

**Fondation ARC  
Coup de projecteur  
sur des avancées scientifiques**

Une année avec nos chercheurs

2024



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

Le soutien de la Fondation ARC pour 2024  
en quelques chiffres

**226 projets soutenus**  
**pour 35 M€**

dont **110** jeunes chercheurs soutenus pour **7 M€**

et **116** nouveaux projets votés pour **28 M€**

# Sommaire

Préface	2
Avant-propos du Professeur Éric Solary, Vice-Président de la Fondation ARC	3
<b>CANCER DU FOIE : QUAND L'HORLOGE BIOLOGIQUE NE TOURNE PLUS ROND</b> Pr Thomas BAUMERT	4
<b>IL ÉTAIT UNE FOIS, AcSé-ESMART...</b> Dr Birgit GEOERGER	6
<b>QUAND L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ASSISTE LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU PANCRÉAS...</b> Dr Nelson DUSSETTI	8
<b>LES FIBROBLASTES : DES CELLULES DE SOUTIEN... AU CANCER DE L'OVAIRE</b> Dr Fatima MECHTA-GRIGORIOU	10
<b>LA FRANCE, À L'AVANT-GARDE DE LA PRISE EN CHARGE DES MYÉLOMES MULTIPLES</b> Pr Hervé AVET-LOISEAU	12
<b>DES BACTÉRIES AU SERVICE DE LA LUTTE CONTRE LE CANCER</b> Pr Laurence ZITVOGEL	14
<b>RENFORCER L'EFFICACITÉ DES CHIMIOTHÉRAPIES PAR LES HYBRIDES ARN : ADN</b> Dr Ikrame LAZAR	16
<b>GLIOBLASTOME ET RECHUTE : AU COEUR D'UN VASTE RÉSEAU VASCULAIRE</b> Dr Giorgio SEANO	18
<b>APEUS-IA : DU PROJET DE RECHERCHE À UNE <i>JOINT-VENTURE</i> INNOVANTE DÉDIÉE AU DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU CANCER DU PANCRÉAS</b> Dr Leonardo SOSA VALENCIA et Pr Nicolas PADOY	20
<b>LES MACROPHAGES : ALLIÉS OU ENNEMIS DU CANCER ?</b> Pr Florent GINHOUX	22
<b>TUMEURS-SUR-PUCES : UNE BOUFFÉE D'OXYGÈNE POUR LES CANCERS DU POUMON</b> Dr Maria Carla PARRINI	24
<b>QUAND LA VIE FAIT FRONT À LA MALADIE...</b> Dr Baptiste ABBAR	26

# Préface

La France est parmi les grands pays scientifiques, et le domaine de la cancérologie ne fait pas exception. L'excellence de la recherche française est avant tout portée par nos chercheurs internationalement reconnus qui mènent des travaux ambitieux et novateurs au quotidien, toujours dans l'intérêt des patients. La politique générale menée depuis plusieurs années dans notre pays favorise une meilleure coordination et structuration de la recherche entre les différents acteurs, publics et privés, institutionnels et associatifs, ce qui concourt également à cette performance. Cet aspect est d'autant plus important que la recherche sur le cancer est devenue multidisciplinaire avec des nouvelles approches mathématique, physique ou encore informatique, permettant d'aller encore plus loin, encore plus vite.

Travailler ensemble dans un collectif de savoirs partagés est donc la clé pour construire la recherche en faisant avancer les lignes de la connaissance. Et pour partager ce savoir, nombreuses sont les stratégies.

Tout d'abord, la publication d'articles, dans un journal médico-scientifique, permet de partager avec l'ensemble de la communauté scientifique les résultats des travaux de recherche, qu'il s'agisse de recherche

clinique, fondamentale ou translationnelle. Pour être publiés, ces travaux doivent répondre à des critères de rigueur stricts et être évalués par des pairs. L'accès aux données publiées est ensuite le garant d'une diffusion immédiate et de grande ampleur des connaissances qui relèvent alors du bien commun.

Parallèlement, les conférences scientifiques internationales offrent des occasions d'échanges sur les dernières innovations ou les nouvelles pistes en exploration. Elles permettent aux chercheurs de se rencontrer, de promouvoir les progrès réalisés dans leurs travaux, d'obtenir des commentaires de leurs pairs, de se nourrir des réflexions d'autres chercheurs, parfois de domaines différents, et de débattre ensemble. Enfin, certaines recherches peuvent être valorisées à travers des dépôts de brevets. Ces derniers jouent un rôle central car ils encouragent à l'innovation, apportent des informations précieuses, font avancer le transfert de ces connaissances vers la vie réelle, et constituent une source d'inspiration pour les générations futures de chercheurs et d'inventeurs.

Dans ce paysage, la Fondation ARC s'impose comme une organisation de référence dans le financement de la recherche sur le cancer en France mais aussi en Europe.

Exclusivement financée par la générosité de ses donateurs et testateurs, chaque année, elle accorde ces fonds à différents projets de recherche. En 2024, la Fondation a alloué plus de 35 millions d'euros à 226 nouveaux projets de recherche en France, tous porteurs d'espoirs pour les patients.

Pour prendre la mesure de son action, la Fondation ARC évalue en permanence l'ensemble des éléments ci-dessus au cours des projets qu'elle soutient et des actions qu'elle mène. Comprendre l'évolution des projets, y compris des difficultés rencontrées, suivre les résultats obtenus, mesurer leur intérêt scientifique voire leur impact médical, sont autant d'éléments précieux. Ils nous permettent de mieux comprendre les évolutions de la recherche, d'identifier les domaines porteurs de progrès, et d'adapter notre soutien pour toujours mieux accompagner les chercheurs dans leurs travaux. Cette brochure a été conçue pour rendre compte des résultats obtenus grâce à la générosité des donateurs de la Fondation ARC. Parmi l'ensemble des projets financés chaque année, douze d'entre eux sont mis en avant ici.



## Avant-propos du Professeur Éric Solary

Vice-Président de la Fondation ARC

Professeur émérite d'hématologie à la faculté de médecine de Paris-Saclay

Lorsque je commence mes études de médecine en 1973, le myélome multiple est un cancer rapidement fatal. Cinquante ans plus tard, des médicaments efficaces permettent de chroniciser la maladie et de multiplier par quatre l'espérance de vie. Une prise en charge de plus en plus précoce associant jusqu'à 4 médicaments actifs permet d'envisager la disparition de la « maladie résiduelle » et la guérison. L'équipe d'Hervé Avet-Loiseau concentre aujourd'hui ses efforts sur le meilleur usage d'une immunothérapie. Avec d'autres équipes Françaises, elle joue un rôle considérable dans l'amélioration du traitement du myélome multiple dans le monde.

Les immunothérapies sont un grand progrès dans de nombreux autres cancers. Baptiste Abbar démontre qu'on peut les utiliser dans une situation extrême, celle d'une femme enceinte qu'il faut guérir d'un cancer. Laurence Zitvogel révèle que les bactéries qui colonisent notre tube digestif conditionnent la réponse à ces

médicaments. Florent Ginhoux distingue, dans le cancer du pancréas, les bons des mauvais macrophages. Et Fatima Mechta-Grigoriou s'intéresse aux fibroblastes, qui ne sont ni des cellules cancéreuses, ni des cellules immunitaires mais qui s'invitent dans les interactions entre toutes ces cellules et les perturbent dans le cancer de l'ovaire. Autant de pistes qui permettent ou permettront d'améliorer l'usage des immunothérapies.

Cette brochure vous présente plusieurs autres avancées médicales et scientifiques que votre générosité a permis d'accompagner, dans les cancers du foie (Thomas Baumert) ou du cerveau (Giorgio Seano) qui sont si difficiles à traiter, dans les cancers du poumon que de nouvelles approches technologiques permettent de modéliser (Maria-Carla Parrini), dans les cancers de l'enfant dont la prise en charge est si spécifique (Birgit Geoerger). Où l'on découvre aussi que l'intelligence artificielle devrait contribuer au diagnostic

plus précoce du cancer du pancréas, un objectif essentiel pour traiter plus efficacement (Nelson Dusetti, Leonardo Sosa Valencia, Nicolas Padoy). Et que de jeunes chercheurs comme Ikrame Lazar s'efforcent d'améliorer encore l'usage de la chimiothérapie qui reste un des piliers du traitement de nombreux cancers.

Inlassablement, nous poursuivons notre stratégie de soutien à la recherche sur le cancer. Nos trois piliers : comprendre la maladie, transformer les découvertes en bénéfice pour les patients, et former les talents de demain. Ce fascicule vous invite, quant à lui, à découvrir les avancées de talents d'aujourd'hui qui sont forts de votre soutien.



## CANCER DU FOIE : QUAND L'HORLOGE BIOLOGIQUE NE TOURNE PLUS ROND

Pr Thomas BAUMERT  
IHU Strasbourg

### Point de départ

---

**N**otre horloge biologique interne nous permet de vivre sur un cycle de 24 heures. Appétit, humeur, température corporelle ou sommeil sont autant de fonctions qu'elle régule. Mais en réalité, nous possédons deux types d'horloge : l'horloge interne centrale, logée dans notre cerveau, et les horloges périphériques au niveau de nos organes. Et parmi ces derniers, le foie joue un rôle central. Ses cellules fonctionnent comme des horloges, elles-mêmes contrôlées par l'horloge centrale de notre organisme. En effet, les hépatocytes, les cellules du foie, présentent une activité

cyclique reposant sur l'expression minutée des gènes au cours de 24 heures. Des études ont montré que le virus de l'hépatite C (VHC) perturberait l'expression cyclique de centaines de gènes hépatiques, dont certains impliqués dans l'apparition de cancer. Et l'on sait que lorsqu'une personne contracte le VHC, le risque de développer un cancer du foie augmente significativement, même après avoir éradiqué le virus. Or ce cancer mortel est responsable du décès d'un grand nombre de patients dans le monde chaque année...

### Le soutien de la Fondation ARC

**450 000 €**

reçus en 2024 dans le cadre de  
l'appel à projets « Pancréas »

**1 372 199 €**

remportés en 2019 dans le cadre d'un  
partenariat avec l'IHU Strasbourg

**1 630 778 €**

reçus en 2014 dans le cadre d'un  
partenariat avec l'IHU Strasbourg

**198 000 €**

remportés en 2013 dans le cadre d'un  
partenariat avec l'IHU Strasbourg

### Avancées grâce à la Fondation ARC

---

**P**our préciser le lien de cause à effet entre infection par VHC et cancer hépatique, le Pr Baumert et son équipe ont mis au point un modèle unique de souris porteuses de cellules hépatiques humaines, leur permettant d'une part de décrire le fonctionnement circadien (rythme cyclique sur 24h) du foie humain, et d'autre part, d'évaluer l'effet d'une infection par le VHC.

Tout d'abord l'analyse au cours du temps de l'expression des gènes des hépatocytes a permis d'identifier plus de 1 000 gènes dont l'expression est cyclique.

L'équipe a ensuite procédé à l'analyse de l'expression de ces gènes chez des souris infectés par le VHC. Ils ont pu montrer que le virus altérait l'expression d'environ 22 % des gènes soumis au rythme circadien, soit en modifiant le moment où ils sont exprimés, soit en augmentant ou en réduisant leur niveau d'expression. Ces perturbations entraîneraient un déséquilibre métabolique pouvant donner lieu à une fibrose et un cancer.

Enfin, les chercheurs ont tenté de comprendre si l'éradication du VHC chez ces animaux permettait de retrouver un fonctionnement normal de l'expression des gènes. Pour cela, les chercheurs ont reproduit leurs analyses après administration d'un antiviral : les perturbations initialement observées chez les animaux n'étaient que partiellement inversées après l'élimination du virus. Ce résultat indique qu'il existe un risque important de développer un cancer du foie après une hépatite C, même après sa guérison.

Afin de vérifier si ces résultats étaient similaires chez l'homme, les chercheurs ont analysé des bases de données d'expression de gènes issues de cohortes de patients infectés par le VHC. Ils ont alors retrouvé des altérations dans l'expression de gènes similaires à celles observées dans le modèle murin.

## Les pistes pour demain

Ces découvertes mettent en évidence « *le rôle sous-estimé du rythme biologique dans la progression des maladies hépatiques et du cancer en cas d'infection au VHC. Elles révèlent des mécanismes par lesquels ce virus provoque des complications, ouvrant la voie à de nouvelles stratégies préventives ou thérapeutiques* » selon le Pr Baumert. La prochaine étape consistera à identifier de nouveaux biomarqueurs en vue de discriminer parmi les patients atteints d'hépatite C, ceux qui présentent un risque élevé de développer un cancer du foie, et de pouvoir ainsi optimiser leur suivi.

**Mukherji, A., ..., Baumert T.** *An atlas of the human liver diurnal transcriptome and its perturbation by hepatitis C virus infection.* Nature communications, Septembre 2024

## En savoir plus

Fondateur et conseiller de la société de biotechnologie Alentis Therapeutics, qui développe des anticorps monoclonaux pour le traitement des tumeurs solides, actuellement en phase de développement clinique

### Côté recherche

- Plus de 400 articles scientifiques
- Plus de 25 brevets et demandes de brevets
- Directeur de l'Institut de médecine translationnelle, Inserm U1110, Université de Strasbourg
- Directeur et coordonnateur du Laboratoire d'Excellence HEPSYS (de l'ITI IMCBio+, Université de Strasbourg)
- Coordonnateur du programme RHU DELIVER
- Lauréat de prestigieuses bourses (2 ERC Advanced Grants, 4 ERC Proof-of-concept Grants)

### Prix

- 2024 • **Prix Marigny** Fondation Alsace Contre le Cancer
- 2023 • **Prix de Recherche** Inserm
- 2022 • **Chaire Innovation** Institut Universitaire de France
- 2020 • **Membre élu de l'Association of American Physicians** • **Prix Mémain Pelletier** Académie des Sciences
- 2017 • **Eurolife distinguished lecture award** • **Membre Senior** Institut Universitaire de France
- 2014 • **Prix Galien**



## IL ÉTAIT UNE FOIS, AcSé-ESMART...

Dr Birgit GEOERGER  
Gustave Roussy, Villejuif

## Avancées grâce à la Fondation ARC

L'histoire débute en 2016, lorsque le Dr Birgit Geoerger, éminente oncopédiatre de Gustave Roussy, initie un essai clinique qui promet à des enfants atteints de cancers, en échec thérapeutique ou en rechute, de bénéficier de traitements innovants et

### Point de départ

En France, près de 2 300 enfants et adolescents – dont 1 700 de moins de 15 ans – sont touchés par un cancer chaque année. Grâce aux progrès de la recherche, une grande majorité d'entre eux connaît une issue positive. En effet, le taux de survie atteint plus de 80 % à 5 ans. Malheureusement, il reste encore aujourd'hui difficile de proposer des solutions efficaces aux 20 % d'enfants restant qui sont touchés par des cancers agressifs ou qui font face à des rechutes. Guérir ces enfants qui se retrouvent face à un désert thérapeutique nécessite de trouver des solutions innovantes. L'espoir porte aujourd'hui sur le développement

d'une médecine de précision adaptée aux jeunes patients. L'idée, jusqu'alors réservée à l'oncologie adulte, consiste à analyser de manière très fine la tumeur, puis de proposer un traitement ciblant les caractéristiques ainsi détectées. Et si les chercheurs y croient, c'est parce que depuis une dizaine d'années, grâce à des révolutions technologiques et à des essais cliniques de grande ampleur y compris chez l'enfant, on est aujourd'hui en capacité d'établir le portrait moléculaire de tous les gènes d'une tumeur. Cela permet d'identifier ceux qui sont altérés et de les envisager comme potentielles cibles de nouveaux traitements plus spécifiques.

### Le soutien de la Fondation ARC

**450 000 €**

reçus en 2018 dans le cadre de l'appel à projets européen « TRANSCAN »

**600 000 €**

remportés en 2018 dans le cadre de l'appel à projets « SIGN'IT »

**1 632 500 €**

reçus en 2017 dans le cadre du soutien au premier programme français de profilage moléculaire des tumeurs pédiatriques

**999 152 €**

remportés en 2016 dans le cadre du soutien de la Fondation ARC au programme AcSé-ESMART

spécifiques à leur tumeur : AcSé-ESMART<sup>1</sup> voit le jour. Intégré au programme AcSé piloté par l'Institut National du Cancer qui facilite l'accès des patients aux molécules innovantes, AcSé-ESMART permet à des enfants ayant bénéficié d'un séquençage de leur tumeur de recevoir une thérapie ciblée correspondant à l'anomalie moléculaire identifiée, quel que soit le type de tumeur. Cet essai a révolutionné la prise en charge des cancers de l'enfant pour plusieurs raisons. Premièrement, grâce à l'engagement fort et inédit de plusieurs industriels du médicament (AstraZeneca, Novartis, BMS, Merck KG...) qui ont mis à disposition d'AcSé-ESMART 21 molécules ayant fait la preuve de leur tolérance chez l'adulte. Et ce ne sont pas moins de 265 enfants qui ont déjà pu les recevoir en toute sécurité en France, au Danemark, en Espagne, en Italie, au Royaume-Uni et aux Pays-Bas. Deuxièmement, cet essai de grande envergure, permet de collecter des données multiples, homogènes et structurées, qui permettent d'évaluer la faisabilité et la pertinence clinique de l'utilisation des différentes molécules chez cette population. Enfin, et c'est surtout ce qu'il faut retenir de cette histoire, c'est que l'essai AcSé-ESMART est vu aujourd'hui comme une preuve de concept ayant permis la structuration de la recherche clinique en oncologie pédiatrique avec une synergie formidable entre le monde de la recherche et celui de la prise en charge clinique portant ainsi l'espoir dans ce domaine.

<sup>1</sup> AcSé = Accès Sécurisé à des thérapies ciblées innovantes  
eSMART = European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors

## Les pistes pour demain

« **L**es enfants ne sont pas des adultes miniatures. Les enjeux d'aujourd'hui sont liés à la complexité du cancer qui nécessitent des associations de traitements. Le design unique de cet essai va leur permettre d'avoir accès à un panel d'innovations de manière précoce et dans le cadre sécurisé d'une étude clinique » confie le Dr Geoerger. Selon elle « l'essai AcSé-ESMART est une success story de la médecine de précision ». L'équipe de Gustave Roussy impliquée dans l'essai porte l'espoir que « dans 30 ans, les traitements seront adaptés à chaque enfant pour réduire au mieux les risques à long terme et pour juguler les échappements thérapeutiques quand ils surviennent avec même la capacité de modéliser individuellement à l'avance l'évolution de la maladie »... un discours qui ouvre la porte sur un nouveau chapitre de l'histoire...

**Geoerger B, et al.** Precision cancer medicine platform trials: Concepts and design of AcSé-ESMART.

European journal of cancer, Septembre 2024.

## En savoir plus

### Côté clinique

- À la tête du Centre labellisé INCa de phases précoces en oncologie pédiatrique (CLIP<sup>2</sup>-2015-2024) qui regroupe les hôpitaux Gustave Roussy, Robert Debré et Trousseau
- Essai clinique de médecine de précision : MOSCATO-01, MAPPYACTS, MAPPYACTS 2 et AcSé-ESMART

### Côté recherche

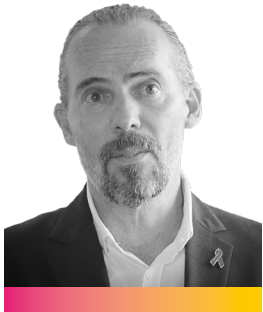
- 150 publications scientifiques
- Elle dirige le groupe de recherche de l'INSERM U1015 « Médecine de précision et thérapeutique expérimentale »

### Partenariats internationaux

- Membre de ITCC, *innovative therapies for children with cancer* (consortium de chercheurs européen créé en 2003, ITCC rassemble 42 institutions européennes de recherche en oncologie pédiatrique et de 9 laboratoires de recherche européens)
- Membre de SIOPE, The European Society for Paediatric Oncology

### Prix

2006 • **Prix Gustave Roussy** des Chancelleries des Universités de Paris Sorbonne



## QUAND L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ASSISTE LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU PANCRÉAS...

Dr Nelson DUSETTI  
Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille

## Avancées grâce à la Fondation ARC

---

**G**âce aux travaux du Dr Nelson Dusetti et son équipe au Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, financés en partie dans le cadre de son Programme labellisé Fondation ARC, on pourra désormais prédire la sensibilité de chaque patient aux protocoles de chimiothérapies du cancer du pancréas !

L'équipe du Dr Dusetti a identifié une signature, « PancreasView », basée sur les caractéristiques moléculaires de la tumeur et développée à l'aide d'outils d'intelligence artificielle.

Afin d'évaluer la réponse aux chimiothérapies couramment utilisées pour traiter le cancer du pancréas, ils ont utilisé des modèles dérivés de patients, à savoir des cultures cellulaires et des modèles murins. En mettant en relation les résultats de chimiosensibilité avec les profils moléculaires de chaque modèle, ils ont pu identifier des marqueurs prédictifs de la réponse aux traitements. Pour transposer ces résultats aux tumeurs humaines, ils ont utilisé un outil d'intelligence artificielle qui a également pris en compte des éléments du microenvironnement tumoral humain. PancreasView, la signature ainsi obtenue, présente la meilleure performance actuelle dans la prédiction de la sensibilité aux

### Point de départ

---

**L**e pancréas, c'est cette glande méconnue nichée dans notre abdomen et qui joue un rôle essentiel dans le processus de digestion ou de régulation de la glycémie. Cette glande intéresse de nombreux chercheurs, et pour cause ! L'adénocarcinome pancréatique est une maladie particulièrement agressive. C'est la forme la plus fréquente de cancer du pancréas avec une incidence en forte augmentation ces dernières années : en 2023, c'est plus de 14 000 nouveaux cas qui ont été diagnostiqués rien qu'en France. Lorsqu'elle est possible, la chirurgie représente la principale chance de guérison. En complément, l'utilisation de chimiothérapies après résection de la tumeur a permis d'améliorer significativement la survie des patients ces 20 dernières années. Parmi ces chimiothérapies, c'est le Folfirinox modifié (mFFX,

trichimiothérapie) qui est majoritairement utilisé. Bien que présentant une efficacité relative pour ralentir la progression tumorale, ce traitement est associé à des toxicités importantes, et est donc réservé à des patients en capacité de le tolérer. Pour tous les autres patients dont l'état général est plus dégradé, la Gemcitabine (Gem) est le traitement de référence utilisé seul ou en combinaison avec l'Abraxane. Actuellement, le choix du traitement ne tient pas compte des caractéristiques biologiques du cancer mais plutôt de la capacité du patient à tolérer les traitements les plus puissants... qui sont aussi les plus toxiques. Or, les caractéristiques moléculaires de chaque tumeur fournissent des informations essentielles sur leur biologie particulière et pourraient permettre d'identifier les traitements les plus adaptés.

principales chimiothérapies utilisées pour traiter tous les stades des cancers du pancréas, qu'ils soient opérables ou métastatiques. L'équipe du Dr Dusetti a validé cette signature sur plusieurs cohortes de patients traités avec du mFFX ou avec de la Gem. Et les résultats sont bien là : les patients traités avec la chimiothérapie correspondant à leur signature moléculaire présentent une survie globale significativement plus élevée ! PancreasView permet donc d'identifier les patients les plus susceptibles de répondre au bon traitement avec le moins de toxicité possible. La validation prospective, qui devrait permettre l'utilisation clinique de ces signatures, est en cours et sera soutenue par la Fondation ARC, notamment grâce à l'essai clinique NeoPredict (coordonné par l'Institut Paoli-Calmettes, Marseille).

## Le soutien de la Fondation ARC

### 1 M€

reçus dans le cadre de l'appel à projets « Pancréas 2023 » pour l'essai Clinique NeoPredict, coordonné par l'Institut Paoli Calmettes

### 443 000 €

rempportés dans le cadre d'un « Programme labellisé Fondation ARC » en 2021

### 532 488 €

reçus dans le cadre du PAIR Prostate en 2018 (programme commun Institut National du Cancer, Fondation ARC et Ligue contre le cancer)

## Les pistes pour demain

« Cette approche [PancreasView] marque un tournant dans la gestion du cancer du pancréas, offrant à chaque patient une prise en charge plus personnalisée », explique Dr Dusetti. Pour que ces signatures moléculaires soient largement utilisables dans tous les centres de traitement, un développement industriel est nécessaire. Dans ce contexte, une entreprise a été créée pour faciliter cette transition et rendre cette signature accessible à l'ensemble des établissements de santé, tout en assurant qu'elle soit remboursée par le système de sécurité sociale. Ce processus permettra de garantir l'intégration des signatures dans la pratique clinique courante et leur accessibilité à tous les patients.

**N. Fraunhofer, ..., N. Dusetti.** *Development and validation of AI-assisted transcriptomic signatures to personalize adjuvant chemotherapy in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma.* Annals of Oncology, Septembre 2024.

## En savoir plus

Co-fondateur de la start-up Predicting Med à Marseille, centrée sur l'utilisation de signatures moléculaires pour apporter des solutions aux cliniciens et faciliter la prise en charge personnalisée des patients.

### Côté recherche

- Co-responsable du département Translate-It
- Responsable de l'équipe cancer pancréatique au Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM)

### Prix

2023 • Prix Unicancer « Recherche et innovation »



## LES FIBROBLASTES : DES CELLULES DE SOUTIEN... AU CANCER DE L'OVAIRE

Dr Fatima MECHTA-GRIGORIOU  
Institut Curie, Paris

### Le soutien de la Fondation ARC

**360 000 €**

reçus en 2022 dans le cadre de l'appel  
à projets européen « TRANSCAN »

**583 000 €**

remportés en 2019 dans le cadre dans  
le cadre de l'appel à projets « SIGN'IT »

**50 000 €**

reçus en 2015 dans le cadre d'un  
« Projet Fondation ARC »

## Point de départ

---

**U**n cancer de l'ovaire est diagnostiqué chez près de 5 000 femmes en France chaque année. Environ 75 % de ces cancers sont « sévères de haut grade », le sous-type le plus agressif. Si la chirurgie reste le traitement de référence, lorsque le cancer est trop avancé, la chimiothérapie vient compléter celle-ci. Des traitements par immunothérapie, stimulant le système immunitaire pour aider le corps à lutter par lui-même contre le cancer, ont aussi été envisagés mais n'ont pas montré d'effet spectaculaire chez les patientes atteintes de ce type de cancer. De nouvelles stratégies thérapeutiques doivent donc être développées. Et cette fois, c'est dans le microenvironnement tumoral que certaines équipes de recherche tentent de

trouver des solutions, notamment du côté des fibroblastes, les cellules des tissus de soutien des organes. En cas de cancer, elles peuvent être détournées par les cellules cancéreuses : on parle alors de fibroblastes associés au cancer (CAF). De nombreux travaux ont montré que ces cellules contribuent à différents stades de la maladie comme la diffusion des métastases. Alors que les CAF étaient considérés comme une entité unique, l'équipe « Stress et cancer » de Fatima Mechta-Grigoriou à l'Institut Curie a permis de mettre en lumière l'existence de quatre populations de CAF (CAF-S1 à CAF-S4) dans les cancers ovariens sévères de haut grade, susceptibles de jouer des rôles différents dans la progression de la maladie.

## Avancées grâce à la Fondation ARC

---

**S**i leurs travaux avaient déjà montré que certains CAF « bénéfiques » bloquent le développement tumoral, d'autres, comme les CAF-S1 et les CAF-S4 « néfastes », participent à la croissance du cancer et contribuent à la résistance aux traitements d'immunothérapie. Dans leur nouvelle étude, l'équipe du Dr Mechta-Grigoriou s'est particulièrement attachée à décrypter la relation entre les CAF et la réponse aux traitements.

Pour cela, elle a analysé des échantillons de tumeurs ovariennes de patientes avant et après traitement. Grâce à des techniques d'immunohistochimie (IHC), consistant à détecter à l'aide d'anticorps des molécules présentes à la surface des cellules, ils ont pu mettre en évidence qu'environ 74 % des patientes présentent des CAF-S1 et CAF-S4 avant chimiothérapie, mais que ce chiffre tombe à 43 % après chimiothérapie. Ces résultats suggèrent que la chimiothérapie induit une « reprogrammation » de la composition des CAF.

Dans un deuxième temps, l'équipe s'est intéressée à l'interaction entre les CAF-S1 et le système immunitaire. Et c'est sur la population de CAF-S1 résiduelle, après traitement, que l'équipe de recherche s'est concentrée. Des études de séquençage en « cellule unique » sur cette population de CAF-S1 résiduelle a permis de mettre en évidence que parmi les 8 sous-types existants de CAF-S1, un sous-type, appelé ECM-myCAF joue un rôle essentiel : plus cette population est présente après la chimiothérapie, moins l'activité antitumorale de cellules immunitaires centrales comme les lymphocytes T CD8+, est efficace. Sont alors observés une survie moyenne plus courte et un taux de rechute accru. De nouvelles analyses d'IHC sur cette population de ECM-myCAF ont montré une présence importante de YAP1, une protéine impliquée dans une voie de signalisation régulant le processus métastatique et la résistance à la chimiothérapie.

L'ensemble de ces résultats montrent que la chimiothérapie entraîne un remaniement de la population de CAF avec enrichissement de ECM-myCAF qui, via la protéine YAP1, favorise un environnement immunosuppresseur, par interaction directe avec les lymphocytes T CD8+, en les empêchant de jouer leur rôle d'élimination des cellules cancéreuses.

## Les pistes pour demain

**C**ette étude identifie les CAF-S1 comme une piste stratégique pour développer de nouveaux traitements contre le cancer. « *Ces résultats suggèrent qu'une approche thérapeutique ciblant spécifiquement ces CAF néfastes résiduels, en complément d'une chimiothérapie, pourrait augmenter l'activité antitumorale des lymphocytes T CD8+ et améliorer le traitement du cancer et le pronostic des patientes* », explique le Dr Fatima Mechta-Grigoriou.

**M. Licaj, ..., F. Mechta-Grigoriou.** *Residual ANTXR1+ myofibroblasts after chemotherapy inhibit anti-tumor immunity via YAP1 signaling pathway.* Nature communications, Février 2024.

## En savoir plus

### Côté recherche

- Plus de 100 publications
- Directrice de l'Unité de Recherche « Chemical Biology of Cancer », Institut Curie, Inserm UI339, CNRS-INC
- Directrice du laboratoire « Stress et cancer » de l'Institut Curie

### Prix

- 2023 • **Prix Duquesne** Ligue Nationale Contre le Cancer
- 2021 • **Prix Rosen** Fondation pour la Recherche Médicale
- 2017 • **Grand Prix du ruban rose**
- 2018 • **Grand Prix** Fondation Del Duca
- 2018 • **Chevalier de l'Ordre National du Mérite**



## LA FRANCE, À L'AVANT-GARDE DE LA PRISE EN CHARGE DES MYÉLOMES MULTIPLES

Pr Hervé AVET-LOISEAU  
CHU de Toulouse

### Point de départ

---

**L**e myélome multiple (MM) est le deuxième cancer de la moelle osseuse le plus commun, concernant environ 4000 nouveaux patients chaque année en France. Même si d'importants progrès thérapeutiques ont été réalisés au cours de ces 10 dernières années, le MM est très généralement un cancer incurable.

L'essor des immunothérapies apporte un espoir de guérison pour les patients. Dans le MM, l'immunothérapie consiste en l'administration d'anticorps monoclonaux (le daratumumab et l'isatuximab) qui ciblent la molécule CD38 exprimée par les cellules de myélome. Ces anticorps stimulent la reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire et contribuent ainsi à lutter contre la maladie. Toutefois malgré les résultats très encourageants obtenus par ces anticorps anti-CD38, de nombreux patients résistent à ce type de traitement.

### Avancées grâce à la Fondation ARC

---

**L**e Professeur Hervé Avet-Loiseau est le lauréat du 3<sup>e</sup> Prix Oberling-Haguenau Fondation ARC pour les résultats de son Programme labellisé Fondation ARC 2019 « Génomique et Immunologie du Myélome ».

Depuis une quinzaine d'années, l'équipe menée par le Pr Avet-Loiseau cherche à mieux comprendre la biologie des MM et plus précisément à identifier les mécanismes à l'origine de l'échappement de ces tumeurs à la surveillance immune. Grâce au Programme labellisé Fondation ARC attribué en 2019, le Pr Avet-Loiseau et ses collaborateurs toulousains ont mené un travail minutieux

#### Le soutien de la Fondation ARC

**450 000 €**

remportés dans le cadre d'un « Programme labellisé Fondation ARC » en 2024

**150 000 €**

reçus dans le cadre de l'appel à projets « Cancer & Covid » en 2021

**449 000 €**

remportés dans le cadre d'un « Programme labellisé Fondation ARC » en 2019

**400 000 €**

reçus dans le cadre d'un « Programme labellisé Fondation ARC » en 2016

d'identification des biomarqueurs moléculaires permettant d'anticiper le risque de récurrence du myélome chez les patients et donc d'adapter le traitement à ce risque.

Leurs travaux ont montré que la présence de certaines anomalies chromosomiques présentes dans la cellule tumorale, appelées « délétion » (perte de matériel génétique sur un chromosome) ou « translocation » (partie d'un chromosome qui s'attache de manière anormale à un autre chromosome) étaient associées à un mauvais pronostic et un risque important de récurrences. Grâce à l'utilisation de puces à ADN qui permettent d'étudier l'expression de plusieurs milliers de gènes, ils ont pu confirmer ces données sur plus de 1 000 patients, et proposer un modèle simplifié de 6 signatures prédictives de la réponse aux immunothérapies dans le MM. Afin de pouvoir utiliser ce modèle en routine, ils ont mis au point un test rapide d'analyses de gènes permettant de repérer ces 6 signatures.

Ils ont enfin complété leur étude en mettant en lumière que l'absence de cellules du myélome dans la moelle osseuse après traitement (maladie résiduelle) est un élément central du pronostic des patients. En conséquence, ils ont développé un test rapide d'évaluation de la maladie résiduelle.

## Les pistes pour demain

Les travaux du Pr Avet-Loiseau ont largement contribué à élucider les mécanismes de résistance pour mieux stratifier les patients atteints de MM, et impactent désormais le quotidien de nombreux patients. À l'avenir, l'équipe tentera de mettre en lumière le lien entre les altérations chromosomiques observées dans les tumeurs à haut risque, les réponses inflammatoires et les changements immunitaires susceptibles d'affecter la pathogenèse du MM. Ces recherches seront subventionnées en partie par un nouveau Programme labellisé Fondation ARC.

## En savoir plus

### 323 publications scientifiques

dont 44 en premier auteur et 58 en dernier auteur

### Côté clinique

- Responsable de l'Unité de génomique du myélome
- À l'initiative de la plus grande biobanque au monde d'échantillons de myélome malin

### Prix

2024 • **Prix Oberling-Haguenau** Fondation ARC

2023 • **Ken Anderson Basic and Translational Research Award** International Myeloma Society

2022 • **Robert A. Kyle Lifetime Achievement Award** International Myeloma Foundation

2021 • **Prix équipe à l'honneur** Fondation ARC

## Un peu de contexte...

**Depuis 2022, le Grand Prix Oberling-Haguenau Fondation ARC** récompense le porteur d'un Programme Labellisé Fondation ARC (PGA) arrivé à échéance.

Le Conseil Scientifique évalue les rapports scientifiques de fin de projet et sélectionne le lauréat dont les travaux ont contribué de manière la plus significative à la recherche en cancérologie.

Le Grand Prix Oberling-Haguenau Fondation comprend :

- une part personnelle de 10 000 €
- une part laboratoire de 140 000 € pour mener des travaux de recherche en cancérologie dans le laboratoire.

**En 2024, le lauréat du Grand Prix Oberling-Haguenau Fondation ARC 2024 est sélectionné parmi 17 bénéficiaires d'un Programme labellisé.**



## DES BACTÉRIES AU SERVICE DE LA LUTTE CONTRE LE CANCER

Pr Laurence ZITVOGEL  
Gustave Roussy, Villejuif

### Point de départ

---

**D**e nouveaux traitements novateurs ont fait leur apparition ces quinze dernières années : ce sont les immunothérapies, qui stimulent le système immunitaire pour aider le corps à lutter par lui-même contre le cancer. Si ces traitements sont efficaces pour de nombreux types de cancers, ils sont vendus à des prix très élevés alors que tous les patients n'y répondent malheureusement pas. C'est pourquoi les chercheurs tentent d'identifier des signatures prédictives de réponse à ces traitements afin de les faire bénéficier aux bonnes personnes. Les paramètres qui peuvent composer ces signatures sont nombreux : présence de protéines présentes à la surface des

cellules tumorales ou des cellules immunitaires, imagerie, molécules circulantes dans le sang, le tout combiné à l'intelligence artificielle... autant de pistes déjà utilisées ou prometteuses !

Parmi ces pistes, le microbiote commence à faire sa place, et pour cause ! On sait depuis une dizaine d'années que certaines bactéries favorisent la croissance de tumeurs, alors que d'autres comme *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium spp.* et *Faecalibacterium spp.* contribuent à rendre plus efficaces des traitements anticancéreux.

### Le soutien de la Fondation ARC

**322 000 €**

reçus en 2023 dans le cadre de l'appel à projets européen « TRANSCAN »

**600 000 €**

remportés en 2020 dans le cadre de l'appel à projets « SIGN'IT »

**430 000 €**

reçus en 2014 dans le cadre d'un « Programme labellisé Fondation ARC »

**47<sup>e</sup> Prix Fondation ARC  
Léopold Griffuel**

lauréate 2019 dans la catégorie  
« recherche fondamentale »

Ce qu'on ignorait encore, et que la professeure Zitvogel, pionnière du concept du microbiote intestinal dans les thérapies du cancer, est la première à avoir mis en lumière, c'est qu'on allait pouvoir utiliser une souche immunogène d'*Akkermansia*, et possiblement d'autres, pour prédire la réponse à l'immunothérapie et l'améliorer... Une révolution !

## Avancées grâce à la Fondation ARC

**E**n 2020, elle obtient un financement dans le cadre de l'appel à projets SIGN'IT. Le projet a particulièrement convaincu le comité d'experts en charge de la sélection et elle reçoit 600 000 euros pour le mener. Ces fonds lui servent, entre autres, à analyser le microbiote de 245 patients atteints de cancer du poumon avant et après traitement par immunothérapie. Elle découvre alors deux groupes d'espèces bactériennes qualifiées de « délétères » ou de « bénéfiques » en fonction de leur distribution mais aussi de leurs interactions entre-elles : 45 espèces bactériennes sont identifiées comme facteur de bon pronostic, tandis que 37 autres sont identifiées comme facteur de mauvais pronostic.

L'ensemble des données collectées a permis de mettre au point un outil prédictif de la réponse à l'immunothérapie appelé le TOPOSCORE, rapport entre l'abondance relative des espèces délétères et celle des espèces bénéfiques. Le TOPOSCORE est même aussi précis que les outils d'intelligence artificielle qui sont utilisés de manière courante pour prédire une réponse à un traitement. Ce score a été validé dans 3 cohortes indépendantes regroupant à peu près 800 patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules, de carcinomes rénaux, de mélanomes, de cancers coliques et de cancers urothéliaux.

## Les pistes pour demain

**P**our l'avenir, la professeure Zitvogel imagine « *qu'on pourrait proposer à des patients dont la flore intestinale est peu favorable, une composition bactérienne compensatrice soit par certaines commensales vivantes immunogènes issues de la flore intestinale (comme ONCOBAX®-AK) soit par une transplantation fécale* ». Et pour toucher d'un peu plus près ce but, son équipe a mis au point un test rapide qui permet de déterminer la composition du microbiote du patient en 48 h pour une utilisation optimale dans une routine clinique afin de prédire quel patient bénéficierait le mieux de l'immunothérapie grâce au TOPOSCORE.

Laurence Zitvogel est convaincue que « *certaines bactéries naturellement présentes dans la flore intestinale (ndlr le microbiote intestinal) sont en train de devenir des piliers du succès d'une immunothérapie en oncologie clinique* ».

**L. Derosa, ..., L. Zitvogel. Custom scoring based on ecological topology of gut microbiota associated with cancer immunotherapy outcome. Cell, Juin 2024.**

## En savoir plus

### + de 500 publications scientifiques

dont 8 en lien avec le projet financé dans SIGN'IT : elle est citée dans CLARIVATE<sup>1</sup> depuis de nombreuses années (3<sup>e</sup> position parmi les scientifiques féminines)

### 4 brevets

en lien avec le projet financé via SIGN'IT

### Partenariat international

Oncobiome<sup>1</sup> (collaboration internationale, financée par l'UE Horizon 2020)

### Côté clinique

- Co-fondatrice de la start-up Everimmune<sup>2</sup>
- Co-investigatrice d'essais cliniques centrés sur le microbiote intestinal, dont EV-2101 : étude de phase IB d'ONCOBAX®-AK<sup>3</sup> administré en association avec une immunothérapie chez des patients atteints de tumeurs solides avancées

### Prix

- 2022 • **Prix Bob Pinedo Cancer Care Award** Académie royale néerlandaise des Sciences
- 2021 • **Membre élu de l'Académie nationale de médecine**
- 2019 • **Prix Fondation ARC Léopold Griffuel** de recherche fondamentale • **Prix Baillet Latour** Fondation Wallonne pour la conservation des Habitats • **Officier chevalier de la Légion d'honneur** • **ITOC9 German Award**
- 2017 • **Brupbacher Award** Charles Rodolphe Brubacher Stiftung • **ESMO Immuno-Oncology Award** • **ASCO-SITC**

<sup>1</sup>CLARIVATE : classement international qui met en lumière les chercheurs ayant une influence significative dans leur domaine de recherche au cours de la dernière décennie.

<sup>2</sup>Oncobiome : Coordonné par GR, 17 partenaires internationaux (2019). Identifier les espèces microbiennes, les signatures du microbiome intestinal associé au cancer pour développer des outils diagnostiques et thérapeutiques pour la prévention, la prédiction et la personnalisation de la thérapie anticancéreuse.

<sup>3</sup>Everimmune : biotech dont l'objet est d'exploiter thérapeutiquement une souche spécifique bactérienne (*Akkermansia muciniphila*, AM), formulée aux normes pharmaceutiques dans le produit Oncobax® AM et visant à augmenter le taux de réponse des IPCI chez les patients atteints de cancer du rein et de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).



## RENFORCER L'EFFICACITÉ DES CHIMIOTHÉRAPIES PAR LES HYBRIDES ARN : ADN

Dr Ikrame LAZAR  
Centre de biologie intégrative, Toulouse

## Avancées grâce à la Fondation ARC

**D**ans le cadre de l'appel à projets PASSERELLE, Ikrame Lazar développe au Centre de Biologie Intégrative de Toulouse un projet qu'elle a conçu seule, forte de ses précédentes expériences.

Les travaux préliminaire d'Ikrame Lazar ont montré que les hybrides ARN : ADN induits par les cassures d'ADN sont exportés du

## Point de départ

**D**ans les cellules normales, les régions de l'ADN qui comportent des gènes en activité sont transcrites en molécules d'ARN. Ces dernières sont transportées hors du noyau pour rejoindre le cytoplasme de la cellule et constituer la matrice de fabrication des protéines. Mais parfois, ce parcours est semé d'embûches : cet ADN, si important pour la vie cellulaire, est fragile et peut être soumis à de nombreux stress naturels au cours de la vie de la cellule. L'ADN subit alors des dommages, des cassures pouvant conduire à l'élimination de la cellule. Et ce sont ces observations qui ont amené à l'utilisation de molécules toxiques pour l'ADN comme outil thérapeutique, notamment en chimiothérapie. En effet, la cassure

de l'ADN est le mode d'action de beaucoup de chimiothérapies. Une particularité des cassures ayant lieu dans les régions transcrites est qu'elles accumulent des molécules hybrides composées d'ADN et d'ARN. Très récemment, il a été montré en dehors d'un contexte de cassures de l'ADN que les molécules hybrides d'ARN : ADN d'origine génomique peuvent être exportées vers le cytoplasme où elles déclenchent des réponses inflammatoires. Bien qu'il ait été établi que l'accumulation d'hybrides ARN : ADN aux cassures favorise l'instabilité génétique des cellules, les scientifiques commencent seulement à comprendre qu'elles peuvent avoir des effets au-delà du noyau.

### Le soutien de la Fondation ARC

**100 000 €**

remportés en 2024 dans le cadre  
de l'appel à projets « PASSERELLE »

**100 000 €**

reçus en 2023 dans le cadre  
de l'appel à projets « PASSERELLE »

**36 000 €**

remportés en 2021 dans le cadre  
d'un post-doctorat en France

**20 000 €**

reçus en 2014 dans le cadre  
d'une 4<sup>e</sup> année de thèse

noyau vers le cytoplasme, notamment grâce à une protéine, TOR1A, conduisant à leur accumulation dans le cytoplasme. À cet endroit, les hybrides peuvent être détectés par des capteurs immunitaires contrôlant la survie des cellules en réponse à ces cassures d'ADN. Ses travaux suggèrent également que les hybrides ARN : ADN seraient transportés dans des vésicules extracellulaires (VE), particules naturellement produites par les cellules qui permettent « d'expulser » des particules en dehors des cellules, dans l'espace extracellulaire ou vers d'autres cellules. Ce type de communication originale permettrait donc le transfert d'hybrides ARN : ADN d'une cellule « émettrice » à une autre cellule « réceptrice ». Une fois dans le cytoplasme de ces cellules réceptrices, les hybrides seraient détectés par des capteurs immunitaires déclenchant des réponses immunitaires, une instabilité génétique de ces cellules et donc une plus grande sensibilité aux médicaments génotoxiques, tels que les chimiothérapies. Elle met actuellement en place une nouvelle méthodologie permettant l'identification complète des molécules biologiques transférées aux cellules « réceptrices » par l'intermédiaire des VE.

Dans l'ensemble, son projet novateur propose que les hybrides ARN : ADN agissent comme des messages dans les cellules tumorales et leur microenvironnement.

## Les pistes pour demain

---

Une des pistes qu'Ikrame Lazar compte explorer est l'identification par séquençage des différents hybrides ARN : ADN susceptibles de circuler dans le cytoplasme et la manière dont ils contrôlent les réponses cytoplasmiques ultérieures. Ces recherches pourraient à long terme, permettre de combiner les chimiothérapies avec d'autres thérapies qui utilisent ces signaux déclencheurs d'instabilité. Ces structures pourraient constituer une nouvelle vulnérabilité à exploiter dans les traitements contre le cancer. En particulier, certains cancers, tels que les carcinomes avec anomalies moléculaires des gènes BRCA (sein, ovaire), présentent un niveau plus élevé de ces structures et pourraient tirer profit de ces recherches.

## En savoir plus

### Côté recherche

- 8 publications scientifiques en premier auteur
- Doctorat à l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS) et Université de Toulouse III, à Toulouse
- Post-doctorat en Israël puis aux États-Unis
- Poursuite de recherches au Centre de Biologie Intégrative, à Toulouse

## Un peu de contexte...

La Fondation ARC a initié, en 2023, l'appel à projets PASSERELLE pour promouvoir l'intégration des chercheurs en cancérologie les plus prometteurs dans les organismes de recherche académiques en France. Les lauréats sont soutenus à hauteur de 100 000 €, ce qui permet de couvrir un an de leur salaire ainsi qu'une contribution au financement de leur projet.

Ikrame Lazar fait partie des lauréats PASSERELLE 2023 et 2024.



## GLIOBLASTOME ET RECHUTE : AU CŒUR D'UN VASTE RÉSEAU VASCULAIRE

Dr Giorgio SEANO  
Institut Curie, Orsay

### Point de départ

---

**M**ystérieux, complexe, le cerveau fascine ! Alors que de nombreux scientifiques tentent de percer ses mystères, il résiste... y compris du point de vue du cancer. Au sein des tumeurs cérébrales, le glioblastome est la forme la plus fréquente avec 3500 nouveaux cas diagnostiqués chaque année en France. Le glioblastome est un cancer très agressif dont la prise en charge doit être optimisée. Lorsque cela est possible, les patients se voient proposer une résection chirurgicale dans le but de retirer un maximum de masse tumorale. Par la suite et afin de détruire les cellules cancéreuses restantes, les patients suivent une radiothérapie souvent associée à une chimiothérapie. Malgré ces efforts, 95 %

des patients rechutent en raison de l'apparition de résistances aux traitements et seulement 5 % survivent à 5 ans. Mais alors, comment surviennent ces résistances ? Des équipes de recherche se penchent sur cette question centrale. Parmi elles, celle du Dr Seano, selon laquelle les résistances trouveraient leur origine dans la complicité de notre vaste réseau de vaisseaux sanguins qui aiderait les cellules cancéreuses à s'échapper, et à propager la maladie.

### Avancées grâce à la Fondation ARC

---

**D**éjà en 2018, les recherches de cette équipe avaient mis en lumière que certaines cellules cancéreuses étaient capables de « marcher » sur les vaisseaux sanguins comme sur des chemins et ainsi se propager dans le cerveau, phénomène appelé co-option. Ils soupçonnaient à l'époque que cette faculté pourrait leur conférer un avantage pour échapper également aux traitements.

Cette fois, l'équipe du Dr Giorgio Seano met en lumière la cause de la résistance des glioblastomes à la radiothérapie et à la chimiothérapie. Elle serait en fait induite

## Le soutien de la Fondation ARC

**450 000 €**

remportés dans le cadre d'un « Programme labellisé Fondation ARC » en 2024

**373 000 €**

reçus dans le cadre du PAIR Tumeurs cérébrales (programme commun Institut National du Cancer, Fondation ARC et Ligue)

**180 000 €**

remportés dans le cadre d'un programme commun ATIP-AVENIR (INSERM et le CNRS) en 2017

par une action conjointe des vaisseaux sanguins et des traitements eux-mêmes. En effet, grâce à un modèle de cellules dérivées de tumeurs de patients, l'équipe a pu montrer que sous l'effet de la radiothérapie ou/et de la chimiothérapie (temozolomide), les cellules évoluaient pour atteindre un état particulier appelé « VC-Resist ». Des analyses moléculaires ont montré que l'expression des gènes de ces cellules était différente de celle observée dans les cellules avant traitement.

Afin de valider cette observation dans un organisme vivant, en présence d'un

réseau vasculaire, ils ont traité par irradiation et chimiothérapie des modèles murins présentant des glioblastomes. Grâce à la microscopie intravitale, un outil « dernière génération » permettant l'analyse du fonctionnement des cerveaux de ces modèles vivants, ils ont pu mettre en évidence, après traitement, la présence de ces fameuses cellules « VC-Resist ». Leur analyse moléculaire (niveaux d'expression des gènes, ARN, protéines) a montré que c'était en fait, leur composition interne qui les rendait résistantes aux traitements et leur conférait la capacité de se déplacer par co-option sur les vaisseaux sanguins, comme si les traitements entraînaient leur reprogrammation. « *Imaginez les cellules cancéreuses comme des spécialistes de l'évasion. Lorsque nous les frappons avec des radiations ou une chimiothérapie, elles modifient leur composition interne et trouvent un moyen d'échapper au traitement en se rapprochant des vaisseaux sanguins, où la thérapie est moins efficace* » déclare le Dr Seano.

### C. Pichol-Thievend, ..., G. Seano.

*VC-resist glioblastoma cell state: vessel co-option as a key driver of chemoradiation resistance.*  
Nature communications, Avril 2024.

## Les pistes pour demain

Cette découverte a le potentiel de révolutionner le combat contre les glioblastomes. En approfondissant les connaissances sur la mobilisation des vaisseaux sanguins par les cellules cancéreuses à leur avantage, les chercheurs ont l'espoir de pouvoir bloquer ce processus. À terme, de nouvelles thérapies pourront être développées pour prévenir les rechutes et améliorer la vie des patients.

## En savoir plus

### Côté Recherche

- 38 publications
- Responsable d'équipe au sein de l'Unité Chimie Biologie des Cancers (U1339, Inserm/CNRS/ Université Paris-Saclay/Institut Curie, Orsay)

### Prix

- 2014 • **Lorini Award** Fondazione Andrea e Libi Lorini
- 2017 • **Lauréat programme ATIP-Avenir**



## APEUS-IA : DU PROJET DE RECHERCHE À UNE *JOINT- VENTURE* INNOVANTE DÉDIÉE AU DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU CANCER DU PANCRÉAS

Dr Leonardo SOSA VALENCIA et Pr Nicolas PADOY  
IHU Strasbourg

### Point de départ

---

**D**ans ses premières phases de développement, le cancer du pancréas n'entraîne pas de symptômes spécifiques. Lorsque les premières manifestations apparaissent, la tumeur est souvent déjà très développée, et les traitements actuels ne sont pas efficaces. Avec une détection des cas à un stade avancé dans plus de 90 % d'entre-eux, un des enjeux majeurs repose désormais sur le développement de techniques de détection précoce plus fines, meilleure option aujourd'hui pour augmenter les chances de survie. L'échographie endoscopique ou écho-endoscopie est la technique

de diagnostic de référence pour détecter les signes précoces du cancer du pancréas. Pourtant, environ 30 % des examens réalisés avec cette technique sont ininterprétables car l'utilisation de l'écho-endoscopie est complexe.

### Avancées grâce à la Fondation ARC

---

**L'**IHU Strasbourg entend répondre à cette problématique avec le projet APEUS débuté en mars 2021.

Les équipes de Leonardo Sosa Valencia et Nicolas Padoy en charge du projet ont développé deux logiciels pour améliorer les examens d'écho-endoscopie. Le premier facilite la navigation de l'endoscope pour offrir aux médecins un guidage optimal de celui-ci grâce à la réalité augmentée. Le second logiciel traite les données d'échographie, captées par une caméra intégrée de l'endoscope, et les analyse par

## Le soutien de la Fondation ARC

**772 382 €**

reçus depuis 2021 dans le cadre du partenariat Fondation ARC - IHU Strasbourg, avec le soutien du Fonds pour Bertrand-Kamal

intelligence artificielle (IA) afin de mieux identifier la tumeur au sein du pancréas et d'en caractériser le stade. Depuis le début du projet, près de 190 vidéos d'écho-endoscopie effectuées auprès de patients à Strasbourg, mais aussi dans d'autres centres en France, ont permis d'entraîner ce logiciel de recherche et de lui « apprendre » à reconnaître le tissu normal ou tumoral du pancréas. Un premier essai faisant appel à ce logiciel de recherche a été mené avec succès auprès de patients.

Pour accélérer le transfert du logiciel d'analyse d'images par l'IA, l'IHU Strasbourg s'est engagé dans un partenariat avec la société Medi-Globe Technologies pour poser les bases du développement d'un véritable dispositif médical et les équipes ont continué à perfectionner l'intelligence artificielle en la nourrissant de nouvelles données provenant de centres européens.

## Les pistes pour demain

À terme, grâce au projet APEUS-IA, les cliniciens disposeront d'un assistant numérique en temps réel, améliorant la précision des diagnostics et augmentant les chances d'une prise en charge rapide et adaptée du cancer du pancréas. Le nombre d'échecs de diagnostics sera diminué de moitié : les données exploitables pour prendre des décisions thérapeutiques représenteront 85 % des examens effectués (vs 70 % aujourd'hui). Il est estimé que grâce à cet outil, environ 2 000 cancers du pancréas seront repérés beaucoup plus tôt chaque année, à un stade où les traitements sont encore efficaces. Un gain de temps déterminant dans le combat contre cette maladie redoutable.



**IHU Strasbourg.** Inauguration d'*iGlobe Scientific* : Une révolution dans la détection précoce du cancer du pancréas.

## En savoir plus

### Dr Leonardo Sosa Valencia

- Gastro-entérologue au nouvel Hôpital civil de Strasbourg
- Renommée internationale dans le domaine de l'écho-endoscopie diagnostique et thérapeutique
- À la tête de différents essais cliniques alliant IA et écho-endoscopie

### Pr Nicolas Padoy

- Directeur scientifique de l'IHU Strasbourg
- Responsable de l'équipe de recherche CAMMA (*Computational Analysis and Modeling of Medical Activities*)
- Travaille à établir des liens entre IA et chirurgie numérique (assistée par ordinateur) pour améliorer la sécurité chirurgicale

## Un peu de contexte...

Après plusieurs années de collaborations fructueuses sur le projet APEUS-IA dans le domaine de l'IA appliquée au diagnostic précoce des cancers du pancréas par endoscopie, l'IHU Strasbourg et Medi-Globe Technologies ont créé une joint-venture innovante, « I-Globe Scientific », dédiée au transfert de technologies de leurs activités de recherche dans ce domaine.

L'activité d'iGlobe Scientific est centrée sur la conception et la réalisation de systèmes d'analyse de vidéos en temps réel par réseaux de neurones. Ces systèmes sont voués à être intégrés dans des logiciels médicaux (Software as Medical Device).

iGlobe Scientific se concentre dans un premier temps sur le développement du premier logiciel au monde basé sur l'IA pour la détection de structures pancréatiques lors d'examen endoscopiques par ultrasons. D'autres domaines thérapeutiques seront abordés à l'avenir.



## LES MACROPHAGES : ALLIÉS OU ENNEMIS DU CANCER ?

Pr Florent GINHOUX  
Gustave Roussy, Villejuif

Le soutien de la  
Fondation ARC

**1,5 M €**  
remportés dans le cadre de l'appel  
à projets « Leaders en oncologie »  
en 2020

### Point de départ

---

**P**our optimiser les immunothérapies actuelles et en développer de nouvelles, les chercheurs continuent d'approfondir les connaissances sur les interactions cellules cancéreuses-cellules immunitaires. Parmi ces dernières, les macrophages sont bien connus pour être associés à des réponses défavorables aux immunothérapies. Ces cellules contribuent à un microenvironnement tumoral (MET) immunosuppresseur, et donc propice à la croissance des tumeurs. Il existe en fait différents types de macrophages associés aux tumeurs (TAM), en fonction de leur origine : ils peuvent provenir d'un tissu embryonnaire ou de monocytes circulants (cellules produites par la

moelle osseuse). Ces deux populations de macrophages diffèrent par leur localisation au sein du MET, ce qui suggère des rôles différents. L'équipe du Pr Ginhoux s'attache à comprendre quelle est la fonction de ces deux sous-populations de cellules, et comment leur origine et leur localisation dans la tumeur influencent la réponse à l'immunothérapie.

### Avancées grâce à la Fondation ARC

---

**D**ans un premier temps, les travaux du Pr Ginhoux et son équipe (Gustave Roussy) ont consisté à utiliser un modèle murin dit de « fate mapping » (suivi du destin cellulaire) qui permet de discriminer spécifiquement les macrophages dérivés des monocytes circulants de ceux dérivés du tissu embryonnaire et ainsi de suivre leur évolution au cours du développement de la tumeur. Des analyses en « cellule unique » ont permis de renseigner le profil moléculaire de chaque cellule dans la tumeur. C'est ainsi que les rôles joués dans le développement des cancers par chacun

des deux sous-types de macrophages a été affiné. D'une part, les TAM embryonnaires jouent un rôle dans le remodelage de la matrice extracellulaire (assemblage de molécules dont la fonction est d'organiser les cellules en tissu). Les TAM dérivés des monocytes circulants quant à eux, expriment des gènes dits pro-inflammatoires. Ces données suggèrent que les macrophages embryonnaires pourraient participer à la tumorigenèse en créant un environnement favorable au développement et à la croissance des tumeurs. Lorsque la tumeur est détectée par le système immunitaire, les monocytes circulants se différencieraient en TAM et se positionneraient à des localisations différentes au sein de la tumeur. Plus précisément, les monocytes circulants se différencieraient d'abord en une population « intermédiaire » de TAM, qui donnerait ensuite naissance à deux lignées de TAM avec des expressions de gènes et des localisations différentes au sein de la tumeur. L'une interagirait majoritairement avec les cellules cancéreuses au sein de la tumeur, la deuxième interagirait avec les cellules du système immunitaire tels que les neutrophiles dans les zones nécrotiques de la tumeur.

Afin de vérifier que ces découvertes effectuées chez la souris sont transposables chez l'homme, l'équipe du Pr Ginhoux a analysé des données d'expression de gènes de 96 patients atteints de cancer pancréatique, issues de bases de données publiques. En comparant ces données à celles établies chez la souris, ils ont pu mettre en évidence les mêmes sous-populations de macrophages présentant des fonctions similaires.

## Les pistes pour demain

---

Ces données permettent d'envisager les macrophages comme des alliés pour développer de nouveaux médicaments : « *Les macrophages sont les nouvelles cellules immunitaires à cibler. Cette hétérogénéité et cette complexité sont une chance qui ouvre davantage d'opportunités et de nouvelles pistes de stratégies thérapeutiques à développer. Il faut maintenant les reprogrammer pour mobiliser leurs fonctions antitumorales spécifiques dans les zones uniques où ils résident* » conclut le Pr Florent Ginhoux.

Les découvertes faites avec ces travaux ont permis au Pr Ginhoux de déposer un dossier de brevet européen en cours d'instructions sur la « *détection des macrophages associés aux tumeurs dans les cancers pancréatiques* » en avril 2024.

**G. Dunsmore, ..., F. Ginhoux.** *Timing and location dictate monocyte fate and their transition to tumor-associated macrophages.*  
Science Immunology, Juillet 2024.

## En savoir plus

**Le professeur Ginhoux figure parmi les 1 % des chercheurs les plus cités au monde selon le classement Clarivate**

### Côté recherche

Directeur de laboratoire à Gustave Roussy au sein de l'UMR 1015 Gustave Roussy/Inserm/ Université Paris-Saclay

### Prix

2023 • **Prix Lacassagne** Collège de France



## TUMEURS-SUR-PUCES : UNE BOUFFÉE D'OXYGÈNE POUR LES CANCERS DU POUMON

Dr Maria Carla PARRINI  
Institut Curie, Paris

### Point de départ

---

**L**e cancer du poumon effraie. Et pour cause ! Avec 46 000 nouveaux cas chaque année en France, ce cancer est l'un des plus fréquents et représente la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la deuxième chez la femme. Mais malgré ce constat sombre, il existe heureusement des raisons d'espérer. Un traitement par immunothérapie qui permet de stimuler la réponse immunitaire des patients contre la tumeur offre des rémissions plus longues que la chimiothérapie chez environ un quart de ces patients. Il est important de comprendre pourquoi tous les patients n'y répondent pas de manière similaire pour proposer des traitements efficaces à chacun. Une piste se situe dans le microcosme tumoral, là où des cellules de multiples natures cohabitent : cellules immunitaires, cellules des vaisseaux sanguins, cellules de soutien du tissu (les fibroblastes), différentes cellules cancéreuses... Toutes ces populations s'influencent les unes les autres et jouent un rôle lors de l'apparition et de la prolifération des cellules cancéreuses. Pour comprendre ces interactions et observer l'effet des thérapies, les scientifiques s'attachent à développer de nouveaux modèles expérimentaux simplifiés pour reconstituer la complexité tumorale sous un microscope.

### Avancées grâce à la Fondation ARC

---

**E**n 2021, l'équipe du Dr Parrini obtient une subvention à la Fondation ARC pour travailler au développement de dispositifs miniaturisés qui reconstituent ex vivo, c'est-à-dire en dehors du corps des patients, leur écosystème tumoral personnalisé. Ces tumeurs-sur-puces sont des mini-tumeurs obtenues à partir de quelques milliers de cellules des malades, qui récapitulent les caractéristiques du cancer du poumon et miment le microenvironnement tumoral du patient. L'équipe du Dr Parrini a fait le pari que ces micro-puces permettront de prédire quels patients tireront le plus grand bénéfice des immunothérapies.

Comment les chercheurs ont-ils procédé concrètement ? Des cellules tumorales, des cellules immunitaires

et des fibroblastes issus de tissus tumoral pulmonaire de 12 patients, sont mis en co-culture au sein de puces. Ces dernières contiennent une matrice de gel, dans laquelle les cellules peuvent s'organiser dans les trois dimensions de l'espace. Sont alors mimées ex vivo sur les micro-puces, les connexions et les coopérations qui régissent la biologie tumorale, en particulier la capacité des cellules immunitaires à tuer les cellules cancéreuses stimulée par l'immunothérapie. À noter que chacun des trois types de cellules a préalablement été modifié pour émettre un signal lumineux de couleur différente, permettant de les suivre par des techniques de vidéo-microscopie par fluorescence. Grâce à l'ajout de marqueurs de mort cellulaire dans la matrice, on peut suivre en direct « la guerre » entre les cellules immunitaires et tumorales. Un logiciel d'analyse d'images permet ensuite de quantifier l'action de différents traitements.

Grâce à cette technique de tumeurs-sur-puce, le Dr Parrini et ses collègues ont montré qu'il était possible de générer des mini-tumeurs personnalisées pour chaque patient, de mesurer avec précision l'activité de certaines cellules immunitaires comme les lymphocytes T, responsables de

la destruction des cellules tumorales, et d'évaluer ainsi ex vivo la potentielle efficacité d'un traitement par immunothérapie pour le patient. Ces tests pourraient permettre sous 3 à 4 jours après la chirurgie de déterminer si la tumeur du patient sera sensible au traitement. Même si les travaux restent à affiner notamment avec un essai clinique, ce délai est compatible avec la pratique clinique courante. On peut donc espérer dans un futur proche intégrer cet outil dans le circuit de prise en charge des patients : il permettrait de prédire rapidement (et avant le démarrage effectif d'un traitement) l'efficacité de l'immunothérapie au cas par cas et ainsi de guider l'oncologue dans sa prise de décision sur la thérapie la plus adaptée pour un patient.

## Le soutien de la Fondation ARC

**450 000 €**

reçus en 2021 dans le cadre d'un « Programme labellisé Fondation ARC »

**450 000 €**

remportés en 2018 dans le cadre d'un « Programme labellisé Fondation ARC »

**50 000 €**

reçus en 2015 dans le cadre d'un « Projet Fondation ARC »

**50 000 €**

remportés en 2012 dans le cadre d'un « Projet Fondation ARC »

## Les pistes pour demain

Ce nouveau modèle expérimental promet de nombreuses avancées dans l'évaluation précoce de pistes thérapeutiques au cas par cas et surtout dans l'émergence de stratégies fondées sur les équilibres qui s'établissent entre les cellules cancéreuses et leur environnement.

Outre ces avancées concrètes, les travaux menés montrent que les fibroblastes tumoraux joueraient un rôle important dans la résistance des cellules tumorales aux immunothérapies dans ce contexte des tumeurs-sur-puces. Enfin, ces travaux pionniers soutenus par la Fondation ARC vont s'élargir à l'échelle européenne, grâce à un financement de la Commission Européenne pour étudier sur puce le rôle du microbiote intratumoral dans la réponse aux traitements. De nouvelles pistes s'ouvrent : anticiper et comprendre les résistances aux traitements permettra de mieux adapter la thérapie proposée à l'avenir.

**I. Vieth, ..., MC Parrini.** *Assessing personalized responses to anti-PD-1 treatment using patient-derived lung tumor-on-chip.*

Cell reports medicine, Mai 2024.

## En savoir plus

### Partenariats

- 7 collaborations académiques internationales (Italie, Portugal, Japon)
- 3 partenariats industriels

### Côté recherche

- 54 publications scientifiques
- 2 brevets
- Anime un groupe au sein du Laboratoire « Stress et cancer », à l'Institut Curie
- Coordonnatrice du projet européen ARTURO (2024-2028 ; 5,25 M€)
- Encadrement de 9 thèses de doctorat



## QUAND LA VIE FAIT FRONT À LA MALADIE...

Dr Baptiste ABBAR  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

### Point de départ

---

**D**onner la vie... et sauver la sienne ! Il n'y a pas de moment favorable pour accueillir le diagnostic d'un cancer. Mais s'il y en a bien un dans la vie d'une femme où on s'y attend le moins, c'est pendant une grossesse ! Et lorsque la maladie vient mettre en péril la vie de celle qui la porte, les médecins mettent tout en œuvre pour que la mère reçoive le traitement optimal sans compromettre le pronostic du fœtus. Parmi les traitements plébiscités ces dernières années, on retrouve les immunothérapies qui modifient radicalement le pronostic de certains cancers. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), qui en font partie, occupent une place centrale car ils « lèvent » les blocages du système immunitaire et restaurent une réponse immunitaire efficace contre les cellules tumorales. Jusqu'à présent, peu d'études cliniques

ont analysé les effets de l'utilisation de ces molécules chez les femmes enceintes, mais quelques cas cliniques avaient tout de même montré des issues favorables. D'autres études à large échelle sont nécessaires pour préciser le risque d'exposition aux ICI pendant la période péri-natale.

### Avancées grâce à la Fondation ARC

---

**E**t c'est la démarche entreprise par le jeune médecin Baptiste Abbar qui vient de publier une étude dans laquelle sont analysés les effets des ICI sur la mère, le fœtus et le nouveau-né en comparaison à d'autres molécules anti-cancéreuses. Pour cela, une base de données de pharmacovigilance mise à disposition par l'Organisation mondiale de la Santé a été utilisée. Cette base recense les effets indésirables de plusieurs médicaments. Ainsi, 3 558 cas de patientes enceintes atteintes de différents cancers (mélanome, leucémie, cancer du sein...) et traitées par différentes molécules anti-cancéreuses, dont 91 par des ICI, ont été sélectionnées. Ont été considérés comme effets indésirables des cas de fausse couche, de malformation fœtale, de complication de la grossesse comme le diabète gestationnel, ou encore des

## Le soutien de la Fondation ARC

**40 008 €**

dans le cadre du « Prix de mobilité internationale » en 2024

**129 984 €**

dans le cadre d'une aide individuelle (thèse de sciences pour médecin) en 2022

complications chez le nouveau-né telles que des maladies neurologiques. L'équipe du Dr Abbar a pu mettre en évidence que ces différents événements sont observés chez 41,8 % des patientes traitées par ICI contre 57 % chez les patientes traitées par d'autres thérapies anti-cancéreuses. Cette tendance est confirmée par des analyses statistiques fines : le nombre d'événements observé dans le groupe des mères traitées par ICI n'est pas statistiquement différent de celui observé dans le groupe des mères traitées par les autres molécules. L'utilisation des ICI durant une grossesse semble donc être mieux tolérée que ce qui avait été suspecté jusque-là. Le Dr Abbar et l'équipe qui l'entoure rappellent tout de même que le choix de traiter des patientes enceintes par des ICI ou d'autres thérapies doit se faire au cas par cas.

## Les pistes pour demain

Ces données ouvrent la voie à des explorations à plus large échelle qui prendront en compte d'autres paramètres n'ayant pu être étudiés ici, comme le temps d'exposition aux médicaments par exemple. Une chose est sûre, cette découverte offre un espoir certain dans un domaine où les données sont rares avec, à la clé pour toutes ces femmes, une meilleure connaissance des effets des thérapies qui leur sont proposées et donc une meilleure décision personnelle quant à leur propre vie et à celle de leur enfant à naître.

**P. Gougis, ..., B. Abbar.** *Immune Checkpoint Inhibitor Use During Pregnancy and Outcomes in Pregnant Individuals and Newborns.* JAMA Network Open, Avril 2024.

## En savoir plus

### Côté clinique

- Médecin Oncologue Médical, au sein du service d'Oncologie Médicale, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP-Sorbonne Université, Paris
- Investigateur principal de 4 essais cliniques : DEEP LUNG IV ; CHECK MATE 7DX ; 9785-CL-0123 ; ALBAN
- Co-investigateur de 5 essais cliniques : IDEATION ; ONCOVIHAC ; DZB-CS-201 ; Nanorad 2 ; THOR-2

### Côté recherche

- 6 publications en premier auteur et 3 publications en dernier auteur
- Vient de terminer sa Thèse de doctorat de science au sein du Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses de Paris (CIMI-Paris)
- A débuté depuis novembre 2024, un post-doctorat au sein de l'Institut de Duve à Bruxelles, Belgique

### Prix

2024 • **Prix Claude Jacquillat du jeune chercheur en Oncologie** Congrès IFODS 2024

2023 • **Lauréat Fonds MSDAVENIR**

## Conception et réalisation

Fondation ARC

## Crédits photos

- Fabrice Dall'Anese/Fondation ARC

> page 3

- retouchée d'après ©By Irenearrt - Own work, CC BY-SA 4.0

> page 4

- Droits réservés

> pages 6, 8, 10, 12, 14, 18, 20, 22, 24, 26

- Aline Marnef

> page 16

## Impression

Imprimeries Vincent



Avec Ecofolio  
tous les papiers  
se recyclent.



