Depuis 2015, la fondation Flavien a versé 500 000 euros au centre scientifique de Monaco pour soutenir la recherche sur les cancers pédiatriques du cerveau. À quoi sert cet argent ? Quelles sont les pistes les plus sérieuses ? Pour le savoir, *Monaco Hebdo* a interrogé Vincent Picco, docteur en biologie et chargé de recherche au département de recherche en biologie médicale du centre scientifique de Monaco.

PROPOS RECUEILLIS PAR RAPHAËL BRUN

« ON A DES RÉSULTATS PROMETTEURS »

ENTRE 2015 ET 2020, LA FONDATION FLAVIEN VOUS A VERSÉ 500 000 EUROS : À QUOI SERT CET ARGENT ?
Les postes de dépenses majoritaires sont l'investissement dans des équipements de pointe et coûteux, comme un cytomètre trieur de cellules par exemple. C'est un très gros achat qui a été financé sur nos fonds propres, mais aussi avec l'aide de la fondation Flavien, la No Finish Line et le Gemluc. Fin 2019, on a aussi acheté un petit microscope qui filme et quantifie des cellules vivantes. Ces équipements de pointe nous permettent de mesurer les effets d'un médicament sur des cellules vivantes.

« ON NE MET JAMAIS TOUS SES ŒUFS DANS LE MÊME PANIER, DONC NOUS AVONS OUVERT PLUSIEURS PISTES DE RECHERCHES »

QUELS SONT LES AUTRES POSTES DE DÉPENSES ?
Le deuxième poste de dépenses, ce sont les consommables. En effet, on cultive beaucoup de cellules. Il s'agit de cellules cancéreuses conservées en culture, au laboratoire. Ces cellules ont été isolées à partir d'échantillons de patients. Or, tout cela a un coût. À cela vient s'ajouter le coût des expériences elles-mêmes.

C'EST-À-DIRE ?
Pour visualiser et quantifier, nous avons besoin de réactifs très particuliers. Par exemple, pour détecter une protéine dans une cellule, nous avons besoin d'anticorps dirigés contre cette protéine. Et ce type de réactif peut coûter très cher. Gilles Pagès, qui pilote notre laboratoire, a coutume de dire que nous utilisons des réactifs qui coûtent plus cher que l'or.

CE N'EST PAS UN PEU EXAGÉRÉ ?
Après vérification du cours actuel de l'or, ces réactifs coûtent beaucoup, beaucoup plus cher que l'or. Le cours de l'or était récemment à environ 50 euros le gramme. Les anticorps dont je parle sont situés entre 500 000 euros et 5 millions d'euros le gramme. D'ailleurs, ces anticorps s'achètent en microgrammes.

IL Y A AUSSI LES SALAIRES ?
Effectivement, le dernier poste de dépenses, c'est évidemment la main-d'œuvre, qui est extrêmement qualifiée, même si nos salaires ne sont pas forcément mirobolants en regard de nos niveaux d'études. Depuis 2016, on utilise une partie substantielle du financement de la fondation Flavien pour payer une technicienne supérieure, Marina Pagnuzzi. Son apport est très précieux, car cela nous permet d'avancer plus vite dans nos recherches.

© Photo DR

« 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 »

QUELLES SONT LES PRINCIPALES AVANCÉES ENREGISTRÉES DEPUIS 2015 ?
On ne met jamais tous ses œufs dans le même panier, donc nous avons ouvert plusieurs pistes de recherches. Au départ de ce projet, nous avons appliqué des connaissances que nous avions dans notre équipe. Notamment celles apportées par l'expertise de Gilles Pagès (lire son interview, par ailleurs), qui pilote notre groupe depuis le début. Depuis plus de 20 ans, il s'est spécialisé dans le domaine des molécules dites anti-angiogéniques.

DE QUOI S'AGIT-IL ?
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.

DU COUP, SELON QUELLE LOGIQUE AVEZ-VOUS TRAVAILLÉ ?
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. C'est un type de thérapie qui peut fonctionner. C'est donc le premier front de recherche que nous avons ouvert, et il est en train d'aboutir sur une publication.

POURQUOI EST-IL IMPORTANT DE PUBLIER LES RÉSULTATS DE VOS RECHERCHES ?
L'objectif des chercheurs, c'est d'abord de diffuser les résultats au reste de la communauté scientifique, ce qui se fait par le biais de publications. Le comité de lecture du journal dans lequel sont publiés ces résultats évalue ce travail, qui est aussi décortiqué par d'autres experts indépendants et anonymes qui donnent leur avis.

QUELS RETOURS AVEZ-VOUS EU POUR CES MOLÉCULES ANTI-ANGIOGÉNIQUES ?
Nous avons eu une réponse début décembre 2020. On nous demande quelques expériences supplémentaires, quelques modifications dans le texte. Tout ça va être fait, et on renverra ensuite notre article à l'éditeur du journal. La décision finale de publication sera ensuite prise en concertation entre l'éditeur et les experts qui auront évalué notre travail.

UN ESSAI CLINIQUE VA BIENTÔT ÊTRE LANCÉ ?
Parallèlement à ça, et notamment sous l'impulsion du président de la fondation Flavien, Denis Maccario, nous avons pris attache avec le professeur Nicolas André de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM), qui est l'un des leaders en France des essais cliniques sur les tumeurs pédiatriques du cerveau. Les résultats pré-cliniques que nous avons obtenus en laboratoire s'avèrent suffisamment convaincants pour qu'on envisage de lancer un essai clinique.

CET ESSAI CLINIQUE AURA LIEU EN PRINCIPAUTÉ ?
Comme ce type de pathologie n'est pas traité à Monaco, cet essai clinique ne peut pas être réalisé en principauté. Ici, le centre de référence, c'est Lenval, à Nice. Le protocole a été déposé, il va être évalué. Heureusement, le nombre de patients est faible. Du coup, pour arriver à un nombre de patients traités suffisant pour évaluer vraiment les faits, cet essai clinique prendra du temps, sans doute entre 5 et 10 ans. On saura alors si la molécule testée, l'Axitinib, présente un bénéfice pour les patients atteints de ce genre de pathologies.

LE TAUX DE SURVIE SUITE À UN MÉDULLOBLASTOME EST ESTIMÉ À COMBIEN ?
Le taux de survie suite à un médulloblastome a explosé dans les 50 dernières années. Dans les années 1960, avant l'avènement des chimiothérapies modernes, les taux de survie étaient de l'ordre de seulement 20 %. Actuellement, les taux de survie sont de 70 % à 5 ans. Mais attention : les patients peuvent ne pas mourir dans les 5 ans, mais malgré tout mourir beaucoup plus jeunes que la moyenne.

IL Y A AUSSI DES SÉQUELLES, PARFOIS LOURDES ?
En effet, ce taux de survie cache aussi des séquelles liées au traitement qui peuvent être très lourdes. Car il faut savoir que les traitements reposent sur la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Ces séquelles impliquent d'abord une comorbidité à moyen et long terme qui est élevée. De plus, ces séquelles sont extrêmement handicapantes pour les enfants qui ont eu à subir ces traitements.

QUELLES SONT LES SÉQUELLES LES PLUS FRÉQUENTES ?
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.

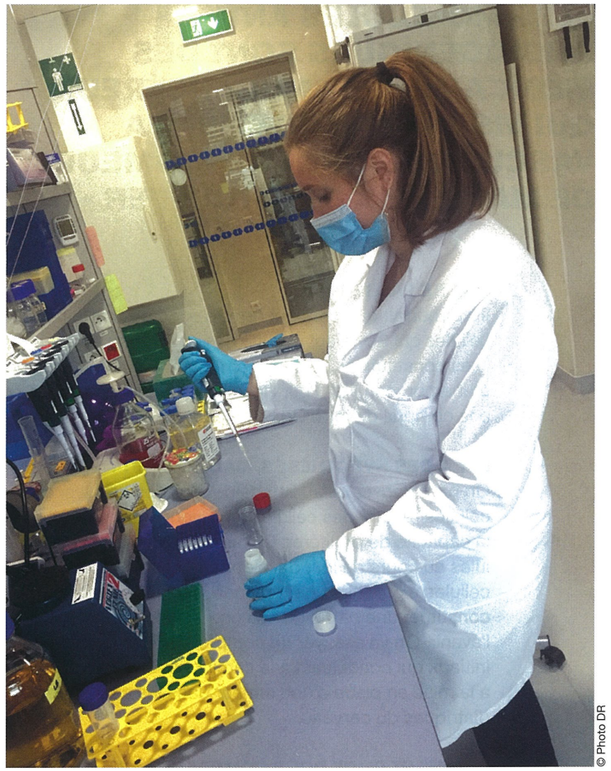
DIMINUER LES SÉQUELLES EST DONC AUSSI DEVENU UNE PRIORITÉ ?
En effet, aujourd'hui, l'un des défis majeurs ne se résume donc pas à essayer d'augmenter la survie à 5 ans qui est déjà élevée. Il s'agit aussi de diminuer les effets secondaires des traitements. Les enfants sont systématiquement traités à l'aide de la chirurgie, de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Sur la partie chirurgie, il n'y a pas grand-chose à faire. Par contre, on peut agir sur la partie chimiothérapie et radiothérapie.

SUR QUOI PORTE VOTRE ÉTUDE ?
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.

LES ENFANTS N'ONT ACCÈS QU'À DES TRAITEMENTS CONÇUS POUR LES ADULTES ?
À l'heure actuelle, il n'y a aucun traitement spécialement créé pour soigner les cancers pédiatriques. Plus globalement, il y a très peu de médicaments développés spécifiquement pour les enfants, alors que les cancers des enfants sont extrêmement différents des cancers des adultes.

EN QUOI LES CANCERS DES ENFANTS SONT-ILS DIFFÉRENTS DES CANCERS DES ADULTES ?
L'avènement des nouvelles technologies de séquençages ont permis de séquencer les génomes de tumeurs. Les chercheurs se sont aperçus que les cancers du cerveau des enfants sont très différents des cancers des adultes. En effet, le taux de mutation dans le génome des tumeurs des enfants est beaucoup plus faible que chez les adultes. Ce qui s'explique par le fait qu'un bon nombre des cancers des adultes est lié à une exposition chronique à des carcinogènes, les principaux étant la cigarette et l'alcool. Cette exposition à des carcinogènes induit des mutations dans les cellules. L'accumulation de ces mutations va finir par transformer les cellules normales en cellules tumorales. Chez les enfants, ce phénomène n'existe évidemment pas.

ET CHEZ LES ENFANTS, QU'EST-CE QUE LES CHERCHEURS ONT PU IDENTIFIER ?


© Photo DR

« Depuis 2016, on utilise une partie substantielle du financement de la fondation Flavien pour payer une technicienne supérieure, Marina Pagnuzzi. Son apport est très précieux, car cela nous permet d'avancer plus vite dans nos recherches. » Vincent Picco. Docteur au département de recherche en biologie médicale du centre scientifique de Monaco.

« AUJOURD'HUI, L'UN DES DÉFIS MAJEURS NE SE RÉSUME PAS À ESSAYER D'AUGMENTER LA SURVIE À 5 ANS QUI EST DÉJÀ ÉLEVÉE. IL S'AGIT AUSSI DE DIMINUER LES EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS »

Concernant les cancers pédiatriques du cerveau, les chercheurs se sont aperçus que les cellules constitutives de ces tumeurs ne sont pas comme chez les adultes. En effet, ce ne sont pas des cellules qui étaient normales et qui sont devenues cancéreuses par accumulation de mutations. En revanche, ces cellules présentent des caractéristiques embryonnaires très marquées.

« LES MOLÉCULES ANTI-ANGIOGÉNIQUES SONT DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX QUI VISENT À EMPÊCHER LA VASCULARISATION DES TUMEURS, DE MANIÈRE À LES ÉTOUFFER »

QUE SE PASSE-T-IL ?
Il se pourrait que pendant l'embryogenèse, certaines cellules qui devraient devenir des neurones ou des cellules constitutives du cerveau, restent bloquées dans un état embryonnaire. Pour l'instant, ce mécanisme n'est pas compris du tout. On ne sait pas ce qu'il se passe.

IL Y A DES HYPOTHÈSES, MALGRÉ TOUT ?
On peut penser qu'au lieu de devenir des cellules, ces cellules restent des cellules embryonnaires, qui ont la capacité de proliférer. Ce mauvais routage des cellules au cours de leur développement va conduire les cellules à produire une tumeur à l'arrivée. Ce point va constituer une partie de nos projets de recherche à l'avenir. On va essayer de comprendre des événements initiaux qui conduisent à la carcinogenèse, c'est-à-dire à la mise en place d'une tumeur dans les cancers pédiatriques du cerveau.

COMMENT FAIRE POUR COMPRENDRE ?
Les événements initiaux qui conduisent à la formation d'une tumeur ont vraisemblablement lieu au cours du développement embryonnaire, donc très tôt dans la vie. Y compris, potentiellement, au cours de la vie intra-utérine. Étudier ce genre de phénomène est impossible chez l'humain, et c'est extrêmement difficile chez des souris de laboratoire.

POURQUOI ?
D'abord parce qu'on n'a pas facilement accès au cerveau en développement d'un bébé souris dans le ventre de sa mère. Ensuite, parce que même un cerveau primordial en cours de développement, est une structure extrêmement complexe qui implique des milliers et des milliers de cellules. Et il est très compliqué d'aller chercher dans ces milliers de cellules la cellule qui va devenir tumorale à terme.

COMMENT FAIRE, ALORS ?
On propose d'utiliser des animaux qui ne sont pas des mammifères : des cnidaires. Il s'agit du groupe d'animaux aquatiques qui regroupe les coraux, les méduses et les anémones de mer. Les réseaux génétiques mis en place pendant l'embryogenèse pour générer les neurones sont très bien conservés chez ces animaux, que l'on considère comme primitifs. Donc les gènes qui sont impliqués dans la neurogenèse sont les mêmes. De plus, ces animaux présentent un système nerveux diffus. Il n'y a pas de ganglion cérébral, ni de cerveau : les neurones sont indépendants les uns des autres, et répartis dans tout l'animal.

IL Y A D'AUTRES RAISONS DE FAIRE APPEL À DES CNIDAIRES ?
Certains de ces animaux sont déjà utilisés dans les laboratoires pour essayer de comprendre les mécanismes de développement qui mènent à la mise en place d'un système nerveux. Nous avons donc accès à des techniques qui sont disponibles sur ces animaux. De plus, historiquement, le centre scientifique de Monaco est un centre de recherche sur les cnidaires, et plus particulièrement sur les coraux. Il y a donc une pertinence qui consiste à mettre en relation les compétences des départements de biologie marine et de biologie médicale, pour essayer de s'apporter mutuellement des solutions pour répondre aux questions biologiques que chacun se pose.

EN 2021, POURQUOI LES ENFANTS N'ONT ACCÈS QU'À DES TRAITEMENTS CONÇUS POUR LES ADULTES ?
La recherche pré-clinique dans laquelle les firmes pharmaceutiques investissent des sommes colossales est guidée par la nécessité d'avoir une rentabilité à terme. Or, les cancers pédiatriques, et, plus globalement les maladies pédiatriques, ne sont pas rentables, parce qu'elles ne concernent qu'un très faible nombre de patients. On est donc dans la question des maladies orphelines, pour lesquelles la recherche n'est pas rentable. Du coup, il est important que nous, laboratoires de recherche académiques, et les soutiens comme la fondation Flavien, on s'engage. Et que l'on essaie d'apporter de nouvelles réponses thérapeutiques, plus spécifiques pour ce type de pathologies. Comme ce n'est pas rentable, il n'y a que les laboratoires académiques, les gouvernements et les financeurs non institutionnels, qui vont permettre d'avancer.

ET AU NIVEAU EUROPÉEN ?
Un effort est fait au niveau européen. Cela fait longtemps que ce problème a été identifié. Désormais, la communauté européenne essaie de répondre à ce problème, en finançant beaucoup plus les projets de recherches qui concernent notamment les cancers pédiatriques.

LE PROPRIÉTAIRE DE LA MOLÉCULE AXITINIB, C'EST PFIZER : QUE POUVEZ-VOUS ESPÉRER DE LA PART DE PFIZER ?
Pfizer s'est engagé à fournir gratuitement l'Axitinib dans le cadre d'un essai clinique. Mais, de toute façon, cette molécule va bientôt tomber dans le domaine public, à l'horizon des cinq prochaines années.

brun.monacohebdo@groupecaroli.mc
@RaphBrun