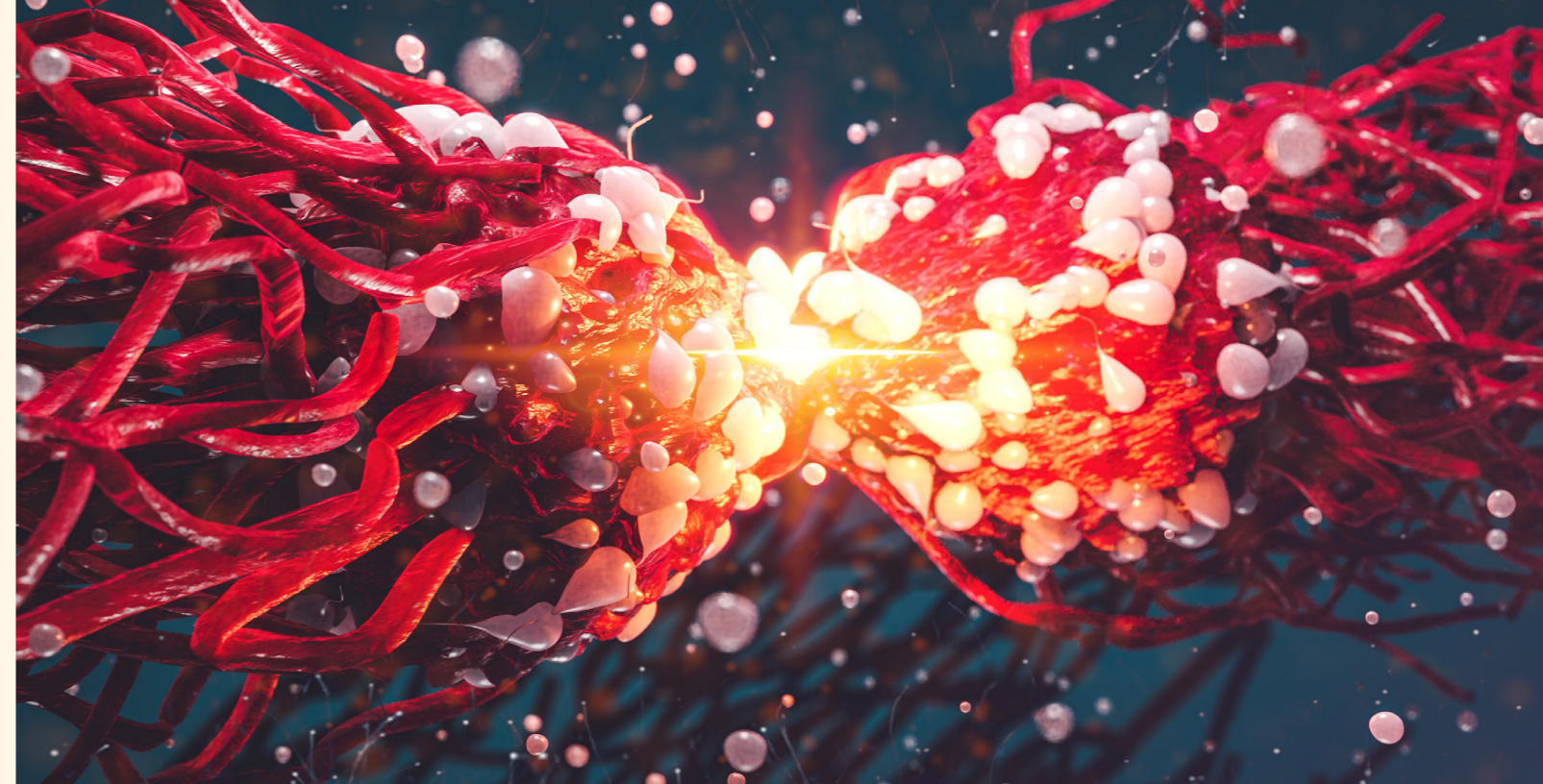
Cette proximité avec la recherche en marche rendue possible par la Fondation ARC nous a également permis de suivre pas à pas l'évolution des projets, et justement de ne pas être surpris lorsque les circonstances exigeaient de faire évoluer le projet initial.

Quel ressenti avez-vous aujourd'hui de l'impact de SIGN'IT sur la vie des patients ?

Nous sommes heureux d'avoir contribué à un déploiement plus sécurisé de cette approche qui s'appuie sur les ressources naturelles du corps pour les réveiller contre le cancer. L'espoir qui nous anime est qu'elle allège la vie d'un maximum de patients lorsqu'elle pourra se substituer à un traitement plus agressif, et qu'elle ouvre de nouvelles voies vers la guérison. Les premiers résultats nous en convainquent !

Bilan des 5 années de l'appel à projets SIGN'IT

2018-2022



5 appels à projets

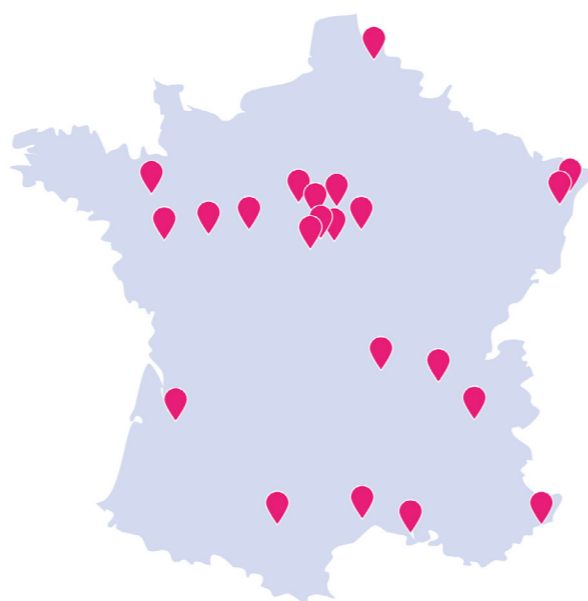
90 projets examinés

28 projets financés

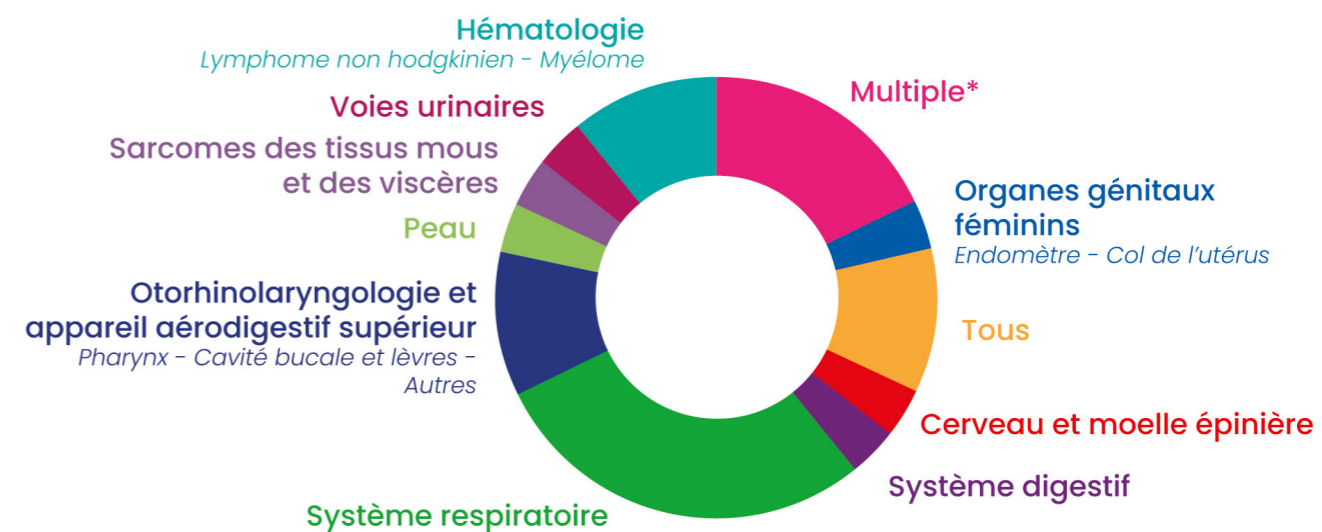
14 millions d'euros
alloués

86 équipes françaises
impliquées

Répartition géographique des équipes SIGN'IT en France



Répartition des 28 projets financés en fonction du type de tumeur étudié



*Multiple : désigne les études portant sur au moins deux localisations distinctes du cancer.

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

