À l'occasion de la 14ème édition de la Biennale monégasque de cancérologie, qui s'est déroulée la semaine dernière au Forum Grimaldi, *Monaco Hebdo* a rencontré le docteur Gilles Pagès pour évoquer les progrès de la recherche. Quelles sont les recherches en cours ? Quelles sont les pistes les plus prometteuses ? Interview.

PROPOS RECUEILLIS PAR NICOLAS GÉHIN

CANCER : « ON A ATTEINT UN PLAFOND DE VERRE AVEC LES IMMUNOTHÉRAPIES »

QUELLES ÉTAIENT LES NOUVEAUTÉS DE CETTE 14ÈME BIENNALE MONÉGASQUE DE CANCÉROLOGIE ?
C'est la première fois qu'une session entière est dédiée aux tumeurs pédiatriques à la Biennale de cancérologie de Monaco. On a beaucoup travaillé pour organiser cette session, en collaboration avec la fondation Flavien et avec tous les acteurs français de la cancérologie pédiatrique.

POURQUOI A-T-IL FALLU ATTENDRE LA 14ÈME ÉDITION POUR AVOIR CETTE SESSION ?
Je ne sais pas exactement quelles en sont les raisons profondes, mais nous en avons identifiées quelques-unes. Jusqu'à il n'y a pas très longtemps, les tumeurs des enfants, on ne savait pas beaucoup que ça existait. Le grand public ne savait pas, et une certaine partie de la population ne sait toujours pas, que des enfants peuvent avoir des cancers. C'est un fait. Ça, c'est une des raisons. La deuxième raison, c'est qu'on considérait, à l'époque, un enfant malade comme un petit adulte qui était malade. Et on s'est rendu compte, a posteriori, que c'était une erreur de jugement majeure.

POURQUOI ÉTAIT-CE UNE ERREUR ?
Parce qu'on s'est aperçu très rapidement que des traitements qui étaient donnés chez des adultes ne marchaient pas forcément chez des enfants. Et vice versa,

« LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES ENFANTS ÉTAIT UN DOMAINE NÉGLIGÉ DE PAR LE FAIT QUE FAIRE DES ESSAIS CLINIQUES SUR DES ENFANTS POUR DÉCOUVRIR DE NOUVELLES MOLÉCULES ÉTAIT TRÈS DÉLICAT. ET CELA NÉCESSITAIT DES COÛTS COLOSSAUX »

d'ailleurs. Des traitements qui marchent chez des enfants, ne marchent pas forcément chez des adultes. Au cours de ces pratiquement 30 ans, on a pu décrypter les mécanismes moléculaires qui nous ont permis de comprendre que les tumeurs des enfants avaient leurs particularités qui faisaient qu'on devait adapter les traitements aux enfants.

Y A-T-IL D'AUTRES RAISONS À CETTE ATTENTE ?
J'aurais tendance à dire que c'est aussi lié au fait que la prise en charge thérapeutique des enfants était un domaine négligé de par le fait que faire des essais cliniques sur des enfants pour découvrir de nouvelles molécules était très délicat. Et cela nécessitait des coûts colossaux. Si bien que toutes les "big pharma" qui développent les médicaments d'hier et de demain, étaient très frileuses pour engager ce type d'études, parce que les coûts en termes d'assurances étaient colossaux. C'était vraiment un frein financier.

« ON CONSIDÉRAIT À L'ÉPOQUE UN ENFANT MALADE COMME UN PETIT ADULTE QUI ÉTAIT MALADE. ON S'EST RENDU COMPTE A POSTERIORI QUE C'ÉTAIT UNE ERREUR DE JUGEMENT MAJEURE »

IL Y A DONC EU UNE PRISE DE CONSCIENCE ?
Maintenant, depuis cinq ans, il y a une vraie prise de conscience que les enfants doivent être traités et considérés comme des malades à part entière pour générer de nouvelles molécules beaucoup plus performantes et efficientes. Et surtout éviter les effets secondaires des traitements, souvent très lourds chez l'enfant. On a notamment abordé les tumeurs pédiatriques du cerveau qui nécessitent des traitements très lourds : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie… Les séquelles qui en découlent sont souvent très lourdes.

COMMENT S'ORGANISE LA LUTTE CONTRE LES CANCERS PÉDIATRIQUES ?
Avec les directeurs du Cancéropôle Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA), nous sommes en train de faire une vraie "task force" [groupe de travail – N.D.L.R.] pour lutter contre les tumeurs pédiatriques. Un vrai élan est donné par la région Sud sur les tumeurs pédiatriques. Et il faut que Monaco soit un vrai partenaire de cette task force régionale pour lutter contre ces types de cancers.

OÙ EN EST LA RECHERCHE SUR LES CANCERS PÉDIATRIQUES ?
On a essayé jusqu'à présent d'adapter les thérapies adultes chez l'enfant qui ne marchaient pas forcément. Et maintenant, il y a vraiment des recherches excessivement spécifiques qui se font. Et la France est un des leaders dans le domaine avec des concurrences internationales très fortes. L'idée a été d'étudier, sur un ensemble de tumeurs de patients, les profils génétiques et protéiques, voire des outils du métabolisme cellulaire pour identifier des voies de signalisation que l'on peut cibler avec des médicaments de demain. C'est une approche générale pour déterminer quel est le mécanisme, quel est le gène ou quelle est la modification qui induit le cancer en question, et quelle est la modification qui rend un cancer plus agressif qu'un autre.

ET À MONACO ?
Au centre scientifique de Monaco, on a choisi d'avoir une approche un peu différente. Notre approche a été de partir de nos connaissances sur les tumeurs adultes. Cette connaissance partait sur l'étude des vaisseaux sanguins qui irriguent les tumeurs. Ce concept s'appelle l'angiogenèse.

QU'EST-CE QUE L'ANGIOGENÈSE ?
L'angiogenèse désigne la capacité de faire de nouveaux vaisseaux sanguins dans les tumeurs. Et le paradigme de ce mécanisme, qui arrive dans beaucoup de tumeurs très agressives d'ailleurs, c'est de dire il va y avoir des vaisseaux sanguins, et donc il va y avoir de l'oxygène dans les tumeurs, il va y avoir des nutriments pour les cellules tumorales, et cela va amplifier le développement tumoral, et aussi le développement métastatique, qui est la bête noire de tous les cancers. Et on s'est dit également : est-ce qu'il y a parmi la panoplie de médicaments qui détruisent les vaisseaux sanguins utilisés chez l'adulte, des médicaments que l'on pourrait utiliser ? Donc est-ce qu'on peut « détourner » et identifier des médicaments de l'adulte pertinents, et pas généraux comme on le faisait jusqu'à présent, qui sont efficaces, et surtout qui ne déclenchent pas d'effets secondaires ? Et on a identifié des choses excessivement intéressantes.

VOUS MENEZ D'AUTRES RECHERCHES DANS LE DOMAINE ?
Oui. On mène des recherches sur certains vaisseaux, les vaisseaux lymphatiques, qui amènent aux tumeurs, et les cellules immunitaires qui permettent d'avoir une activité anti-tumorale par le système immunitaire [défenses de l'organisme – N.D.L.R.]. L'idée, c'est de réactiver le système immunitaire dans les tumeurs pour être plus efficace et ravoir une activité anti-tumorale. C'est une stratégie qui est maintenant appliquée de manière générale et que l'on aimerait avoir au sein des tumeurs pédiatriques. On n'a pas encore tous les outils, mais on est sur la crête de la vague pour avoir ce type de choses. En résumé, on essaie d'avoir une action médicament dédiée aux tumeurs pédiatriques. Il faut en développer des nouveaux, essayer de dériver des médicaments qui existent… Et aussi, grosse avancée, on espère, au niveau des immunothérapies et des combinaisons avec des médicaments existants. La révolution de l'année 2019-2020, c'est d'augmenter la guérison par combinaisons de molécules qui ciblent plusieurs mécanismes très spécifiques.

QU'EST-CE QUE L'IMMUNOTHÉRAPIE ?
L'immunothérapie est basée sur le principe que tout le monde a des micro-tumeurs qui sont circulantes, mais qui sont gardées sous contrôle. Et un des contrôles pour éviter que ces tumeurs que tout le monde a dans son corps se développent, c'est le système immunitaire. Une des preuves de ce phénomène : des patients qui ont reçu une greffe sous immunosuppresseurs [médicaments notamment utilisés pour prévenir le rejet d'une greffe – N.D.L.R.] ont développé des cancers venant de la greffe. Il y a donc un vrai contrôle par le système immunitaire du développement des tumeurs.

POURQUOI ET COMMENT LES TUMEURS SE DÉVELOPPENT-ELLES ?
Les tumeurs tumorales développent des mécanismes qui les masquent, comme s'il y avait une enveloppe qui

les masque du système immunitaire. Et donc les cellules échappent au système immunitaire. Elles peuvent se développer, grossir, envahir, faire toutes les choses possibles…

ET COMMENT AGIT L'IMMUNOTHÉRAPIE SUR LES TUMEURS ?

Les médicaments développés enlèvent le masque. Quelques masques ont été identifiés, alors qu'il en existe probablement des dizaines. Ces médicaments suppriment trois masques que l'on a identifiés sur potentiellement 10, 15, ou 20 masques qui existent. D'où, peut-être, un plafond de verre.

L'IMMUNOTHÉRAPIE REPRÉSENTE-T-ELLE AUSSI UN ESPOIR POUR D'AUTRES CANCERS ?

C'est un vrai espoir pour beaucoup de cancers. Malheureusement, on a atteint un plafond de verre avec ces immunothérapies. En ce sens qu'un faible pourcentage de patients en bénéficie. Notre rôle en tant que chercheurs est d'identifier pourquoi ça s'arrête à un plafond d'environ 20 % des patients qui bénéficient du traitement. Est-ce qu'on peut ré-élever ce plafond de verre ? On est passé, de par les combinaisons de molécules, de 20 à 30 % à environ 40-50 %, mais il reste encore 50 % qui échappent. Notre rôle est de cibler les mécanismes de résistance intrinsèque pour passer au-dessus de ce plafond de verre.

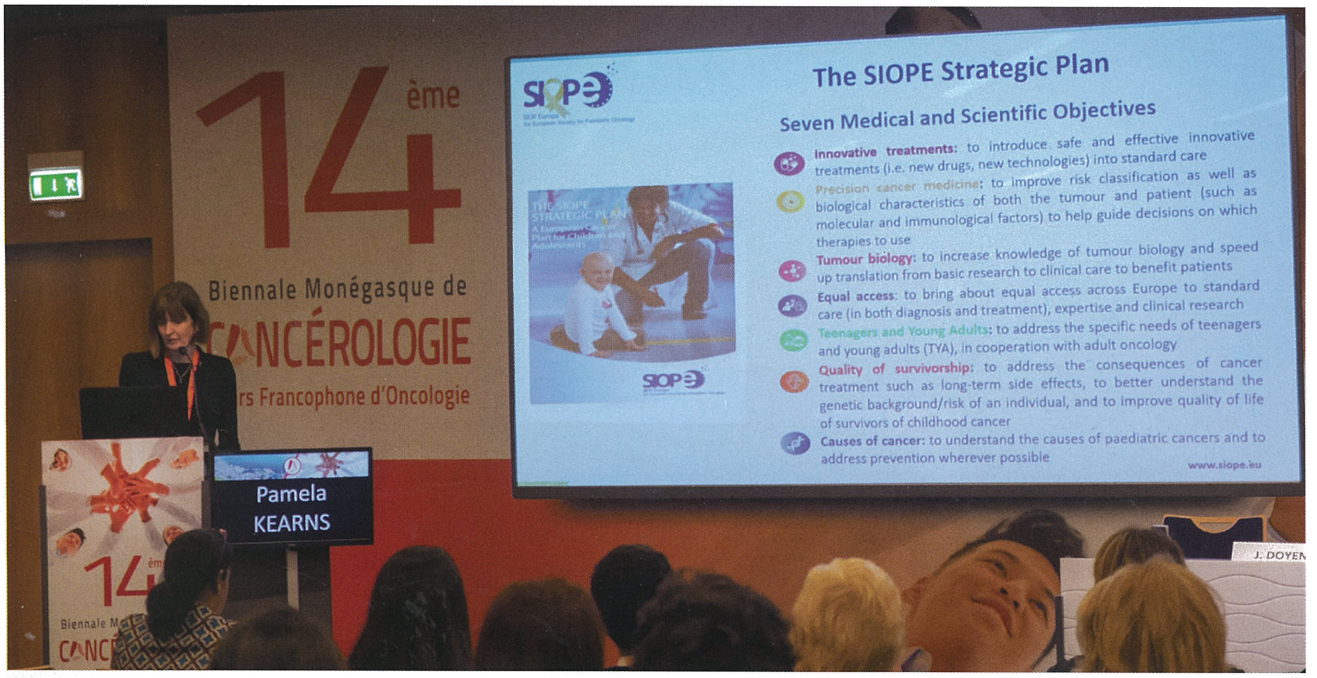
LA THÉRAPIE GÉNIQUE EST-ELLE PROMETTEUSE ?

La thérapie génique représente un espoir, via aussi un peu le système immunitaire. C'est ce qu'on appelle les CAR T-cells [CAR pour Chimeric Antigen Receptor – N.D.L.R.].

QU'EST-CE QUE LES CAR T-CELLS ?

Ce sont des cellules immunitaires chimériques dans lesquelles, par manipulation génétique, on récupère vos cellules immunitaires et on les modifie de manière génétique pour pouvoir cibler votre tumeur. Cela a très bien marché dans le cas des tumeurs hématologiques [du sang

« IL Y A UNE VRAIE PRISE DE CONSCIENCE QUE LES ENFANTS DOIVENT ÊTRE TRAITÉS ET CONSIDÉRÉS COMME DES MALADES À PART ENTIÈRE POUR GÉNÉRER DE NOUVELLES MOLÉCULES BEAUCOUP PLUS PERFORMANTES ET EFFICIENTES »



« LES CAR T-CELLS SONT DES CELLULES IMMUNITAIRES CHIMÉRIQUES DANS LESQUELLES, PAR MANIPULATION GÉNÉTIQUE, ON RÉCUPÈRE VOS CELLULES IMMUNITAIRES ET ON LES MODIFIE DE MANIÈRE GÉNÉTIQUE POUR POUVOIR CIBLER VOTRE TUMEUR »

– N.D.L.R.], parce que l'antigène exprimé par les cellules tumorales est pratiquement toujours le même. Donc on peut modifier de manière génétique vos propres cellules pour cibler cet antigène commun à beaucoup de tumeurs hématologiques. En revanche, dans le cas de tumeurs solides [grosseur plus ou moins volumineuse due à une multiplication excessive de cellules, cancéreuses ou non, selon l'Institut national du cancer – N.D.L.R.], on n'a pas identifié l'antigène présent sur toutes les tumeurs, qu'elles soient du foie, du pancréas ou du cerveau… Nous sommes dans l'attente de cette identification.

DES RECHERCHES SONT EN COURS DANS CE DOMAINE ?
Oui, certaines thérapies géniques sont en cours sur des petites molécules d'ADN capables de modifier l'expression de gènes tumoraux.

ON PARLE AUSSI BEAUCOUP DU POTENTIEL DES CELLULES SOUCHES. QU'EN EST-IL RÉELLEMENT ?
Le concept de cellules souches est très important en cancérologie. Ces cellules souches ont la capacité de redevenir comme des cellules embryonnaires. Et il existe des cellules souches tumorales qui retrouvent ces « propriétés embryonnaires » et qui, du coup, sont totalement insensibles. Elles s'arrêtent et sont pratiquement en dormance, elles prolifèrent très peu. Ces cellules sont insensibles à toutes les chimiothérapies, à tous les traitements. Donc s'il y a un "pool" de cellules souches au sein des tumeurs, quel que soit le traitement que l'on va avoir, même si la tumeur générale diminue, ça va repartir. Les traitements actuels tendent à éliminer les cellules souches tumorales, et comprendre d'où elles viennent pour les cibler de manière pertinente.

UN JOUR, IL SERA POSSIBLE DE REMPLACER UN ORGANE TOUCHÉ PAR UN CANCER AVEC DES CELLULES SOUCHES ?
Après avoir été guéri, s'il y a eu des chirurgies très lourdes, pourra-t-on réparer ? Il faut d'abord traiter avant de l'envisager.

ON ENTEND PARFOIS PARLER DE VACCIN CONTRE LE CANCER : C'EST UNE PISTE INTÉRESSANTE ?
C'est une possibilité. L'immunothérapie telle quelle, on l'a déjà plus ou moins travaillée en faisant des anticorps dirigés contre des molécules pro-tumorales. Un vaccin aussi, de manière préventive. On en a un exemple contre le cancer du col de l'utérus qui est lié à une infection virale. Il y a maintenant des campagnes de vaccination pour les

« LA RÉVOLUTION DE L'ANNÉE 2019-2020, C'EST D'AUGMENTER LA GUÉRISON PAR COMBINAISONS DE MOLÉCULES QUI CIBLENT PLUSIEURS MÉCANISMES TRÈS SPÉCIFIQUES »

jeunes filles avant l'activité sexuelle, et c'est même maintenant étendu aux garçons, parce que c'est lié à une infection par papillomavirus. Les papillomavirus sont les virus qui donnent des verrues. C'est une vraie avancée. Encore faut-il identifier le bon antigène pour faire de bons vaccins. Il existe des programmes de recherche dans ce domaine.

LA PRISE DE SANG POUR DIAGNOSTIQUER PRÉCOCEMENT UN CANCER, C'EST AUSSI UNE PISTE DE RECHERCHE ?

Oui, ce sont des outils qui sont en train de se développer parce qu'on est capable d'identifier des marqueurs sanguins qui bougent. On en connaît un très bien dans le cancer de la prostate, le PSA [antigène prostatique spécifique – N.D.L.R.], qu'on fait à partir d'un certain âge. À nous d'être beaucoup plus efficaces sur des marqueurs qui pourraient être excessivement pertinents. C'est un domaine très délicat, parce qu'il faut identifier ces marqueurs par des études cliniques internationales très lourdes. Et cela coûte très cher.

MENEZ-VOUS DES RECHERCHES DANS CE DOMAINE ?

Nous sommes en train d'identifier des marqueurs prédictifs d'efficacité des drogues. C'est un domaine en pleine expansion pour administrer des drogues de chimiothérapie qui sont très lourdes et très onéreuses au bon patient. Quand on fait ça, on est plus efficace. On ne va pas donner un médicament à quelqu'un qui ne va pas en tirer les bénéfices et qui va subir les effets secondaires du médicament. C'est de la médecine de précision pour identifier des marqueurs prédictifs d'efficacité des traitements. Au centre scientifique de Monaco, notre équipe est en plein dedans.

COMMENT SE PASSE LA COOPÉRATION INTERNATIONALE AU NIVEAU DE LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE ?

Il y a une vraie coopération internationale, médecins-chercheurs. Cette coopération avec les centres de lutte est surtout liée à la capacité d'avoir des échantillons de patients pour valider les hypothèses de recherche qu'on a développées au laboratoire. Ce n'est pas toujours facile, car cela nécessite des autorisations très fortes. Mais on y travaille fortement.

gehin.monacohebdo@groupecaroli.mc
@NicoGehin

→ BIENNALE MONÉGASQUE DE CANCÉROLOGIE : LES CANCERS PÉDIATRIQUES (ENFIN) À L'HONNEUR

Il aura donc fallu attendre la 14ème édition de la Biennale monégasque de cancérologie pour que les cancers pédiatriques bénéficient enfin d'une session complète dédiée. Pour Denis Maccario, président-fondateur de la fondation Flavien, cette première est une *« fierté » : « J'étais en contact avec certains des intervenants durant la maladie de Flavien comme le docteur Nicolas André. C'est une fierté, puisque mon fils m'avait dit en août 2013, avant de tomber dans le coma :* « Papa, il y a les autres ». *Ma promesse est là, elle est concrète. Elle est, non pas réalisée, car ce n'est qu'une partie du chemin, mais on entrevoit toutes les pistes qu'on a entamées ».* Après avoir été introduits lors de la Biennale en 2016, les cancers pédiatriques ont été l'objet d'une micro-conférence d'une heure et demie en 2018, puis de deux demi-journées de débats lors de cette 14ème édition, organisée par l'agence Publi Créations : *« Le centre scientifique de Monaco collaborait déjà sur la Biennale. Il fallait simplement donner de quoi débattre. Et le comité scientifique de la Biennale a dit « oui » tout de suite »*, explique Denis Maccario. Le président-fondateur de la fondation Flavien se félicite que les cancers pédiatriques gagnent en considération : *« Petit à petit, l'oiseau fait son nid. Et le nid grandit énormément, puisque ça compte aussi. L'enfant est un monde à part de l'adulte. Les méthodologies sont à part, les traitements sont à part* […]. *Le cas d'école de Flavien va faire avancer la recherche et fait bouger les lignes. Et tant mieux ».* La mobilisation autour des cancers pédiatriques ne cesse d'ailleurs de grandir dans la population car *« il y a malheureusement de plus en plus de cas, donc on en parle de plus en plus »,* constate amèrement Denis Maccario. Au cours de cette session, qui a rassemblé des docteurs, chercheurs, soignants ou encore associations, venus de toute la France et d'ailleurs, différentes thématiques ont été abordées : la recherche en cancérologie pédiatrique, les soins palliatifs pédiatriques, la prise en charge de la douleur chez l'enfant ou encore une table ronde sur le sujet *« J'ai 20 ans et un cancer ». « On est dans le concret maintenant. Concret qui va démontrer qu'on a eu raison de taper à la porte du centre scientifique et qu'eux ont eu raison de faire appel à nous pour construire une belle équipe* […]. *C'est en train de devenir une belle histoire, puisqu'on est en train de trouver des traitements qui vont sauver des vies »*, se réjouit Denis Maccario, dont la fondation est engagée dans la lutte contre les cancers pédiatriques depuis plusieurs années, avec le centre scientifique de Monaco. **N.G.**

+ d'infos sur : www.fondationflavien.com. Téléphone : +33 (0)6 26 97 03 26. E-mail : tsunamiflavien@gmail.com.