

Christine Maillard



www.imagineformargo.org

Mieux connaître les tumeurs des enfants et adolescents, développer des essais cliniques innovants, accélérer l'accès à l'innovation, faciliter l'investissement dans des médicaments spécifiques aux enfants : tels sont les objectifs de cette jeune association, qui fonctionne pour le moment sans adhérents mais avec des donateurs.

Figure 1 (photographie Peter Lindbergh). Après sa campagne d'affichage nationale de septembre 2015, l'association comptait près de 50 000 donateurs. La course/marche « enfants sans cancer » dans le parc de Saint-Cloud a permis de collecter 1 million d'euros en 2015, avec 2 500 participants, et 21 000 donateurs. Pour le 25 septembre 2016, elle espère deux fois plus de participants (www.enfantssanscancer.com).

« **V**otre fille a un cancer, le pronostic est très sombre, nous ne savons pas la guérir. » C'est par ces mots que Patricia Blanc, présidente de l'association Imagine for Margo a appris que sa fille, alors âgée de 14 ans, avait une tumeur cérébrale incurable. Quelques mois après le décès de Margo, elle fonde, en novembre 2011, une association, pour délivrer le message de Margo « Vas-y, bats-toi, gagne », et pour que « le rêve de pouvoir guérir tous les enfants atteints de cancer devienne réalité ».

Car le constat est « simple et choquant » : malgré une incidence annuelle de 2 500 nouveaux cas de cancers pédiatriques (1 700 chez l'enfant, 800 chez l'adolescent), malgré une mortalité élevée à 500 décès par an (ce qui en fait la première cause de décès par maladie dans cette tranche d'âge), et un taux de séquelles graves (cardiaques, neurologiques, motrices) à 40 %, le nombre d'essais cliniques chez l'enfant reste très faible, et la plupart de ces essais recourent à des médicaments destinés aux adultes et seulement adaptés au poids de l'enfant, alors que les enfants « ne sont pas des adultes en miniature ».

Devant ce manque d'accès à l'innovation thérapeutique chez l'enfant, l'association s'est donné pour objectif principal d'accélérer la recherche de traitements spécifiques et innovants pour ces cancers, en la finançant grâce aux fonds récoltés auprès de ses donateurs lors des événements, notamment la course Enfants sans cancer, qu'elle organise en septembre, le mois du cancer chez l'enfant (figure 1). Ainsi, 90 % des 3 millions d'euros récoltés en quatre ans ont été affectés à la recherche.

Pour faire avancer la recherche sur les cancers pédiatriques, l'association promeut la collaboration entre chercheurs, laboratoires pharmaceutiques, législateurs et autres associations de parents. Elle réunit l'Institut national du cancer (INCa), les industriels du médicament, les

grands financeurs (Fondation ARC, Ligue contre le cancer), des médecins et des associations homologues, lors de son colloque annuel « Vers une recherche spécifique sur les cancers des enfants », à l'occasion de la Journée mondiale du cancer des enfants, le 15 février (figure 2). Au 2^e colloque, elle se réjouissait que six « centres labellisés INCa de phase précoce » (CLIP²) soient spécifiquement créés pour les enfants⁽¹⁾, avec des équipes dédiées, réparties sur le territoire national (pour l'Île-de-France, institut Curie et institut Gustave-Roussy [IGR], et Lille, Lyon, Marseille, Nantes). En 2016, le 3^e colloque a commencé par l'annonce d'une union européenne des associations, s'unir pour guérir : Unite2Cure (encadré).

Innover dans la recherche clinique

Membre de la Société européenne d'oncologie pédiatrique (SIOP Europe ou SIOPE, elle-même membre de la Société internationale d'oncologie pédiatrique [SIOP]), l'association est aussi partenaire du réseau *Innovative Therapies for Children with Cancer* (ITCC) qui regroupe 50 institutions européennes de recherche en pédiatrie (dont l'IGR, l'institut Curie, l'hôpital Trousseau, l'hôpital Robert-Debré) pour financer des essais précoces européens. Ainsi, l'association a financé en partie l'essai VINILO (gliomes de bas grade) en 2012, l'essai BEACON (neuroblastomes en rechute) en 2013, l'essai BIOMEDE⁽²⁾ (*BI*ological



MEDicine for diffuse intrinsic pontine glioma Eradication, pour les gliomes du tronc cérébral, dont la médiane de survie est de neuf mois) en 2014.

En 2015, l'association s'est engagée à verser 1 million d'euros afin que l'essai ESMART commence au plus vite, car « *le temps est précieux pour les familles, dès lors qu'il y a une rechute* ». Financé aussi par l'INCa et promu par l'IGR, cet essai, inscrit dans le programme d'accès sécurisé aux thérapies ciblées innovantes (AcSé)^[3], est destiné aux enfants cancéreux en situation d'échec thérapeutique, ayant eu une analyse moléculaire de leur tumeur, liquide ou solide (260 enfants inclus en trois ans) ; il compare sept bras (six avec plusieurs molécules quelquefois associées et mises à disposition par les laboratoires, parmi les plus efficaces chez l'adulte, mais n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché ni de recommandation temporaire d'utilisation chez l'enfant, et un bras immunothérapie), dans le cadre sécurisé d'un CLIP² en France, et dans le cadre de l'ITCC dans les autres pays européens. « *Le design unique de cet essai va leur permettre d'avoir accès à tout un panel d'innovations de manière précoce et dans le cadre sécurisé d'une étude clinique* », selon Birgit Geoerger, oncopédiatre à l'IGR, coordinatrice du comité essais cliniques du réseau ITCC. L'objectif est de doubler en deux ans le nombre de médicaments anticancéreux dans cette tranche d'âge.

Rendre l'environnement réglementaire plus favorable

Un autre objectif, partagé avec SIOPE, est de modifier la réglementation pédiatrique européenne afin qu'elle réponde mieux aux besoins des enfants et des adoles-

cents atteints de cancer ou d'autres maladies graves (**enca-dré**). En mars 2015, Imagine for Margo a interpellé le gouvernement français afin qu'il fasse des propositions (le règlement pédiatrique est en cours de révision, les propositions doivent être avancées d'ici 2017) pour faciliter l'investissement de l'industrie pharmaceutique en pédiatrie. Il s'agit aussi de lutter contre les dérogations accordées aux laboratoires, qui leur permettent de ne pas investir dans les essais thérapeutiques chez l'enfant, la rentabilité de cette recherche étant très faible, car s'il y a bien une soixantaine de cancers pédiatriques⁽⁴⁾, chacun d'entre eux reste une maladie rare. En mai 2016, Patricia Blanc a rencontré le commissaire européen à la Santé, Vytenis Andriukaitis, pour lui faire comprendre l'urgence de changer ce règlement.

Par ailleurs, Imagine for Margo souhaite la duplication sécurisée et coordonnée des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) accordées à un enfant pour certains médicaments, pour informer familles et médecins de la délivrance d'une ATU, afin que d'autres enfants puissent en bénéficier. Elle milite aussi pour la création d'un observatoire du cancer des enfants.

Enfin, l'association aide à améliorer le bien-être des familles et enfants cancéreux hospitalisés. •



Figure 2. Le 14 février 2015, pour marquer la journée dédiée au cancer de l'enfant, Imagine for Margo avait déposé au pied de la tour Eiffel 2 500 papillons, symbolisant les 2 500 enfants et adolescents diagnostiqués chaque année.

Cancers pédiatriques : les associations européennes « s'unissent pour guérir »

De nombreuses associations françaises (fédération Enfants-cancer-santé, SFCE, Cent pour sang la vie, le défi de Fortunée, l'association Hubert Gouin - Enfance & Cancer, Laurette Fugain, l'Étoile de Martin, Lisaforever, association Aïda, Fondation ARC) ont rejoint l'alliance européenne Unite2Cure, dont Imagine for Margo est cofondatrice.

Unite2Cure et la Société européenne d'oncologie pédiatrique (SIOPE) ont préparé une résolution, revue par la Commission environnement et santé publique (Bruxelles) et présentée au Parlement européen, afin d'adapter le règlement pédiatrique aux spécificités des cancers et des maladies rares des enfants.

1. Les CLIP2 ont été instaurés à partir de 2010 et, sur les 16 centres labellisés de phase précoce jusqu'en 2019, 6 ont également une activité en cancérologie pédiatrique (ils sont financés à 60 % par la Ligue contre le cancer, les essais cliniques de phases I et II étant financés notamment par la Fondation ARC).

2. Cet essai associe à la radiothérapie trois thérapies ciblées, et son objectif est de rendre systématique la biopsie cérébrale stéréotaxique pour avoir une analyse moléculaire de la tumeur, dès le diagnostic initial.

3. Le programme AcSé se décline en essais cliniques de phase II, chacun portant sur un médicament ciblé ayant obtenu une AMM, ou en passe de l'obtenir, dans une indication cancéreuse donnée, et dont le mécanisme d'action pourrait le rendre actif sur d'autres cancers. L'essai AcSé-crizotinib : environ 180 patients, dont

11 enfants, ont reçu ce médicament (AMM dans le traitement du cancer du poumon avec translocation activatrice du gène ALK), qui cible les altérations des gènes ALK, MET, RON et ROS1, retrouvées dans plus de 20 cancers (colorectaux, du rein, lymphomes, etc.). L'essai AcSé-vémurafénib, lancé fin 2014, évalue l'efficacité et la tolérance de ce médicament (AMM dans le mélanome avec mutation V600 du gène BRAF), chez 500 patients, dans une dizaine d'autres cancers ayant cette même mutation.

4. Tumeurs cérébrales, médulloblastome et tumeurs primitives neuroectodermiques, gliomes, néphroblastome, neuroblastome, maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien, sarcome d'Ewing, ostéosarcome, tumeurs osseuses, rhabdomyosarcome, sarcome des parties molles, tumeur desmoïde, tumeurs du foie, tumeurs génitales, tumeurs germinales, tumeurs rares.