

CANCERS PÉDIATRIQUES L'ESPOIR

Les cancers pédiatriques sont la deuxième cause de mortalité chez les moins de 15 ans, après les accidents. En parallèle, la lutte contre les séquelles et les souffrances des enfants victimes de cancer s'organise. Une molécule identifiée par le centre scientifique de Monaco va bénéficier d'un essai clinique à Marseille. Une première qui cristallise beaucoup d'espérance.

PAR RAPHAËL BRUN

Denis Maccario a le sourire. Il faut dire que le fondateur et président de la fondation Flavien, une association qui lutte contre les cancers pédiatriques ⁽¹⁾, a de quoi être satisfait. Comme chaque année depuis 2015, le 7 décembre 2020 sa fondation a remis un chèque de 100 000 euros au centre scientifique de Monaco. Au total, entre 2015 et 2020, 643 500 euros ont ainsi été reversés à la recherche par la fondation Flavien. Mais l'argent n'est évidemment rien sans résultats concrets. Et cette fois, ça avance. En effet, un premier essai clinique devrait être lancé cette année par le professeur Nicolas André de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM). « C'est le premier essai clinique issu de la principauté », lance Denis Maccario (lire son interview dans notre dossier). Car, si la suite va donc se dérouler dans les Bouches-du-Rhône, les recherches ont été menées par l'équipe de chercheurs, coordonnée par le cancérologue Gilles Pagès à Monaco et à Nice (lire son interview dans notre dossier). Depuis une vingtaine d'années, Gilles Pagès a focalisé une partie de son travail sur les molécules dites « anti-angiogéniques » : « Les molécules anti-angiogéniques sont des médicaments anticancéreux qui visent à empêcher la vascularisation des tumeurs, de manière à les étouffer. Car, lorsqu'elle se forme, une tumeur attire de nouveaux vaisseaux sanguins, afin qu'ils lui apportent de l'oxygène et des nutriments », explique Vincent Picco,

« ON NE PARLE JAMAIS D'ÉRADICATION D'UN CANCER. ON PARLE TOUJOURS DE RÉMISSION »

SONIA MARTIAL, CHERCHEUSE AU CNRS, SPÉCIALISTE EN ONCOLOGIE ET MEMBRE DE L'INSTITUT CANCER ET VIEILLISSEMENT DE NICE (IRCAN)

« QUAND ON IRRADIE LE CERVELET D'UN ENFANT AVEC UNE CHIMIOTHÉRAPIE, ALORS QUE SON CERVEAU EST EN COURS DE DÉVELOPPEMENT, COMME LE RESTE DE SON ORGANISME D'AILLEURS, ON INDUIT DES EFFETS SECONDAIRES AU NIVEAU COGNITIF, POSTURAL ET MOTEUR »

VINCENT PICCO. DOCTEUR AU DÉPARTEMENT DE RECHERCHE EN BIOLOGIE MÉDICALE DU CENTRE SCIENTIFIQUE DE MONACO

docteur en biologie et chargé de recherche au département de recherche en biologie médicale du centre scientifique de Monaco (lire son interview dans notre dossier). « Nous avons voulu appliquer ce type de traitement aux cancers pédiatriques du cerveau. Chez l'enfant, la tumeur cancéreuse du cerveau la plus fréquente est le médulloblastome. Il y a eu un nombre très limité d'essais cliniques dans ce domaine. Et pourtant, on a des résultats prometteurs », ajoute ce chercheur.

« EXTRÊMEMENT LOURD »

Pour Denis Maccario, dont le fils, Flavien, est décédé en mars 2014 d'une tumeur cérébrale métastasée, l'espoir est réel. « J'aimerais que l'on fasse désormais aussi vite pour que soit lancé un essai clinique autour de cette molécule, l'Axitinib, que ce que l'on fait vite pour le Covid-19. Cette molécule laisse entrevoir de bons résultats pour réduire les souffrances et les séquelles des enfants touchés par des cancers du cerveau », glisse le président de cette fondation, qui sensibilise également au don de moelle osseuse, de sang, de plaquettes et de plasma. Car, même si la mortalité a reculé, il reste encore beaucoup de zones d'ombres. « Le pronostic des tumeurs embryonnaires du système nerveux central (médulloblastomes et tumeur neuroectodermique primitive sustentorielles) est mitigé, avec 54 % de survie à 5 ans. Le pronostic des tumeurs pédiatriques du système nerveux central est, par ailleurs, nettement plus sombre avant l'âge d'un an (62 % de survie à 5 ans contre 81 % pour les 10-14 ans) », détaille l'institut national du cancer dans sa publication Les cancers en France en 2018 — L'essentiel des faits et chiffres, édition 2019⁽¹⁾. Et puis, les séquelles suite à la combinaison de la radiothérapie et de la chimiothérapie, peuvent être multiples. « La guérison obtenue l'est parfois au prix de lourdes séquelles. Celles faisant suite au traitement d'une tumeur du système nerveux central sont parmi les plus sévères : il existe des cas de surdité, de troubles de la croissance. Les pertes de chance d'une fécondité future ne peuvent être négligées », expliquait d'ailleurs le généticien et président de la Ligue contre le cancer, Axel Kahn, dans une tribune publiée par Le Monde, le 15 février 2020. « Les séquelles pour les médulloblastomes émergent dans le cervelet, qui est une partie du cerveau qui gère notamment le mouvement, la posture, l'équilibre, et qui a aussi des fonctions cognitives. C'est aussi

la partie du cerveau qui est la plus riche en neurones. Or, quand on irradie le cervelet d'un enfant avec une chimiothérapie, alors que son cerveau est en cours de développement, comme le reste de son organisme d'ailleurs, on induit des effets secondaires au niveau cognitif, postural et moteur. D'autres effets secondaires peuvent aussi survenir, comme la surdité, des difficultés d'élocution... Bref, c'est extrêmement lourd », complète Vincent Picco. Du coup, désormais, au-delà de la survie à 5 ans, la diminution des effets secondaires est devenue au fil du temps un véritable enjeu. C'est aussi devenu un axe de recherche qui est sur le point d'aboutir à un essai clinique venu de Monaco. « Notre étude porte sur la chimiothérapie. On a essayé de prendre en compte la toxicité du composé, dont on a évalué l'efficacité. Ensuite, on a cherché un composé moins toxique que les chimiothérapies actuelles. Et, effectivement, la molécule Axitinib est beaucoup moins toxique vis-à-vis des tissus sains que les chimiothérapies utilisées actuellement », explique Vincent Picco.

« RÉMISSION »

Chaque année entre 2 500 à 3 000 enfants et adolescents ont un cancer, soit environ 1 enfant sur 440, et 500 décèdent. « Dans les années 1970, le pronostic de ces cancers était effroyable : 80 % des enfants malades mouraient dans l'année ou les deux ans suivant le diagnostic. Aujourd'hui, c'est la guérison à cinq ans qui dépasse légèrement cette proportion de 80 %, il s'agit le plus souvent d'une guérison vraie avec éradication du cancer traité », ajoute Axel Kahn, dans sa tribune au Monde. Mais cet expert modère très rapidement cet optimisme, en rappelant que l'on est encore aujourd'hui incapable de guérir certaines « tumeurs et formes de leucémies et de sarcomes ». Et en plus des parfois graves séquelles dont sont victimes les enfants, il y a aussi les effets secondaires de la radiothérapie et de la chimiothérapie : « Elles peuvent induire des mutations de gènes qui seront à l'origine de deuxièmes, voire de troisièmes cancers qui surviendront au fil des années d'une vie qui, chez l'enfant, est espérée encore longue. En d'autres termes, ces petits malades guéris n'en ont trop souvent pas encore fini avec la maladie », ajoute le président de la Ligue contre le cancer dans cette même tribune. « On ne parle jamais d'éradication d'un cancer. On parle toujours de rémission, confirme la chercheuse au CNRS et spé-



© Photo Fondation Flavien

cialiste en oncologie et membre de l'Institut cancer et vieillissement de Nice (IRCAN), Sonia Martial (lire son interview dans notre dossier). Car il peut y avoir notamment des cellules souches dormantes qu'on ne voit pas et que la moindre petite chose peut réveiller, provoquant le retour du cancer, sous une forme ou sous une autre. Mais ce pourcentage de 80 % me semble très optimiste. Car, selon les cancers, il y a de grandes disparités. Je ne me risquerais donc pas à donner un chiffre global pour les cancers. Je donnerais plutôt un chiffre cancer par cancer. » Cette chercheuse travaille aussi sur une découverte autour des réseaux lymphatiques dans le cerveau qui pourrait permettre de lutter contre le médulloblastome. Un essai clinique est espéré en 2022. Autant de points de vue et de témoignages qui confirment que la mobilisation autour de la recherche sur les cancers pédiatriques ne doit pas faiblir. « Comme la recherche sur les cancers pédiatriques n'est pas rentable, il n'y a que les laboratoires académiques, les gouvernements et les financeurs non institutionnels, qui vont permettre d'avancer », souligne Vincent Picco. En France, la Ligue contre le cancer injecte 10 % du total de son budget de recherche, soit 3,8 millions d'euros, dans cette cause. À sa hauteur, la fondation Flavien fait aussi beaucoup, malgré les difficultés. « Aujourd'hui,

EN FRANCE, LA LIGUE CONTRE LE CANCER INJECTE 10 % DU TOTAL DE SON BUDGET DE RECHERCHE, SOIT 3,8 MILLIONS D'EUROS, DANS CETTE CAUSE. À SA HAUTEUR, LA FONDATION FLAVIEN FAIT AUSSI BEAUCOUP

notre fondation est écoutée, mais ça n'aura pas été une mince affaire. C'est un parcours du combattant au quotidien », raconte Denis Maccario. Mais pas question de désarmer. La guerre n'est pas finie.

brun.monacohebdo@groupecaroli.mc

@RaphBrun

1) Les dons peuvent être réalisés directement sur le site Internet de la fondation : fondationflavien.com.

2) Ce rapport est consultable sur le site Internet de l'institut national du cancer : www.e-cancer.fr, rubrique « expertises et publications », puis « catalogue des publications ».

Comme chaque année depuis 2015, la fondation Flavien, qui lutte contre les cancers pédiatriques, a remis un chèque de 100 000 euros au centre scientifique de Monaco. Le président-fondateur de cette fondation, Denis Maccario, évoque le premier essai clinique élaboré en principauté, et explique à *Monaco Hebdo* comment il poursuit son combat. Tout en se projetant sur 2021, et même 2022.

PROPOS RECUEILLIS PAR RAPHAËL BRUN

« C'EST LE PREMIER ESSAI CLINIQUE ISSU DE LA PRINCIPAUTÉ »

ENTRE 2015 ET 2020, LA FONDATION FLAVIEN A REVERSÉ 643 500 EUROS À LA RECHERCHE : AVEC LA CRISE SANITAIRE LIÉE AU COVID-19, C'EST DEVENU PLUS DIFFICILE POUR RÉCOLTER DES FONDS ?

C'est difficile. Mais, heureusement, le travail qui a été réalisé avec tout le monde depuis le début paie dans des moments pareils. Car, lorsque le donateur particulier ne peut plus donner, les acteurs institutionnels qui ont toujours été là, continuent d'être là. En 2020, c'est grâce à des mécènes et à de gros bienfaiteurs que nous avons pu boucler notre budget pour 2022. L'année 2021 est donc elle aussi bouclée.

« EN 2021, NOUS BÉNÉFICIERONS DE CETTE EXPÉRIENCE D'UNE ANNÉE PENDANT LAQUELLE LE MOT « SANTÉ » A ÉTÉ SANS DOUTE L'UN DES MOTS LES PLUS UTILISÉS DANS TOUTES LES LANGUES »

VOUS TRAVAILLEZ TOUJOURS EN ANTICIPATION ?

Nous travaillons toujours avec un temps d'avance, car si on était dans l'instant, nous n'aurions pas pu boucler

notre budget. Notre gestion en bon père de famille nous a sauvés. Dans le monde associatif, cette année, tout le monde n'a pas pu reverser 100 000 euros, comme nous avons pu le faire auprès du centre scientifique de Monaco le 7 décembre 2020.

DONC, EN DÉCEMBRE 2021, VOUS ÊTES CERTAINS D'ÊTRE EN MESURE DE FAIRE À NOUVEAU UN DON DE 100 000 EUROS AU CENTRE SCIENTIFIQUE DE MONACO ?

En décembre 2021 et en décembre 2022, nous pourrions verser 100 000 euros au centre scientifique de Monaco. Entre-temps, nous devons aussi financer le quotidien. Actuellement, nous sommes dans l'attente, car nous devons payer une pierre tombale. Ce genre de coup dur vient s'ajouter à nos dépenses.

À CAUSE DU COVID-19, LES GENS SONT MOINS GÉNÉREUX ?

Les gens ne se sont pas déplacés sur les événements, du coup, ils n'ont pas participé. En 2020, l'annulation de notre apéritif-concert en début d'été, et de notre Trott'n'Roll en septembre, nous a pénalisés. Heureusement que nous avons pu nous appuyer sur la fibre philanthropique des acteurs institutionnels.

EN 2021, LA PANDÉMIE DE COVID-19 SE POURSUIT : L'EFFET DE SURPRISE N'EST PLUS LÀ PAR RAPPORT À CETTE ÉPIDÉMIE, DONC COMMENT ALLEZ-VOUS TRAVAILLER DANS UN CONTEXTE DÉSORMAIS CONNU ?



« J'ESPÈRE QU'AVEC LE CHIFFRE D'AFFAIRES QUI EST RÉALISÉ ACTUELLEMENT PAR LE MONDE DE LA PHARMACIE AVEC LE COVID-19, UN ESSAI CLINIQUE DE CETTE TAILLE-LÀ POURRA APPORTER UNE MEILLEURE IMAGE, AUTRE QUE L'IMAGE MERCANTILE QUE NOUS AVONS DES LABORATOIRES »

Nous avons toujours cherché à sensibiliser l'opinion publique autour de l'urgence qu'il y a d'agir pour lutter contre les cancers des enfants. En 2020, avec la pandémie de Covid-19, on n'aura parlé que de santé. Du coup, en 2021, nous bénéficierons de cette expérience d'une année pendant laquelle le mot « santé » a été sans doute l'un des mots les plus utilisés dans toutes les langues.

CRÉÉ EN 2019, LE COLLECTIF « STOP AUX CANCERS DES ENFANTS » A INTERPELLÉ EN SEPTEMBRE 2020 EMMANUEL MACRON, ALORS QUE 22 ENFANTS ONT ÉTÉ ATTEINTS PAR UN CANCER À SAINTE-PAZANNE (LOIRE-ATLANTIQUE) ET DANS SES ENVIRONS DEPUIS 2015, FAISANT CINQ MORTS: QU'EN PENSEZ-VOUS ?

Début décembre 2020, un rapport a été remis au prince Albert II par différents scientifiques sur l'état général des océans et leur pollution. En France, une commission d'enquête parlementaire a fait 22 propositions le 16 décembre 2020 à propos de l'évaluation des politiques publiques de santé environnementale. La présidente de cette commission, c'est la députée Sandrine Josso (Modem). L'objectif est de mesurer l'impact sur la santé de facteurs environnementaux d'origine humaine, comme les pesticides et les perturbateurs endocriniens. On se heurte à des blocus de certains lobbies.

SUITE À LA REMISE DE CE NOUVEAU CHÈQUE DE 100 000 EUROS AU CENTRE SCIENTIFIQUE DE MONACO DÉBUT DÉCEMBRE 2020, QU'ATTENDEZ-VOUS ?

J'aimerais que l'on fasse désormais aussi vite pour que soit lancé un essai clinique autour de cette molécule, l'Axitinib (lire les autres interviews de ce dossier, par ailleurs), que ce que l'on fait vite pour le Covid-19. Cette molécule laisse entrevoir de bons résultats pour réduire les souffrances et les séquelles des enfants touchés par des cancers du cerveau. C'est le premier essai clinique issu de la principauté. Je ne dis pas qu'il faut brûler les étapes, bien au contraire. L'essai clinique doit respecter un certain calendrier.

LES PRINCIPAUX AVANTAGES DE CETTE MOLÉCULE, L'AXITINIB ?

L'Axitinib offre une toxicité moindre. Cette molécule permet de mieux guérir et de plus soigner. L'Axitinib parvient à aller au cœur du cerveau, en passant la barrière hémato-encéphalique, et elle cible uniquement les cellules cancéreuses, sans détruire les cellules saines. Cet essai sera réalisé par le professeur Nicolas An-

dré de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM). Mais il n'est pas sûr que les enfants qui participeront à cet essai seront tous centralisés à Marseille. Pour leur éviter des trajets fatigants, il sera sans doute possible de faire le suivi de la méthodologie et du protocole qui aura été défini là où se trouvera chaque enfant.

L'AXITINIB EST UNE MOLÉCULE QUI APPARTIENT À PFIZER: QU'ATTENDEZ-VOUS DE LA PART DE CE GÉANT DU SECTEUR PHARMACEUTIQUE ?

Pfizer va nous aider en nous fournissant l'Axitinib. Les "big pharma" ont la capacité de prendre en charge un essai clinique de ce niveau-là. Même si c'est toujours une question d'argent, là on parle d'enfants. Donc j'espère qu'avec le chiffre d'affaires qui est réalisé actuellement par le monde de la pharmacie avec le Covid-19, un essai clinique de cette taille-là pourra apporter une meilleure image, autre que l'image mercantile que nous avons des laboratoires.

QUELLES SONT VOS RELATIONS AVEC LES GRANDS LABORATOIRES ?

Depuis quelque temps, des laboratoires nous soutiennent. Et heureusement qu'ils sont là. Ils m'ont écouté, ils ont vu notre capacité à réagir. Depuis quelques années, des laboratoires nous suivent, comme Bristol-Myers Squibb (BMS), par exemple. La famille "big pharma" est venue nous écouter lors de la biennale de cancérologie qui se déroule à Monaco. D'ailleurs, je travaille déjà sur le contenu de la biennale de cancérologie de 2022. Nous avons besoin des "big pharma", car ce sont eux qui vont nous aider à développer les techniques de recherche fondamentale face à la recherche clinique. Aujourd'hui, notre fondation est écoutée, mais ça n'aura pas été une mince affaire. C'est un parcours du combattant au quotidien.

QUELS SERONT LES TEMPS FORTS DE 2021 POUR VOTRE FONDATION ?

Il faut déjà espérer que la normalité va reprendre sa place, et que l'on nous redonne le droit de faire de l'événementiel en principauté, afin de continuer à sensibiliser le grand public aux cancers pédiatriques. Il faudra, bien sûr, ajouter des gestes barrières. Ensuite, en avant la recherche, fondamentale ou clinique, mais surtout, en avant la recherche!

brun.monacohebdo@groupecaroli.mc

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