

LE PROJET DE RECHERCHE DU CSM

Depuis l'envol de Flavien le 7 mars 2014, Denis Maccario souhaitait la création d'un laboratoire spécifiquement dédié à la recherche sur les cancers pédiatriques et les maladies rares en Principauté.

Le projet a pu voir le jour après sa rencontre avec M. Denis Allemand, ami de la famille et Directeur du Centre Scientifique de Monaco (CSM).

Une convention de partenariat soutenue par le Gouvernement Princier a été signée entre la Fondation Flavien et le CSM pour la mise en place d'un programme de recherche dirigé par le Docteur Gilles Pagès, Chargé de Mission au CSM, responsable de l'équipe « Angiogenèse tumorale » et Directeur de recherche à l'INSERM.

La première année, ce projet de recherche a été soutenu par le Gouvernement Princier et la Fondation Flavien à hauteur de 50.000 euros chacun. Il s'étalera sur une période de 3 années pour un financement de 100.000 euros par an.

L'orientation prônée par la Fondation et le CSM est un traitement spécifique des cancers et des maladies rares des enfants. A la tête de ce défi ambitieux, la Principauté de Monaco peut devenir le fer de lance d'une recherche ciblée sur les cancers pédiatriques.

L'engagement des bénévoles de la Fondation Flavien pour porter ce projet de recherche dont l'objectif est d'augmenter les chances de survie des enfants continuera de se manifester par l'organisation d'événements pour récolter des fonds, ainsi que par le soutien apporté aux malades et aux familles.

RÉSUMÉ DU PROJET

Le cancer est la 2ème cause de mortalité de l'enfant après les accidents. Si de nouvelles thérapies ont fait leur apparition dans le traitement des cancers de l'adulte, ces dernières restent inaccessibles aux enfants faute de tests thérapeutiques.

Toutefois, des études préliminaires ont mis en évidence des points communs entre les tumeurs de l'adulte et celles de l'enfant, ce qui pourrait suggérer des thérapies plus efficaces et mieux tolérées pour les jeunes malades (profil angiogénique exacerbé dans les tumeurs cérébrales, expression de PDL1 dans les ostéosarcomes).

L'objectif de cette étude est de tester de nouvelles thérapies sur les tumeurs du système nerveux central de l'enfant. Elle commencera sur les lignées cellulaires tumorales puis sera validée sur les tissus biopsiés ou opérés *in vitro*. Les trois types de thérapies investiguées seront : I) les anti-angiogéniques et anti-lymphangiogéniques ; II) les inhibiteurs des cytokines pro- angiogéniques/pro-inflammatoires ELR+CXCL et leurs récepteurs CXCR1,2 ; III) l'immunothérapie (anti-PD1, anti- PDL1 et anti-CTLA4) ; IV) et la proton-thérapie.

L'intérêt de l'ajout d'un traitement concomitant ou séquentiel sera évalué afin de limiter les toxicités et prévenir les récives.

Ces résultats *in vitro* permettront d'abord d'apporter des éléments rationnels nécessaires au développement d'essais cliniques intégrant ces thérapies dans les tumeurs pédiatriques, et ensuite ils permettront l'accès de ces traitements aux enfants.

CONTEXTE SCIENTIFIQUE

Les cancers de l'enfant représentent environ 2000 nouveaux cas par an en France, soit 1% de l'ensemble des cancers. Avec 400 décès chaque année, c'est la seconde cause de mortalité chez l'enfant après les accidents.

La cancérologie pédiatrique présente des spécificités tant sur le plan histologique que sur l'évolutivité tumorale : les carcinomes, par exemple, sont majoritaires chez l'adulte et sont quasi inexistant chez l'enfant.

Les cancers pédiatriques – qui surviennent généralement avant l'âge de 5 ans – ont un taux de survie globale à 5 ans de 75%. Leurs fréquences et types varient avec l'âge : les leucémies représentent 30 % de l'ensemble des affections malignes, puis viennent les tumeurs du système nerveux central (20 %), les lymphomes et la maladie de Hodgkin, les neuroblastomes, les néphroblastomes et les tumeurs osseuses. Les rétinoblastomes et neuroblastomes sont plus rares.

Dans le cadre du traitement initial, la plupart des jeunes patients recevront une chimiothérapie intensive. Il s'agit essentiellement de chimiothérapies communes et anciennes comme les anthracyclines. Environ 30% des malades recevront une radiothérapie – par fréquence : les tumeurs cérébrales, les neuroblastomes, les sarcomes d'Ewing, les maladies de Hodgkin, les sarcomes des parties molles, les rhabdomyosarcomes, les néphroblastomes.

Malgré ces traitements agressifs, nombreux sont les enfants qui présenteront des toxicités chroniques impactant leur qualité de vie – avec un risque de second cancer accru (1-3) – mais surtout, 25% des enfants ne survivront pas.

Aujourd'hui, nombre de nouvelles thérapies ont été développées chez l'adulte. Elles améliorent le pronostic du cancer avec une réduction des toxicités, notamment avec l'apparition des thérapies ciblées (4) comme les anti-angiogéniques dans le cancer du rein (5) et plus récemment avec l'immunothérapie (6).

Les effets de certaines de ces thérapies ont été testés sur quelques enfants malades mais en nombre insuffisant pour en tirer des enseignements tangibles (7-9). Ces résultats encourageants nécessitent d'être investigués sur un échantillon plus conséquent eu égard à l'importance de la vascularisation des cancers pédiatriques et à la disponibilité de multiples thérapies anti-angiogéniques.

Aucune étude n'a testé l'efficacité potentielle de l'immunothérapie. L'hadronthérapie – radiothérapie avec des ions lourds – dont les protons (10) sont déjà utilisés chez l'enfant est également très prometteuse.

Les ions permettent un dépôt très précis de la dose de radiothérapie: ils épargnent ainsi les organes sains de proximité, ils limitent également les toxicités tardives – dont les cancers radio-induits – et ils permettent enfin d'augmenter la dose pour une meilleure efficacité.

Leurs effets biologiques sont encore insuffisamment connus, en particulier le secrétome cellulaire induit par l'irradiation: il pourrait avoir des effets protecteurs ou délétères (11,12), bien qu'il semblerait que les effets néfastes puissent être diminués par l'ajout de thérapies ciblées.

OBJECTIFS

Le but de cette étude est de tester la tolérance in vitro de nouvelles approches puis d'en évaluer l'efficacité potentielle afin de permettre un meilleur accès de ces thérapies aux patients pédiatriques :

- Thérapies ciblées : anti-angiogéniques ; anti-lymphangiogéniques
- Ciblage des cytokines ELR+CXCL (notamment CXCL8/interleukine 8) et leurs récepteurs CXCR1, 2
- Immunothérapie : anti-PD1, anti-PDL1, anti CTLA4
- Proton-thérapie

Cette étude combinera des tests sur lignées cellulaires et cultures primaires dérivés de patients – en collaboration avec le Dr Célio Pouponnot de l'Institut Curie – ainsi que des tests sur coupes de biopsies.