

MONACO

HEBDO

TOUTE L'ACTUALITÉ DE LA PRINCIPAUTÉ

POLITIQUE

**MONACO SANTÉ:
À QUOI VA RESSEMBLER
LE "DOCTOLIB"
MONÉGASQUE**

SANTÉ

**FAUT-IL AVOIR
PEUR DES VARIANTES
DU COVID-19?
LA VIROLOGUE ANNE
GOFFARD RÉPOND**

CULTURE

**ARNAUD DESPLECHIN:
« J'ÉPROUVE UNE
GRANDE PEUR
POUR LE CINÉMA »**



CANCERS PÉDIATRIQUES L'ESPOIR





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)

Une équipe de chercheurs, coordonnée par le cancérologue Gilles Pagès, travaille à Monaco et à Nice sur les tumeurs pédiatriques. Directeur de recherche de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), spécialiste de la vascularisation des tumeurs, responsable d'équipe de l'Institut cancer et vieillissement de Nice (IRCAN) et chargé de mission au Centre scientifique de Monaco (CSM), Gilles Pagès explique à *Monaco Hebdo* comment fonctionnent ses équipes.

PROPOS RECUEILLIS PAR RAPHAËL BRUN

« LES FINANCEMENTS D'ÉTATS SONT IMPORTANTS, MAIS CLAIREMENT INSUFFISANTS »

COMMENT SONT COORDONNÉES VOS ÉQUIPES DE NICE ET DE MONACO ?

Je suis directeur de recherche à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et chef d'équipe de l'Institut cancer et vieillissement de Nice (Ircan), mais également chargé de mission au centre scientifique de Monaco. Cette double appartenance me permet de diriger en parallèle des projets de recherche qui sont complémentaires, en utilisant les compétences de chacun des membres des deux équipes, et également des plateformes techniques de haute qualité internationale des deux instituts. La collaboration de l'Ircan avec le centre de lutte contre le cancer de Nice, le Centre Antoine Lacassagne (Cal), apporte une dimension clinique aux deux équipes de Monaco et de Nice.

C'EST-À-DIRE ?

Le Cal est une référence européenne en radiothérapie par protons, qui est une technique de radiothérapie qui

« L'ANTENNE FRANÇAISE DE PFIZER S'EST PROPOSÉE DE FOURNIR LA MOLÉCULE POUR L'ESSAI CLINIQUE COORDONNÉ PAR L'AP-HM. CETTE DEMANDE DOIT ÊTRE VALIDÉE PAR LE "BOARD" INTERNATIONAL, MAIS NOUS SOMMES CONFIANTS »

s'applique depuis peu à Nice pour le traitement des cancers pédiatriques du cerveau. Concrètement, le projet niçois s'est principalement axé sur les mécanismes de résistance à la radiothérapie conventionnelle, qui est utilisée en routine pour ce type de tumeurs, et l'intérêt de l'approche par proton thérapie. Une publication décrivant l'impact des vaisseaux lymphatiques dans la résistance à la radiothérapie, cosignée par les membres des équipes niçoises et monégasques, vient d'être acceptée dans un journal scientifique prestigieux.

L'ÉQUIPE MONÉGASQUE TRAVAILLE SUR QUEL SUJET ?

L'équipe monégasque s'est concentrée sur le repositionnement thérapeutique de molécules approuvées pour les cancers du rein chez les adultes. Parmi ces molécules, un composé de Pfizer, approuvé pour le traitement des cancers du rein, a donné des résultats très intéressants. Un article scientifique de grande qualité sera publié prochainement sur ces résultats. Là encore, cet article sera cosigné par les chercheurs monégasques et niçois. Les synergies entre les deux équipes sont donc indéniables.

LE PROPRIÉTAIRE DE LA MOLÉCULE IDENTIFIÉE À MONACO QUI PRÉSENTE UN INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE POUR LES CANCERS PÉDIATRIQUES DU CERVEAU, L'AXITINIB, C'EST PFIZER : QU'ESPÉREZ-VOUS DE LA PART DE CE GÉANT DE LA PHARMACIE ?

Les contacts avec Pfizer ont été très bons. L'antenne française s'est proposée de fournir la molécule pour l'essai clinique coordonné par l'AP-HM. Cette demande doit être validée par le "board" international, mais nous sommes confiants. Le recrutement de patients se fera de manière multicentrique, avec les médecins de différents hôpitaux. La Société française de cancer des enfants (SFCE) sera impliquée dans cet essai.

QUELS SONT LES TRAVAUX LES PLUS PROMETTEURS À NICE ?

L'implication des vaisseaux lymphatiques dans la sensibilité à la radiothérapie vient d'être publiée par l'équipe niçoise. Le facteur de croissance qui induit le développement de vaisseaux lymphatiques peut devenir un agent thérapeutique futur. Ce concept doit effectivement être validé chez des patients, mais une collabora-



© Photo DR

« Les synergies se font aussi par des échanges de matériels entre les deux laboratoires. Je pense notamment à des cellules de tumeurs du cerveau résistantes à la radiothérapie obtenues dans le laboratoire niçois après un an d'efforts. » Gilles Pagès. Cancérologue.

« LES BUDGETS POUR LA RECHERCHE PEUVENT PARAÎTRE IMPORTANTS, MAIS IL FAUT SAVOIR QUE CERTAINS PRODUITS UTILISÉS AU LABORATOIRE SONT 100 À 1 000 FOIS PLUS CHERS QUE L'OR! »

tion avec l'université d'Helsinki sera initiée bientôt pour répondre à cette question.

POURQUOI HELSINKI ?

Parce qu'un groupe finlandais a fait des observations similaires aux nôtres. Ce concept est vraiment innovant. L'équipe monégasque a montré que le composé de Pfizer est prometteur. Nous avons initié le processus avec Pfizer et nos collègues médecins collaborateurs

« LES FINANCEMENTS ÉTATIQUES N'ONT PRATIQUEMENT PAS ÉVOLUÉ DEPUIS 5 ANS. À CAUSE DU COVID-19, ILS VONT DIMINUER DE 10 À 20 %, EN FONCTION DE L'ÉVOLUTION DE LA CRISE SANITAIRE À MONACO »

de l'AP-HM, notamment le professeur Nicolas André, pour initier un essai clinique destiné à déterminer la pertinence du composé chez des patients en impasse thérapeutique, dont le pronostic vital est engagé.

COMBIEN DE PERSONNES TRAVAILLENT À NICE ET À MONACO ?

Trois personnes travaillent à Nice, dont une étudiante en thèse de talent, Manon Penco-Campillo, sous la direction du docteur Sonia Martial. Elles collaborent avec le docteur Jérôme Doyen, qui est radiothérapeute au Cal. Trois personnes travaillent également à Monaco: le docteur Vincent Picco, le docteur Doria Filippini et Marina Pagnuzzi-Boncompagni, qui est technicienne supérieure.

AVEC QUEL BUDGET TRAVAILLENT CES ÉQUIPES ?

Les budgets comprennent notamment l'infrastructure des instituts prise en charge par le CNR/l'Inserm/Université et le Cal à Nice et par l'État monégasque à Monaco, ainsi que les salaires des chercheurs permanents. Aucun budget de fonctionnement n'est attribué directement à l'équipe niçoise. Un budget de fonctionnement d'environ 150 000 euros pour l'ensemble du département de biologie médicale est attribué par l'État pour un ensemble de 12 personnes.

OÙ TROUVER DE L'ARGENT POUR COMPLÉTER VOS BUDGETS ?

Pour compléter ces budgets, je dois répondre à des appels d'offres européens, de l'Institut national du cancer (Inca), de l'agence nationale de la recherche (ANR) et de nombreuses fondations et associations, notamment la Ligue nationale contre le cancer pour l'équipe de Nice. Les pourcentages de réussite à ces appels d'offres français sont actuellement de 7 % : 7 projets financés sur 100 proposés. La compétition est féroce, mais l'équipe niçoise tourne sur un budget annuel d'environ 100 000 euros, grâce à ces différents financements. Là encore, ce financement est pour 10 personnes.

ET LES FINANCEMENTS APPORTÉS PAR LES ÉTATS ?

Les financements étatiques n'ont pratiquement pas évolué depuis 5 ans. À cause du Covid-19, ils vont diminuer de 10 à 20 %, en fonction de l'évolution de la crise sanitaire à Monaco. Nous n'avons pas encore de visibi-

lité sur le financement de l'État français.

LES BUDGETS SONT-ILS SUFFISANTS ?

Les financements d'États sont importants, mais clairement insuffisants pour atteindre nos objectifs. Ces financements représentent environ 50 % des efforts de recherche, je parle ici des financements récurrents et compétitifs Inca et ANR. C'est donc aux chercheurs de trouver les 50 % restants. C'est dans ce contexte que des fondations et des associations de malades font un travail de soutien extraordinaire. La Ligue contre le cancer pour l'équipe niçoise et la fondation Flavien, pour l'équipe monégasque, sont des aides précieuses.

LA RECHERCHE NÉCESSITE DES BUDGETS TRÈS ÉLEVÉS ?

Les budgets mentionnés ci-dessus peuvent paraître importants, mais il faut savoir que certains produits utilisés au laboratoire sont 100 à 1 000 fois plus cher que l'or ! Les budgets sont également destinés à payer des chercheurs non permanents, qui travaillent dans les équipes. Je pense notamment aux post-doctorants, dont le statut est malheureusement très précaire, pour des personnes à bac +10.

COMMENT FAITES-VOUS JOUER LES SYNERGIES ENTRE VOS ÉQUIPES MONÉGASQUES ET NIÇOISES ?

Les synergies s'opèrent au travers de réunions scientifiques régulières pour échanger les idées et se "challenge" les uns les autres. Ces réunions inter-équipes sont très animées, et elles font surgir des idées intéressantes. Ces réunions associent également des médecins qui nous forcent à être très pragmatiques, en nous focalisant sur les patients. Ce contact avec les médecins est essentiel pour obtenir des échantillons de patients qui nous permettent de valider notre travail sur des modèles expérimentaux.

IL EXISTE D'AUTRES SYNERGIES ?

Les synergies se font aussi par des échanges de matériels entre les deux laboratoires. Je pense notamment à des cellules de tumeurs du cerveau résistantes à la radiothérapie obtenues dans le laboratoire niçois après un an d'efforts, et qui ont servi à valider, en partie, l'utilisation de la molécule de Pfizer pour des patients en échappement thérapeutique sous radiothérapie.

QUELLES SONT VOS PRIORITÉS POUR 2021 ?

Nos priorités en termes de recherche translationnelle sont de tester la pertinence de molécules développées et brevetées par les équipes niçoises et monégasques sur des tumeurs du cerveau expérimentales. Nous espérons proposer ces nouvelles molécules pour de futurs essais cliniques. Un gros travail expérimental devra être réalisé dans les deux équipes.

brun.monacohebd@groupecaroli.mc

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

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'échan-

illons de patients. Or, tout cela a un coût. À cela vient s'ajouter le coût des expériences elles-mêmes.

C'EST-À-DIRE ?

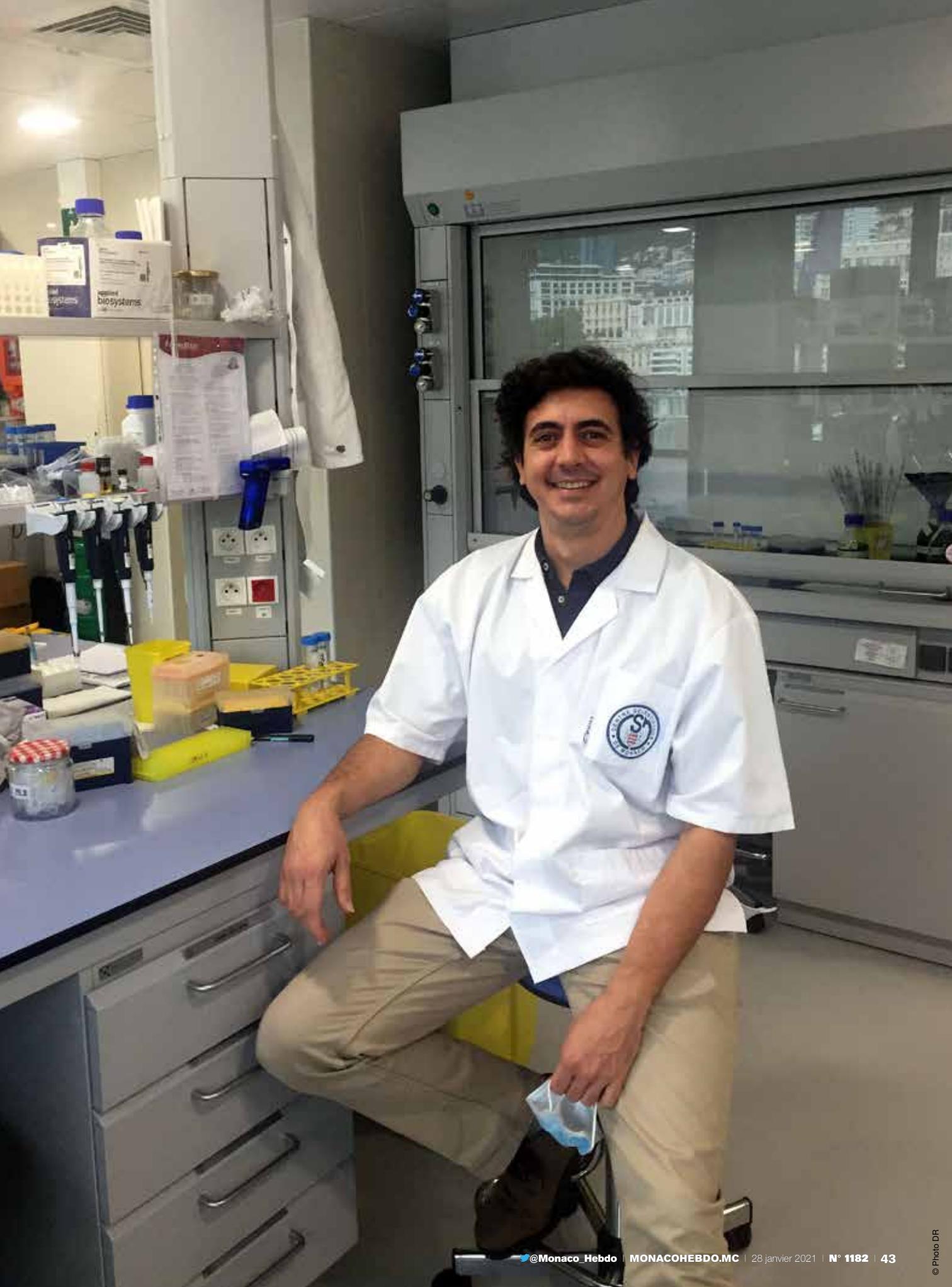
Pour visualiser et quantifier, nous avons besoin de réactifs très particuliers. Par exemple, pour détecter une protéine dans une cellule, nous avons besoin d'anticorps dirigés contre cette protéine. Et ce type de réactif peut coûter très cher. Gilles Pagès, qui pilote notre laboratoire, a coutume de 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.



« 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 avons 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 PRINCIPAUTE ?

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 Lénval, 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](https://twitter.com/RaphBrun)

Chercheuse au CNRS, spécialiste en oncologie et membre de l'Institut cancer et vieillissement de Nice (IRCAN), Sonia Martial détaille pour *Monaco Hebdo* les avancées de ses recherches pour lutter contre le médulloblastome, une tumeur cancéreuse du cerveau qui touche souvent les enfants. **PROPOS RECUEILLIS PAR RAPHAËL BRUN**

« J'ESPÈRE UN ESSAI CLINIQUE EN 2022 »

EST-IL EXACT QU'ENTRE 2500 À 3000 ENFANTS ET ADOLESCENTS ONT UN CANCER CHAQUE ANNÉE, SOIT ENVIRON 1 ENFANT SUR 440, ET QUE 500 DÉCÈDENT ?

Ces chiffres sont justes, et ils sont plutôt stables. Tant qu'on n'aura pas de traitement, je pense qu'on sera dans la stabilité. Mais tout dépend des cancers. Car il y a des cancers pour lesquels on a plus de difficultés.

« COMME CHEZ LES ADULTES, CHEZ LES ENFANTS IL Y A SOUVENT DES PROBLÈMES ENVIRONNEMENTAUX QUI POURRAIENT CAUSER DES PROBLÈMES DE CANCERS, MAIS AUSSI DES PROBLÈMES DIGESTIFS. C'EST INDÉNIABLE »

LESQUELS ?

Il y a notamment les leucémies. Il y a aussi le cancer sur lequel je travaille, le médulloblastome, qui est une tumeur cancéreuse du cerveau. Ce cancer est facile à traiter pour certaines de ses formes, alors que d'autres formes sont très difficiles à soigner. Donc, au sein d'un cancer, on peut avoir des facilités ou, au contraire, de grandes difficultés pour traiter la maladie. Du coup, il est très difficile de tirer une image globale.

EST-IL EXACT QUE, CHEZ L'ENFANT, LES CANCERS SONT LA PREMIÈRE CAUSE DE MORTALITÉ, APRÈS LES ACCIDENTS DOMESTIQUES ?

C'est tout à fait juste. Les leucémies reviennent le plus souvent. Les cancers du cerveau, même si certaines formes sont encore considérées comme des maladies rares, sont des cancers qui restent très présents. Le médulloblastome correspond à 25 % des cancers malins du cerveau chez l'enfant.

LES LEUCÉMIES ET LES TUMEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL SONT LES CANCERS QUI DOMINENT CHEZ L'ENFANT ?

Ça peut varier. Ce peut être une forme identique, mais qui va varier dans son origine, son expression et ses symptômes. Des cancers émanent du bébé, voire de la vie *in utero*, alors que d'autres cancers apparaissent à partir de l'adolescence. Du coup, ces cancers sont donc absolument différents.

DES CAS DE CANCERS CONCENTRÉS DANS LE TEMPS ET SUR UN TERRITOIRE LIMITÉ, ONT ÉTÉ DÉTECTÉS, ET ON A ALORS POINTÉ DU DOIGT LES LIGNES À HAUTE TENSION, LES ANTENNES DE TÉLÉPHONIE, LES MÉTAUX LOURDS, LES PESTICIDES, OU ENCORE LES CENTRALES NUCLÉAIRES : CES HYPOTHÈSES VOUS SEMBLENT-ELLES CRÉDIBLES ?

Récemment, sur France Inter, une émission évoquait une usine en Bretagne qui générerait des produits polluants, ce qui provoquerait des cas de cancers chez des enfants. Comme chez les adultes, chez les enfants il y a souvent des problèmes environnementaux



« LES RÉSEAUX LYMPHATIQUES DANS LE CERVEAU SERVENT À ACHEMINER LES CELLULES TUMORALES VERS D'AUTRES SITES DISTANTS, ET DONC À FAIRE DES MÉTASTASES. ON S'EST DIT QUE SI ON COUPAIT LA GÉNÉRATION DE CES RÉSEAUX LYMPHATIQUES, ON POURRAIT EMPÊCHER LE DÉVELOPPEMENT DE CES MÉTASTASES. MAIS ON S'EST AUSSI RENDU COMPTE QUE CES RÉSEAUX LYMPHATIQUES POUVAIENT AVOIR UN RÔLE TRÈS POSITIF »

qui pourraient causer des problèmes de cancers, mais aussi des problèmes digestifs. C'est indéniable.

C'EST FRÉQUENT ?

Il est difficile d'établir leur fréquence, et je ne suis pas sûre qu'il s'agisse des plus importants en nombre. On peut trouver des cancers dont l'origine est génétique, d'autres qui ont une cause qu'on ne connaît pas, et enfin, il y a ces cancers environnementaux. Mais je ne crois pas qu'il faille se focaliser sur ces cancers environnementaux, car je ne pense pas qu'ils soient les plus prégnants.

LA GUÉRISON À CINQ ANS DÉPASSERAIT LÉGÈREMENT LES 80 % : IL S'AGIT LE PLUS SOUVENT D'UNE VÉRITABLE GUÉRISON, AVEC ÉRADICATION DU CANCER TRAITÉ ?

On ne parle jamais d'éradication d'un cancer. On parle toujours de rémission. 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.

ON OUBLIE TROP SOUVENT QUE LA GUÉRISON OBTENUE L'EST PARFOIS AU PRIX DE LOURDES SÉQUELLES ?

C'est un point qui dépend du cancer dont on parle. Pour les cancers neurologiques, si on traite par chimiothérapie et par radiothérapie, on va alors atteindre le système nerveux de l'enfant. Du coup, si la guérison arrive, ce sera au prix de troubles du comportement, de troubles de la marche, et même, de troubles cognitifs. Mais pour les parents, même si leur enfant souffre de séquelles, il est toujours là, et ça leur fait un bien phénoménal. Nous travaillons actuellement sur des traitements différents, de façon à ce qu'il y ait le moins possible de troubles connexes.

LA COMBINAISON DE LA RADIOTHÉRAPIE ET DE LA CHIMIOTHÉRAPIE PEUT-IL PROVOQUER DE NOU-

VEAUX CANCERS PLUS TARD ?

C'est une question qui est discutée. Notamment avec la radiothérapie, avec laquelle il peut y avoir des cas de cancers secondaires, malgré un dosage étudié pour les enfants. En dessous de trois ans, on ne fait pas de radiothérapie, on ne fait que de la chimiothérapie. On sait d'ailleurs que les rayonnements du soleil peuvent provoquer des mélanomes, par exemple. Pour la chimiothérapie, c'est moins certain. La dose de chimiothérapie est, là aussi, adaptée en fonction de l'âge de l'enfant, et de sa capacité à supporter le traitement.

VOUS TRAVAILLEZ SUR LE CANCER DU CERVELLET, LE MÉDULLOBLASTOME : QUELLES SONT LES AVANCÉES ?

Le médulloblastome touche tous les enfants entre 0 et 18 ans, ainsi que des adultes, mais de façon minoritaire. Chez les enfants, le pic se situe à 7 ans. Actuellement, on traite ce cancer avec de la radiothérapie et de la chimiothérapie, ce qui est extrêmement agressif. Malgré tout, ce traitement peut permettre de sauver jusqu'à 70 % des enfants. Mais il y a des séquelles. Et on n'arrive pas à sauver les 30 % des enfants restants.

QU'AVEZ-VOUS DÉCOUVERT ?

On s'est intéressé à une découverte assez récente : la présence de réseaux lymphatiques dans le cerveau. On sait que ces réseaux lymphatiques servent à acheminer les cellules tumorales vers d'autres sites distants, et donc à faire des métastases. On s'est donc dit que si on coupait la génération de ces réseaux lymphatiques, on pourrait empêcher le développement de ces métastases. Mais on s'est aussi rendu compte que ces réseaux lymphatiques pouvaient avoir un rôle très positif.

LEQUEL ?

Dans les cas de cancers les moins évolués, ces réseaux lymphatiques apportent aussi des cellules immunitaires au cerveau et aux tumeurs. Donc ils aident à combattre la maladie, grâce à ces cellules immunitaires.

ET QUAND LE CANCER EST PLUS DÉVELOPPÉ ?

Lorsque le cancer est plus développé, il prend le pas sur le système immunitaire, qui est alors complètement dé-

bordé. Et là, le cancer se développe en créant des métastases, par ces mêmes réseaux lymphatiques. Il y a donc un effet positif dans le cas des cancers les moins évolués, et un effet négatif pour les cancers plus développés. On peut donc imaginer un traitement à donner uniquement dans le cas des cancers les moins développés. Pour les cancers les plus évolués, il faudrait alors miser sur un anticorps, ou quelque chose comme ça.

QUELLE SERA LA PROCHAINE ÉTAPE ?

Il faudra lancer un essai clinique, et donner aux patients un traitement sous la forme d'une protéine, le facteur de croissance endothélial vasculaire C (VEGFC), ou sous la forme d'un anti VEGFC. Pour les cancers les moins développés, en apportant ce VEGFC, cela devrait permettre la croissance des vaisseaux lymphatiques pour favoriser le système immunitaire, et donc aider à combattre la tumeur.

« POUR FAIRE DES ESSAIS CLINIQUES CHEZ L'ENFANT, IL FAUT PRENDRE TOUTES LES GARANTIES NÉCESSAIRES, ET BEAUCOUP PLUS QUE CHEZ L'ADULTE. DU COUP, CELA COÛTE BEAUCOUP PLUS CHER »

QUAND POURRAIT AVOIR LIEU CET ESSAI CLINIQUE ?

Avant de lancer un essai clinique chez l'homme, il faut tester chez l'animal. Donc nous allons lancer des expériences *in vivo* pour montrer que chez la souris, on arrive bien à utiliser cette molécule comme inhibiteur des tumeurs.

AU MIEUX, QUEL EST LE CALENDRIER ESPÉRÉ ?

Si j'ai le financement nécessaire, j'espère pouvoir commencer les expériences pour un essai clinique en 2022.

FINALEMENT, POURQUOI LES ENFANTS N'ONT-ILS PAS ACCÈS À DES TRAITEMENTS CONÇUS SPÉCIFIQUEMENT POUR EUX ?

Parce qu'il est beaucoup plus onéreux de faire des essais cliniques chez les enfants. En effet, pour faire des essais cliniques chez l'enfant, il faut prendre toutes les garanties nécessaires, et beaucoup plus que chez l'adulte. Du coup, cela coûte beaucoup plus cher. Voilà pourquoi, le plus souvent, on recycle les traitements découverts chez l'adulte, et on les adapte pour les enfants.

brun.monacohebdo@groupecaroli.mc

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



Sonia Martial et sa doctorante, Manon Penco-Campillo.

© Photo DR