



10 ANS D'HISTOIRE COMMUNE CONTRE LE CANCER DES ENFANTS

LIVRET SOIRÉE DU 14 SEPTEMBRE 2023

Plus d'informations sur :

imagineformargo.org


institut
Curie

ENSEMBLE. PRENONS
LE CANCER DE VITESSE

IMAGINE
FOR
Margo
Children without CANCER

SES PREMIERS PAS
SON PREMIER JOUR D'ÉCOLE
SES PREMIÈRES COPINES
SON PREMIER BISOU
SA PREMIÈRE CHIMIO
SON PREMIER COMBAT



Comme Louise, chaque année
en France, 2500 enfants et adolescents
sont diagnostiqués d'un cancer.

Ensemble, gagnons ce combat.

Faites un don sur imagineformargo.org

IMAGINE
FOR *Margo*
Children without CANCER



Pr. Thierry Philip Président du directoire de l'Institut Curie

Cher-e-s ami-e-s,

Année après année, pas après pas, contribuer ensemble à la lutte contre les cancers pédiatriques est essentiel. Essentiel pour la recherche bien sûr mais essentiel aussi pour l'amélioration de la prise en charge des enfants malades et plus largement des familles.

Ici, à l'Institut Curie, dans la continuité des valeurs de nos illustres fondateurs que sont la professeure Marie Curie mais également le docteur Claudius Regaud, nous sommes convaincus que le continuum recherche, soins et transmission des savoirs, au quotidien sur un même site, est absolument fondamental pour progresser dans notre combat commun.

J'ai passé une partie de ma vie à soigner des enfants malades du cancer. Lorsque j'ai commencé au début des années 1980, nous guérissions moins d'un enfant sur deux. Aujourd'hui, 8 sur 10 guérissent. C'est un progrès considérable. Mais cela signifie aussi que près de 20 % des enfants malades, c'est-à-dire 1 enfant sur 5, meurent. Des progrès sont possibles et les enjeux majeurs. Pour avancer désormais, je suis intimement convaincu que c'est aussi par la recherche fondamentale que nous parviendrons à dépasser ce plafond de verre. Pourquoi l'hétérogénéité ? Pourquoi la plasticité ? Pourquoi certaines cellules échappent au traitement ? Il y a aussi

"À l'Institut Curie comme à l'association Imagine for Margo, c'est bien l'avenir et l'espoir qui nous animent pour continuer le combat."

énormément de questions liées aux séquelles et à la qualité de vie. Et bien sûr, si la prise en compte des spécificités liées à l'âge, au sexe, aux trajectoires... est de mieux en mieux envisagée, il nous faut encore poursuivre dans cette voie.

Les défis sont nombreux et complexes. Nous avons donc besoin de combiner de multiples approches pour mieux accompagner, comprendre, innover et traiter.

C'est un combat excessivement coûteux et qui nécessite la mobilisation de l'ensemble des acteurs de la société : pouvoirs publics, acteurs économiques, fondations, associations, entreprises, industriels et particuliers, citoyennes et citoyens, chacun peut jouer un rôle à son niveau. Il est certain que cette dynamique collective impacte encore davantage nos capacités d'innovation.

A cet égard, l'engagement et le travail mené par l'association Imagine for Margo depuis plus de dix ans à l'échelle européenne est tout à fait exemplaire et ce, non seulement pour le financement de la recherche et le soin mais également dans sa capacité à mobiliser l'ensemble des acteurs.

Cette rencontre, ce soir, permettra de découvrir, à travers des projets communs, les avancées et les grands enjeux d'aujourd'hui et surtout de demain.

Car à l'Institut Curie comme à l'association Imagine for Margo, c'est bien l'avenir et l'espoir qui nous animent pour continuer le combat.

Merci à Patricia Blanc, présidente d'Imagine For Margo, merci à nos chercheurs, merci à nos médecins, merci à nos partenaires, merci à nos donateurs.

Je conclurai avec ces mots empruntés à Marie Curie : « Dans la vie, rien n'est à craindre, tout est à comprendre ».



Patricia Blanc Présidente fondatrice d'Imagine for Margo

Chers membres, partenaires et grands donateurs d'Imagine for Margo,

Chers chercheurs, médecins et soignants de l'Institut Curie,

Dès la création de l'association, nous avons souhaité soutenir la recherche au niveau européen, mobiliser les meilleurs experts sur les cancers pédiatriques et avoir un impact sur le plus d'enfants possible en France et en Europe. Cela nous a rapidement conduit à rencontrer les formidables équipes de l'Institut Curie et à financer leurs projets de recherche particulièrement innovants.

Depuis 2016, 3,5 millions d'euros ont été alloués par Imagine for Margo à 12 projets innovants de l'Institut Curie, en tant qu'investigateur ou associé.

Ces projets ont bouleversé la prise en charge des cancers de l'enfant. Depuis 2016, des séquençages sont réalisés sur des tumeurs d'enfants en rechute ou au moment de leur diagnostic pour les cancers à haut risque. Cela a permis de mieux comprendre leurs caractéristiques moléculaires et de trouver les « talons d'Achille » propres à ces tumeurs. Cette approche permet d'orienter les enfants vers les traitements les plus adaptés. Cela a considérablement accéléré l'accès à la médecine de précision pour les enfants, en France et en Europe.

Ces séquençages sont maintenant financés et réalisés par l'Etat dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025.

Les données issues de ces séquençages ont permis le lancement de dizaines de nouveaux projets de recherche innovants et porteurs d'espoir pour les patients.

Mieux comprendre, mais aussi mieux soigner.

Financer des projets permettant d'agir sur la toxicité des traitements et donc réduire les séquelles, tester de nouveaux médicaments pour augmenter le taux de guérison, ou encore retarder les rechutes, tels sont les objectifs des projets de l'Institut Curie que nous finançons. Tous ont été sélectionnés pour leur excellence par des Conseils scientifiques indépendants et internationaux.

Notre partenariat avec l'Institut Curie ne se limite pas à financer des projets de recherche. Il consiste aussi à mobiliser, ensemble, tous les acteurs français et européens pour faire bouger les lignes. Ensemble, nous avons contribué à la modification du règlement européen sur les médicaments pédiatriques, proposé par la Commission Européenne. Nous avons aussi agi pour des mesures dédiées aux cancers de l'enfant dans le cadre de la Mission cancer et du premier plan cancer européen. L'Institut Curie a aussi été le premier signataire de notre charte d'engagement sur les cancers de l'enfant, qui fût annoncée lors de notre colloque FAST 2022.

Par ailleurs, nous avons à cœur d'améliorer le quotidien des familles et des enfants à l'hôpital. Nous y avons mené de nombreuses actions et organisé des sorties pour les familles : concert de Mika, distribution de cadeaux lors des fêtes de Noël, achat d'activités pour les enfants, matériel médical ou du mobilier pour la salle de jeux.

Cet événement est une première pour l'association. C'est un moment d'échanges et de rencontres avec les chercheurs et médecins de l'Institut Curie, avec lesquels nous avons l'ambition de créer un monde avec des enfants sans cancer.

En tant que membre, partenaire ou grand donateur de l'association, nous espérons que ce moment privilégié vous permettra d'apprécier l'impact des actions menées par l'association et l'Institut Curie, grâce à vos dons et à votre précieux soutien.

Je tiens à remercier la Direction de L'Institut Curie pour son accueil et l'organisation de cette soirée ainsi que tous les médecins, chercheurs et soignants qui se mobilisent sans relâche auprès des enfants et adolescents atteints de cancer.

LE CANCER DES ENFANTS : UN FLÉAU À COMBATTRE !

IMAGINE FOR MARGO CHILDREN WITHOUT CANCER

L'association **Imagine for Margo - Children without Cancer** a été créée en 2011 par les parents de Margo, décédée d'une tumeur au cerveau à l'âge de 14 ans. Ils ont alors découvert que la recherche en cancérologie était essentiellement axée sur les cancers des adultes, les cancers pédiatriques étant considérés par les industriels comme des maladies rares. Pendant sa maladie, Margo avait initié une collecte en ligne pour aider la recherche sur sa maladie. Après son décès, ses parents ont voulu poursuivre son combat.

Depuis plus de 10 ans, **Imagine for Margo mobilise, sensibilise et collecte des dons afin d'accélérer la recherche contre le cancer des enfants.**

L'association finance des programmes européens qui permettent de mieux comprendre les cancers pédiatriques et de développer des traitements spécifiques, innovants et plus efficaces pour les enfants atteints de cancer, en partenariat avec les meilleurs centres de recherche en cancérologie en France et en Europe. En parallèle, l'association mène de nombreuses actions de bien-être au sein des services d'oncologie pédiatrique et soutient plus de 400 familles à travers toute la France.

<< GO, FIGHT, WIN! >>

C'est le message de vie trouvé dans les cahiers de Margo après son décès et que l'association veut continuer de transmettre.

GO
VAS-Y,

*Saisis les opportunités
qui se présentent, ne manque
pas une chance de réaliser
tes rêves.*

FIGHT
BATS-TOI,

*Contre tous
les moments difficiles
qui t'arriveront.*

WIN
GAGNE !

*Accomplis les choses que
tu veux, réalise tes rêves
et essaie toujours d'être
une personne meilleure.*



Trois mots écrits par Margo et retrouvés dans ses cahiers après son décès. Trois mots pour combattre un fléau. Trois mots d'espoir pour tous les enfants et adolescents touchés par la maladie.

Au travers de ce texte, **Margo nous a transmis sa force et sa détermination afin que tous ensemble nous construisions un monde avec des enfants sans cancer.**

IMAGINE FOR MARGO

NOS MISSIONS

Depuis 2011, Imagine for Margo agit pour faire avancer la cause du cancer des enfants à travers **4 missions** :

Financer la recherche



afin d'accélérer l'accès des enfants aux traitements innovants dans le cadre d'essais cliniques spécifiques et adaptés et d'accroître les connaissances sur les cancers pédiatriques.

Sensibiliser au cancer des enfants



pour que le cancer des enfants soit connu de tous, qu'il ne soit plus un sujet tabou et que chacun se sente concerné par ce fléau qui peut toucher n'importe quel enfant à n'importe quel moment.

Mobiliser les acteurs de la recherche



pour lever les freins réglementaires et administratifs qui ralentissent la recherche, et inciter les industriels à investir en oncologie pédiatrique.

Améliorer le bien-être des enfants malades



afin de les soutenir dans leur quotidien difficile, en leur permettant de participer à des activités ludiques, culturelles, sportives pour leur apporter des moments de joie.

NOS CHIFFRES CLÉS

17 
millions d'euros
affectés à la recherche
contre le cancer

42 
programmes
de recherche
dont
12 
programmes
de recherche
avec  ENSEMBLE, PRENDONS
LE CANCER DE VÉRITÉ

28 
nouveaux
traitements
+450
familles
soutenues



NOS VALEURS

Chez Imagine for Margo chacune de nos actions et initiatives s'appuie sur **5 valeurs fondatrices** qui ont fait notre succès depuis nos débuts en 2011. L'histoire humaine de Margo et son combat contre la maladie sont à l'origine de ces valeurs porteuses d'espérance.

Energie positive

Parce que notre histoire est ancrée dans un évènement douloureux, que nous avons su transcender, nous avons à cœur de mettre cette énergie positive dans toutes nos actions et initiatives, pour apporter de l'espoir aux familles touchées par la maladie.

Innovation

C'est parce qu'il n'existait pas ou peu de médicaments adaptés aux enfants en 2011 que notre combat a commencé avec un souci d'innovation pour faire bouger les lignes de la cause, à tous les niveaux : recherche, levée de fonds, sensibilisation.

Culture du résultat et de l'excellence

C'est le moteur de notre association. Guérir plus et guérir mieux les enfants atteints de cancer. Pour atteindre cet objectif, nous savons nous entourer des meilleurs professionnels dans chacun des domaines, pour faire avancer la cause de manière impactante.

NOTRE VISION : UN MONDE AVEC DES ENFANTS SANS CANCER

Parce que les mots « enfant » et « cancer » ne devraient pas être utilisés ensemble, Imagine for Margo a pour vision de :

- Guérir plus et mieux le cancer des enfants, en ayant un véritable impact sur l'espérance de vie.
- Faire de la cause du cancer des enfants une cause connue par tous, pour accroître le déploiement de ressources, pour le combattre, et améliorer le bien-être des enfants malades.
- Rassembler et fédérer les énergies aux niveaux français et européen pour maximiser l'impact de nos initiatives :

Changer le monde ENSEMBLE.

Rassemblement

Nous rassemblons, fédérons, tous les acteurs de la cause du cancer des enfants : familles, médecins, chercheurs, pouvoir publics, industrie pharmaceutique, collecteurs, partenaires, associations, en France et en Europe, pour donner plus d'impact à nos actions.

Responsabilité

Nous voulons créer un avenir où aucun autre enfant et sa famille n'aura à vivre sans espoir. Notre engagement est sans faille. Toutes nos actions de collecte de fonds, de mobilisation, de sensibilisation à la cause, ont un seul et même objectif : faire reculer le cancer des enfants. Nous œuvrons de manière transparente, en appliquant les meilleures pratiques de gouvernance et de pilotage.

INSTITUT CURIE

1^{ER} CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER EN FRANCE

Fondé en 1909 sur un modèle conçu par Marie Curie « de la recherche fondamentale aux soins innovants », l'Institut Curie est une fondation reconnue d'utilité publique qui rassemble plus de 3600 collaborateurs mobilisés pour lutter contre le cancer.

Chaque année, le cancer frappe 400 000 personnes. C'est la première cause de mortalité en France. Conscient des enjeux de la recherche dans la lutte contre le cancer, l'Institut Curie mobilise ses ressources permettant aux chercheurs et médecins de travailler ensemble, assurant ainsi la continuité entre l'innovation scientifique et les soins aux patients.

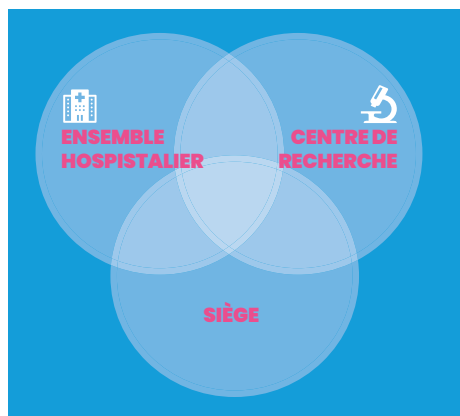
L'Institut Curie réunit en un même lieu le 1^{er} Centre de recherche français sur le cancer, un Département de recherche translationnelle, qui permet d'accélérer la mise à disposition des innovations scientifiques pour les patients et un Ensemble hospitalier de pointe à dimension humaine.

Son originalité tient à une démarche unique dans un environnement unique: le rapprochement de chercheurs, de soignants et de patients permettant d'accélérer la mise à disposition de diagnostics et de traitements nouveaux.

Cette spécificité du modèle Curie permet un réel gain de temps : les découvertes issues de la recherche fondamentale sont en effet plus rapidement "traduites" en traitements efficaces pour de très nombreux patients en France et partout dans le monde.



©Institut Curie/ Uriel Chantraine



3.786
MÉDECINS, SOIGNANTS,
CHERCHEURS

232.000
DONATEURS

436,6 M€
DE BUDGET TOTAL
DONT 15% DE LA GÉNÉROSITÉ DU PUBLIC

UN ENSEMBLE HOSPITALIER DE RENOMÉE MONDIALE

L'Ensemble hospitalier de l'Institut Curie est un établissement de référence, réparti sur trois sites, Paris, Orsay et St Cloud.

L'Institut Curie centre référence pour le cancer du sein, de l'œil et des tumeurs pédiatriques, traite tous les cancers y compris les plus rares. Pionnier dans la médecine de précision, il propose une prise en charge globale, du diagnostic au traitement et un parcours personnalisé avec tout l'accompagnement nécessaire ayant comme priorité la qualité de vie du patient.

La dimension humaine occupe une place prépondérante, associée bien sûr à la mise à disposition de techniques toujours plus innovantes, en chirurgie et en oncologie médicale mais aussi en radiothérapie qui, depuis l'origine de l'institut, reste un domaine d'excellence.

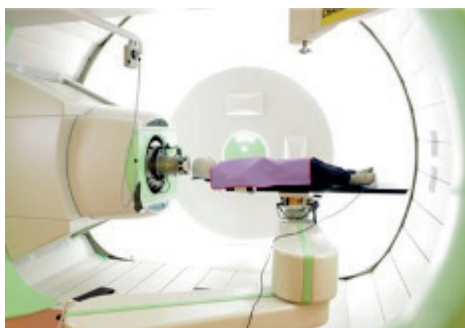
4 PRIORITÉS

Intensifier les efforts en immunothérapie et faire du système immunitaire une arme contre le cancer grâce à l'ouverture du premier Centre d'Immunothérapie des cancers en France.

Améliorer nos connaissances en radiothérapie pour mieux comprendre les effets des différents types de radiation et adapter ce traitement encore plus finement à chaque patient.

Explorer la cellule tumorale et son environnement grâce à une analyse multidimensionnelle : la biologie des systèmes pour une médecine toujours plus personnalisée.

Optimiser le parcours patient et continuer d'innover dans la prise en charge pour guérir toujours plus de malades



CHIFFRES CLÉS :



2.390 COLLABORATEURS



245 MÉTIERS DIFFÉRENTS



60 NATIONALITÉS



149 ÉLÈVES INFIRMIÈRES ET INFIRMIERS



89 DOCTORANTS, MASTERS ET INTERNES



993 SOIGNANTS



54.979 PATIENTS DONT 11.691 NOUVEAUX PATIENTS



112.434 CONSULTATIONS

1^{ER} CENTRE DE RECHERCHE FRANÇAIS SUR LE CANCER

Le Centre de recherche de l'Institut Curie est constitué de 13 unités mixtes de recherche en lien avec le CNRS, l'Inserm et certaines universités franciliennes et comprend plus de 1200 collaborateurs répartis sur 3 sites en Ile-de-France.

Il s'inscrit dans une dynamique d'excellence et est aujourd'hui le premier centre français de recherche en cancérologie.

Fondés sur une démarche multidisciplinaire, les travaux des chercheurs visent à :

COMPRENDRE le fonctionnement de la cellule, qu'elle soit normale ou cancéreuse.

DÉCRYPTER les événements cellulaires qui mènent aux cancers afin de mieux les combattre

FAIRE PROGRESSER la prévention, le diagnostic et les traitements.

DES AVANCÉES MAJEURES EN CANCÉROLOGIE

Mise au point par les chercheurs de traitements ciblant des anomalies spécifiques des cellules tumorales afin de les éliminer.

Identification des familles à haut risque de cancers, grâce aux travaux en oncogénétique.

Innovation dans la prise en charge des patients: chirurgie conservatrice de plus en plus respectueuse de l'intégrité corporelle, nouvelles chimiothérapies moins agressives et radiothérapie de précision adaptée à la forme de chaque tumeur.

Adaptation du traitement pour les cancers de l'enfant grâce à la génomique



CHIFFRES CLÉS :



13 UNITÉS MIXTES DE RECHERCHE



86 ÉQUIPES DE RECHERCHE



1 DÉPARTEMENT DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE



10 PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES



1.258 COLLABORATEURS



3 LABEX, 1 SIRIC, 1 EQUIPEX,



428 PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DONT 146 AVEC UN IMPACT FACTOR >33,6% ET 43 AVEC UN IMPACT FACTOR >8,5%



28 FINANCEMENTS ERC EN COURS

AU CŒUR DE LA LUTTE CONTRE LES CANCERS DE L'ENFANT

Chaque année, près de 2.300 nouveaux cas (de 0 à 17 ans) de cancers pédiatriques sont diagnostiqués en France. Huit enfants sur dix guérissent mais ce n'est pas assez.

Les cancers de l'enfant sont des maladies rares, mais restent tout de même un véritable enjeu de santé publique. Malgré les progrès importants réalisés au cours des quatre dernières décennies, le cancer reste la deuxième cause de mortalité chez les moins de 15 ans, après les accidents.

Au travers de son centre SIREDO (Soins, Innovation, Recherche, en oncologie de l'Enfant, de l'Adolescent et de l'adulte jeune) l'Institut Curie a développé une expertise mondialement reconnue en matière de recherche et de prise en charge des cancers pédiatriques.

Créé en 2017, SIREDO, est le 1er centre en France entièrement dédié aux cancers des moins de

25 ans. Il a pour objectif principal d'assurer les meilleurs soins et une prise en charge globale des jeunes patients. Pour y parvenir, le centre d'oncologie pédiatrique maintient un continuum soin-recherche en réunissant des équipes de recherche pluridisciplinaires (recherche fondamentale et translationnelle) et le département clinique. Cette proximité est un accélérateur pour l'innovation, visant à renforcer les outils diagnostiques, affiner le pronostic et proposer de nouvelles approches thérapeutiques.

Les projets de recherche au sein de SIREDO portent principalement sur les tumeurs d'Ewing et autres sarcomes, les neuroblastomes, les tumeurs rhabdoïdes, les médulloblastomes et les rétinoblastomes. SIREDO comprend 5 équipes de recherche, dont 3 associées, qui apportent des expertises complémentaires sur l'étude de ces pathologies.



L'équipe «Diversité et plasticité des tumeurs de l'enfant» dirigée par le Dr Olivier Delattre, se concentre sur l'étude des sarcomes, notamment du sarcome d'Ewing, ainsi que des neuroblastomes. Leur objectif principal est de définir les altérations moléculaires qui caractérisent les tumeurs pédiatriques et

d'étudier leurs conséquences fonctionnelles dans le contexte cellulaire approprié. L'équipe a récemment mis en évidence l'expression de gènes hautement spécifiques dans le sarcome d'Ewing, et plus largement dans certains sarcomes et tumeurs pédiatriques (MolecularCell,2022).

L'équipe « Recherche Translationnelle en Oncologie Pédiatrique » (RTOP), co-pilotée par le Dr Gudrun Schleiermacher et le Pr Franck Bourdeaut, dont l'objectif principal est de mieux caractériser les biomarqueurs dans les tumeurs solides, en particulier le neuroblastome et les tumeurs rhabdoïdes malignes et d'étudier les mécanismes sous-jacents qui conduisent aux altérations observées. Ces biomarqueurs sont alors utilisés comme marqueur de surveillance de la maladie et permettent également de développer de nouvelles approches thérapeutiques. L'équipe mène ou est associée à plusieurs projets dans le cadre de programmes de séquençage nouvelle génération de cancers pédiatriques de haut risque, tel que MAPPYACTS et MICCHADO.

L'équipe « Signalisation, Développement et Tumeurs Cérébrales » dirigée par le Dr Olivier Ayrault dont la thématique est de décrypter les mécanismes impliqués dans la formation du médulloblastome, la tumeur maligne du cerveau la plus répandue chez l'enfant. S'agissant d'une tumeur pédiatrique, l'équipe développe des approches permettant de combiner la biologie du développement, la neurobiologie ainsi que la biologie des tumeurs dans le but d'obtenir une vision la plus intégrée possible de ces tumeurs, et de pouvoir également établir un continuum entre la recherche fondamentale et appliquée.

L'équipe du Dr Celio Pouponnot «Signalisation et Progression Tumorale» dont les travaux portent sur les tumeurs pédiatriques du système nerveux central et les effets de la radiothérapie. Une grande partie de leurs travaux se focalisent sur le médulloblastome, une tumeur pédiatrique qui se développe au niveau du cervelet et qui représente la tumeur cérébrale maligne la plus fréquente chez l'enfant. Ils cherchent ainsi à comprendre la biologie du médulloblastome, identifier des vulnérabilités potentielles et les échecs de la radiothérapie afin d'améliorer les traitements.

L'équipe «Oncologie Moléculaire», dirigée par le Dr François Radványi, est impliqué à la fois dans la recherche fondamentale et translationnelle sur le rétinoblastome, une tumeur de la rétine en développement apparaissant chez de très jeunes enfants et pour laquelle l'Institut Curie est le centre de référence en France. Leur travail est réalisé en collaboration avec plusieurs départements de l'hôpital (chirurgie, pédiatrie, radiologie, génétique, pathologie) et plusieurs équipes du centre de recherche (équipe Signalisation et progression tumorale, laboratoire d'imagerie translationnelle en oncologie).

Soin

Chaque année, le service de Pédiatrie et Adolescent et Jeunes Adultes (AJA) de l'Institut Curie, dirigé par le Dr Daniel Orbach, accueille près de 350 nouveaux patients suivis par des équipes multidisciplinaires de soignants médicaux et paramédicaux, éducateurs... qui assurent les soins les plus efficaces et accompagnent les jeunes patients dans leur quotidien.

Le département dispose de 18 lits en pédiatrie et de 8 lits AJA. Il prend en charge toutes les tumeurs solides de l'enfant, y compris les lymphomes, de la naissance à 25 ans. En 2021, les principales pathologies tumorales traitées ont été :

- Les sarcomes (26%),
- Les tumeurs du système nerveux central (25%),
- Les rétinoblastomes (19%).

Le développement de l'unité AJA et la construction de structures de suivi à long terme sont les objectifs actuels de développement pour le service. Côté traitements, l'immunothérapie, qui apporte de nombreux espoirs pour les traitements adultes, est également un axe de développement en pédiatrie.

CHIFFRES CLÉS :

1ÈRE CAUSE DE MORTALITÉ PAR MALADIE CHEZ L'ENFANT.

**1.850 ENFANTS DE 0 À 15 ANS ET
450 ADOLESCENTS DE 15 À 17 ANS
NOUVELLEMENT ATTEINTS CHAQUE
ANNÉE.**

**PLUS DE 500 JEUNES PATIENTS SONT PRIS
EN CHARGE À L'INSTITUT CURIE PAR AN.**

**8 ENFANTS SUR 10 GUÉRISSENT DE LEUR
CANCER.**

**70 NOUVEAUX PATIENTS AJA VUS
CHAQUE ANNÉE À L'INSTITUT CURIE**



DES INNOVATIONS SCIENTIFIQUES CONJOINTES AU BÉNÉFICE DES ENFANTS

Près de 100 types de cancers différents affectent les enfants, les adolescents et les jeunes adultes. La spécificité de leur cancer exige des efforts substantiels pour **mieux comprendre les mécanismes responsables et la résistance aux traitements**.

Pour répondre à ces défis, **Imagine for Margo a financé des projets de recherche ambitieux (3,5 M d'€)** qui dépassent nos frontières et qui sont notamment portés par les médecins et chercheurs de l'Institut Curie.

Ces projets ont pour vocation à **mieux comprendre le développement des cancers pédiatriques** (plus de 1300 enfants concernés) et à **développer des thérapies nouvelles**, efficaces et entraînant le moins d'effets secondaires possible. Ces projets sont tournés vers l'avenir puisqu'ils permettent aux enfants et aux adolescents **d'accéder à une médecine de pointe**, plus personnalisée et plus adaptée aux spécificités de leur cancer.

2016

MAPPYACTS (Dr. Gudrun Schleiermacher)

Identification des facteurs impliqués dans les tumeurs et leucémies en rechute.

700.000 €

2018

MICCHADO (Dr. Gudrun Schleiermacher)

Identification des gènes et facteurs dans les cancers pédiatriques à haut risque dès le diagnostic.

1,2 millions d'€

RTOP (Dr. Gudrun Schleiermacher)

Identification des facteurs permettant de comprendre l'évolution et la résistance thérapeutique des neuroblastomes.

120.000 €

PEDIATRIC CANCER BIG DATA PROJECT (Dr. Gudrun Schleiermacher)

Plateforme mondiale regroupant et partageant les données cliniques, génétiques et biologiques des patients.

240.000 €

2021

BEACON BIO (Dr. Gudrun Schleiermacher)

Mieux comprendre et identifier de nouvelles cibles moléculaires pour les neuroblastomes à haut risque.

301.000 €



2018

SARCOMED'EWING (Dr. Olivier Delattre)

Identification de nouvelles cibles pour développer un traitement par immunothérapie.

45.000 €

2019

TAG-N-TRAK (Dr. Daniel Orbach)

Détecter et traiter les tumeurs de l'enfant et du jeune adulte exprimant la cible NTRK.

60.000 €

2020

ASIDNA (Pr. François Doz)

Tenter d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie pour les gliomes de Haut Grade.

278.000 €

EPIRT (Pr. Franck Bourdeaut)

Développement de combinaisons de traitements épigénétiques pour les tumeurs rhabdoïdes.

240.000 €

2021

RETINOBLASTOME (Dr. Denis Malaise)

Evaluation clinique du carboplatine pour le rétinoblastome.

50.000 €

2022

COMBALK (Dr. Gudrun Schleiermacher)

Développement de combinaisons thérapeutiques prometteuses pour le neuroblastome à haut risque.

300.799 €

2023

COBIORB (Pr François Doz)

Identification de biomarqueurs génétiques pour affiner le pronostic et traitement du rétinoblastome.

300.000 €



Programmes permettant de mieux soigner le cancer des enfants



Programmes permettant de mieux comprendre le cancer des enfants

10 ANS DE COMBAT CONTRE LE CANCER DES ENFANTS

MICCHADO

Dr Gudrun Schliermacher – SIREDO – Directeur adjoint, Recherche Translationnelle
Pédiatre oncologue, chercheur, Chef d'équipe RTOP – Unité 830 Inserm – Institut Curie

Identification des gènes et facteurs dans les cancers pédiatriques à haut risque dès le diagnostic.

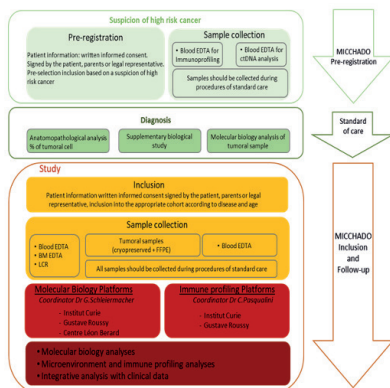
Chaque année en France, 2500 enfants et adolescents sont diagnostiqués d'un cancer; parmi eux, environ 20% ne pourront pas être guéris.

MICCHADO est un programme qui a pour objectif de réaliser une analyse moléculaire complète et une évaluation immunologique des tumeurs et leucémies à haut risque des enfants dès le diagnostic. Grâce à des technologies de pointe, comme le séquençage à haut débit, ces analyses permettent de mieux comprendre les mécanismes d'échappement et de résistance aux traitements dès les premières lignes. Des prélèvements sanguins, réalisés pendant le suivi des patients en plus des séquençages complets initiaux, ont aussi permis de suivre l'évolution des tumeurs de manière très précise grâce à l'ADN circulant.

Ayant débuté fin avril 2018 et ouverte dans les 30 centres de la SFCE, l'étude MICCHADO a pu inclure 554 patients jusqu'en juin 2023, avec une fin des inclusions prévues pour fin 2023.

Les analyses immunologiques et en biologie moléculaire sont encore en cours dans les laboratoires.

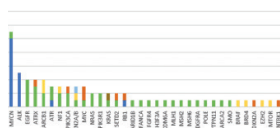
L'étude est en premier lieu un projet de recherche qui servira aux cliniciens. En effet, les résultats des analyses pourront être rendus dans le cadre du soin, dans des situations particulières telles que :



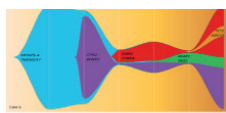
- maladie réfractaire ou en rechute à haut risque sans possibilité de nouvelle biopsie lors d'une rechute comme exigé dans MAPPYACTS (voir après) ;
- inclusion dans MAPPYACTS mais analyse non informative ;
- tumeurs rares sans diagnostic pathologique / moléculaire ;
- ou d'autres contextes justifiant le rendu de l'analyse moléculaire au clinicien référent ou au dossier du patient.

Dans ces situations, les données des analyses effectuées dans MICCHADO seront rendues en fonction de marqueurs : diagnostiques, prédictifs, pronostiques et « théranostiques » par le biologiste en charge de ces analyses. Une procédure spécifique a été élaborée pour cela.

A ce jour, 121 demandes de rendu de résultats au clinicien ont été formulées et approuvées par le comité de pilotage de MICCHADO (patients atteints de neuroblastome, de rhabdomyosarcome, d'ostéosarcome et tumeur d'Ewing ou d'autres tumeurs solides)



Fréquence des altérations génétiques ciblables



Evolution clonale mise en évidence par l'étude de mutations dans l'ADN circulant

Micchado bénéficie d'un soutien d'Imagine for Margo, l'association Hubert Guoin, Kickcancer, PRTK, et MSDAvenir MICCHADO Osteosarcoma, BMS et Roche.

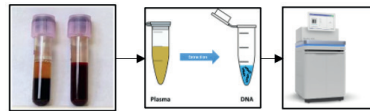
MAPPYACTS

Dr Gudrun Schleiermacher - SIREDO – Directeur adjoint, Recherche Translationnelle
Pédiatre oncologue, chercheur, Chef d'équipe RTOP - Unité 830 Inserm - Institut Curie

Analyse moléculaire avancée des tumeurs et leucémies en rechute.

L'étude MAPPYACTS est une grande étude européenne menée dans 4 pays, promue par Gustave Roussy et coordonnée par la Dr Birgit Georger, oncopédiatre à Gustave Roussy et la Dr Gudrun Schleiermacher, oncopédiatre à l'Institut Curie.

L'objectif est d'analyser l'ensemble des gènes codants d'une tumeur (Séquençage des exons : WES (Whole exome sequencing)) et des gènes exprimés (RNAseq) pour trouver une ou plusieurs anomalies dans les cellules tumorales pour identifier des cibles thérapeutiques et orienter les enfants et adolescents vers de nouvelles options de traitement au moment de la rechute, ou quand le traitement standard s'est relevé insuffisant.



Publiés dans la revue prestigieuse Cancer Discovery en Mai 2022, les résultats de MAPPYACTS posent les bases de l'accès à une médecine personnalisée de précision pour les enfants et adolescents atteints de cancer. La pérennisation du séquençage du génome entier en soins courants est maintenant proposée dans le cadre du plan Médecine France Génomique 2025.

Développement de la « biopsie liquide » chez les enfants et adolescents

Dans le contexte de la médecine de précision, une biopsie liquide est une prise de sang utilisée pour la recherche des fragments d'ADN provenant des cellules tumorales du patient. Dans le cadre d'une recherche du programme MAPPYACTS, nous avons évalué la faisabilité d'une biopsie liquide chez 225 patients atteints de tumeurs en dehors du système nerveux central pour rechercher les modifications dans l'ADN tumoral circulant.

Un séquençage a pu être réalisé avec succès sur l'ADN tumoral circulant de 56% (128/225) de ces patients, et 76% des altérations ciblables présentes dans la tumeur ont été retrouvées dans la biopsie liquide. 94 mutations correspondants à des cibles thérapeutiques ont été identifiés, dont 35 n'avaient pas été détectées lors du séquençage du tissu tumoral. La biopsie liquide pourrait donc épargner une procédure invasive chez certains patients, et elle apporte de nouveaux éléments en rendant également compte de l'hétérogénéité tumorale.

Cette étude a été la première à explorer le rôle de cette technique innovante pour l'analyse d'ADN circulant chez des patients pédiatriques atteints de cancer en échec de traitement. La suite de cette recherche et des études complémentaires seront effectuées dans le cadre de l'étude MAPPYACTS 2 promu par Gustave Roussy et co-financé Par Imagine for Margo.

RTOP-NEUROBLASTOME : DÉVELOPPEMENT DES BIOPSIES LIQUIDES ET ÉTUDE DE L'ÉVOLUTION CLONALE

Dr Gudrun Schleiermacher - Pédiatre oncologue, chercheur, Chef d'équipe RTOP - Unité 830 Inserm - Institut Curie

Identifier les facteurs génétiques impliqués dans les neuroblastomes à haut grade : comprendre l'évolution tumorale, étudier les mécanismes de résistance aux traitements et ouvrir la voie à de nouveaux traitements plus adaptés sont les objectifs du programme de recherche RTOP.

En effet, au cours des dernières décennies, une amélioration globale des stratégies de traitement a conduit à une survie globale à 5 ans d'environ 80 % pour les enfants, les adolescents et les jeunes adultes atteints de cancer.

Cependant, 20 à 25 % des enfants ne peuvent toujours pas être guéris et succomberont à leur maladie. De plus, pour d'autres, un traitement efficace est associé à des effets secondaires importants à court, moyen ou long terme.

De telles améliorations ne peuvent pas répondre à une simple augmentation de l'intensité du traitement d'agents thérapeutiques connus, tels que la chimiothérapie. En particulier, dans le neuroblastome à haut risque et d'autres cancers à haut risque, l'intensité du traitement des stratégies conventionnelles (dont les piliers sont la chimiothérapie conventionnelle et à forte dose, la radiothérapie, la chirurgie) ne peut pas être augmentée davantage, et des modifications supplémentaires de ces traitements ne feront probablement que entraîner peu d'amélioration de la survie globale.

De nouvelles stratégies thérapeutiques sont donc nécessaires de toute urgence, afin de permettre une augmentation de la survie des enfants à haut risque de cancer, et diminuer les séquelles liées aux traitements.

Ces nouvelles stratégies reposent sur une compréhension plus complète des mécanismes moléculaires sous-jacents à l'oncogénèse, ainsi que des mécanismes associés à la progression du cancer, aux mécanismes de résistance et d'échappement, et sur la compréhension des interactions entre les cellules cancéreuses et l'hôte.

D'autres efforts reposent désormais sur l'identification de nouvelles approches thérapeutiques basées à la fois sur une meilleure caractérisation des différents groupes pronostiques et sur l'identification de cibles biologiques actionnables dans les cellules tumorales qui pourraient ensuite conduire à la suggestion de traitements ciblés et éventuellement combinés dans des



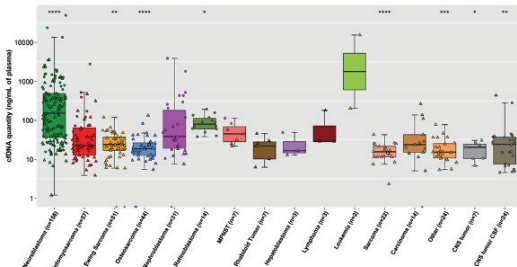
L'équipe RTOP (Recherche Translationnelle en Oncologie Pédiatrique) au congrès Advances in Neuroblastoma Research ANR2023 à Amsterdam, en Mai 2023

groupes de patients spécifiques, en fonction des altérations génétiques et épigénétiques identifiées dans les cellules cancéreuses et de leur interaction avec l'hôte via l'implication du système immunitaire.

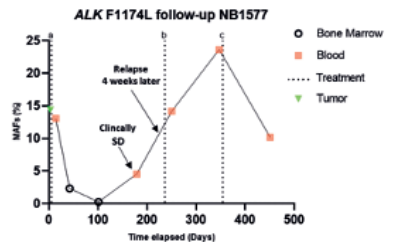
Les principaux objectifs de l'équipe de recherche RTOP (« Recherche Translationnelle en Oncologie Pédiatrique ») sont de promouvoir la recherche translationnelle dans le neuroblastome (NB) et d'autres cancers pédiatriques agressifs : la caractérisation moléculaire et la compréhension des mécanismes sous-jacents conduisant au phénotype observé sont cruciales pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Nous avons donc abordé les questions d'hétérogénéité génétique et épigénétique, d'évolution clonale et de criblage de médicaments à haut débit, y compris les combinaisons et les thérapies séquentielles, dans le but de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le neuroblastome et d'autres cancers pédiatriques très agressifs.

De plus, l'équipe s'est concentrée sur le développement de biopsies liquides (étude ctDNA) comme moyen d'étudier l'évolution clonale et les mécanismes de résistance.



Quantité d'ADN libre circulant dans différents types tumoraux pédiatriques



Etude de la fréquence d'allèle muté (MAF) d'une mutation d'ALK dans l'ADN circulant chez un patient avec un neuroblastome : Mise en évidence d'une augmentation de MAF dans l'ADN circulant avant la mise en évidence d'une progression tumorale radiologiquement

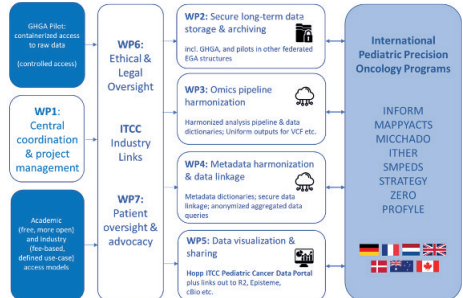
PEDIATRIC CANCER ITCC BIG DATA PROJECT

Dr Gudrun Schliermacher – Pédiatre oncologue, chercheur, Chef d'équipe RTOP – Unité 830 Inserm – Institut Curie

Plateforme mondiale regroupant et partageant les données cliniques, génétiques et biologiques des patients.

Malgré les énormes progrès réalisés ces dernières décennies dans le traitement des cancers de l'enfant, les chances de survie des patients atteints de formes à haut risque ou après une rechute sont encore très faibles.

En effet, pour les enfants pour lesquels aucune thérapie établie n'est actuellement disponible, un profil moléculaire de la tumeur (et du microenvironnement tumoral) est établie afin d'identifier les médicaments potentiellement appropriés. Les plateformes internationales et nationales pour le moléculaire et la caractérisation des tumeurs remplissent cette fonction de manière très complémentaire et cliniquement significative, offrant une couverture paneuropéenne.



ITCC Big Data Coordinators: David Jones (KITZ) – Patrick Kemmeren (PMC) – Stefan Pfister (KITZ) – WP4: M Lablans, G Schliermacher

Ces programmes sont : INFORM en Allemagne et 12 autres pays ; MAPPYACTS & MICCHADO en France et 3 autres pays, IOTHER aux Pays-Bas, SM-PAEDS en Grande-Bretagne, le programme danois de profilage du cancer infantile, le Zero Childhood Cancer Programme en Australie et le programme PROFYLE au Canada. ITCC fournit, aussi, un réseau bien établi de plus de 60 centres d'essais cliniques de phase précoce en Europe, qui coordonne la majorité des études cliniques de phase I/II en oncologie pédiatrique en Europe (à la fois des études pharmaceutiques et des études universitaires) avec une sensibilisation en Israël, en Australie et au Canada.

Il est crucial pour les enfants et les adolescents atteints de cancer que les données moléculaires et les informations sur le suivi clinique soient réunies à partir des différents programmes afin d'augmenter la probabilité de succès des futurs essais cliniques basés sur les caractéristiques moléculaires.

La plateforme d'intégration de données ITCC a pour objectif, la création d'une hub d'intégration de données durable rassemblant les données clinico-biologiques des différents programmes nationaux de caractérisation moléculaire.

Nos équipes participent à cet effort par la contribution de données issues de nombreux programmes comme MICCHADO et par la coordination du WP 4 (annotations cliniques)

La structuration des données clinico-biologiques des programmes participants (MICCHADO, etc) est une première étape clé qui est possible, à l'Institut Curie, grâce au soutien d'Imagine for Margo, avec le financement d'un bioinformaticien.

TAG- N- TRAK

Dr Daniel Orbach – Chef de service clinique du SIREDO à l'Institut Curie

Certaines tumeurs rares contiennent une protéine issue de la fusion de 2 gènes dont l'un implique un gène nommé NTRK. Ce gène a été initialement étudié car il était impliqué dans le développement de certains cancers de l'enfant ou de l'adulte.

Pendant longtemps, la connaissance de ce gène était très utile pour confirmer les diagnostics de certaines tumeurs dans lesquelles il était fréquent, en particulier, en pédiatrie,

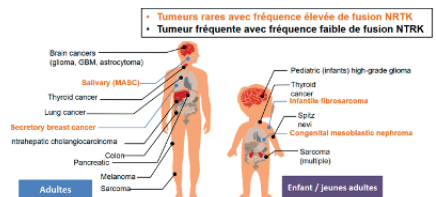


Fig. 1: Maladies dans lesquelles le transcript NTRK est présent

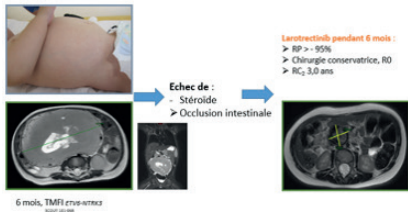


Fig. 2 : Exemple de l'efficacité des inhibiteurs de NTRK chez ce nourrisson atteint d'une tumeur abdominale initialement inopérable.

les fibrosarcomes infantiles (FSI) ou certains cancers rares (cancers du sein sécrétoires ou cancers salivaires de type MASC) [Cf. Figure 1].

Les études ont montré secondairement que ce transcript impliquant TRK était parfois présent dans d'autres tumeurs de l'adulte et même dans certaines tumeurs bénignes ou peu agressives. L'intérêt de son analyse a été relancé en 2015 du fait du développement de nouvelles molécules, inhibitrices de NTRK, extrêmement efficaces dans

le traitement de ces maladies (larotrectinib ; entrectinib), à condition que ce transcript spécifique soit présent [Cf. Figure 2].

Il est devenu alors majeur pour ces patients d'arriver à bien étudier ces tumeurs pour pouvoir les dépister correctement et proposer ces nouveaux traitements lorsque cela était nécessaire. Cependant certaines difficultés existaient qui peuvent se résumer à ces 3 questions : Comment dépister au quotidien ces tumeurs puisqu'elles sont très rares ? A quel moment donner ces traitements (vs. traitements classiques) ? Comment fonctionne le transcript NTRK dans ces tumeurs ?

Méthodologie : La première étape a donc été d'analyser, avec l'accord des familles, les tumeurs disponibles dans l'unité de génétique somatique (UGS) à l'Institut Curie pour repérer ces tumeurs. Secondairement, en collaboration avec les autres centres Français de la Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE), les données cliniques, thérapeutiques et évolutives de ces jeunes patients ont été recueillies. Enfin, les scanners et IRM ont été récupérés et analysés.

Résultats 2019–2023 :

- Un total de 65 tumeurs comprenant la molécule NTRK a pu être analysé : 37 FSI, 15 autres sarcomes et 9 tumeurs cérébrales [Cf. Figure 3].



Fig. 3 : Différents types de transcrits NTRK retrouvés dans les tumeurs analysées

- Les analyses ont permis de définir les tumeurs ayant un grand risque de récurrence [ligne verte, Cf. Figure 3], celles ayant un risque intermédiaire (ligne bleue) et celles un risque plus faible (ligne rouge) de rechute. Les caractéristiques radiologiques de ces tumeurs ont été analysées et décrites pour permettre de le repérer au quotidien

- L'évolution de cette cohorte de patients a été comparée selon qu'ils reçoivent des chimiothérapies classiques ou des inhibiteurs de NTRK (Etude EpiVitrakvi - Collaboration avec le laboratoire Bayer),

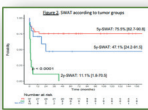


Fig. 4 : Evolution des patients porteurs des maladies avec NTRK

- Ceci a permis d'obtenir en France le remboursement de la molécule de Larotrectinib pour tous les enfants porteurs de FSI ou sarcomes avec NTRK.

- Une collaboration internationale est en cours pour analyser les tumeurs cérébrales avec NTRK

Projets 2023–2024 : Comparer ces tumeurs avec des maladies identiques n'ayant pas le transcript NTRK pour comprendre le mécanismes d'action de NTRK.

3 PRÉSENTATIONS EN CONGRÈS
 SIOP 2020 et 2021 – ASCO 2020

2 ARTICLES PUBLIÉS
 Expert review - Future Oncology

2 PRÉSENTATIONS ORALES
 ESMO sarcoma 2023
 SIOP 2023

2 PAPIERS SOUMIS
 British J Ped Radiology: AL Herman et al. Imaging characterization of paediatric tumours with the neurotrophic tyrosine receptor kinase fusion transcript (NTRK-FT).
 ESMO Open



Septembre
en  R



Filtre disponible sur  et 

Ensemble, portons le
papillon de l'espoir pour
des enfants sans cancer

Scannez-moi pour découvrir le filtre

Plus d'infos sur : [IMAGINEFORMARGO.ORG](https://www.imagineformargo.org)

ASI DNA

Pr. François Doz professeur de Pédiatrie à l'Université de Paris ; Directeur Adjoint de la recherche clinique, de l'innovation et de la formation au centre de cancérologie SIREDO (Soins, Innovation et REcherche en Oncologie pédiatrique, adolescents et jeunes adultes) à l'Institut Curie (France)

Le programme de recherche Asi DNA a pour objectif d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie pour les gliomes de Haut Grade (HGG).

Ces tumeurs sont parmi les plus fréquentes des tumeurs malignes du système nerveux central (SNC) chez l'enfant et l'adolescent. Le traitement de première intention repose sur la radiothérapie et la chirurgie lorsqu'elle est possible. La chimiothérapie ou d'autres médicaments peuvent être ajoutés pendant et/ou après la radiothérapie selon le sous-type de HGG. Le taux de récurrence est néanmoins élevé.

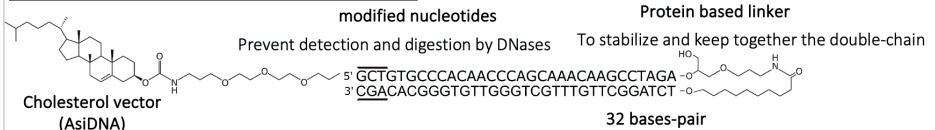
Si l'intervalle entre la fin de la radiothérapie et la rechute est suffisamment long, la ré-irradiation permet souvent une bonne palliation des symptômes, retarde la progression de la

maladie, améliore la qualité de vie et présente une toxicité minimale et gérable.

AsiDNA™ (INN etidalgide) est un inhibiteur de réparation de l'ADN qui augmente la vulnérabilité des cellules tumorales à l'irradiation sans augmenter la toxicité dans les tissus sains. L'AsiDNA provient des composés Dbaït découverts dans l'équipe dirigée par Marie Dutreix à l'Institut Curie.

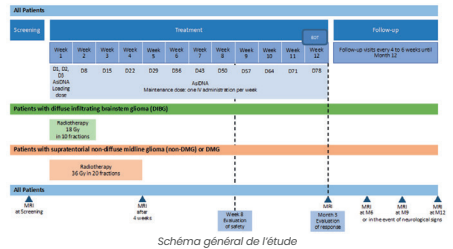
L'AsiDNA ajouté à la radiothérapie a augmenté l'efficacité de la radiothérapie dans divers modèles de tumeurs précliniques, y compris les gliomes de l'adulte et des tumeurs cérébrales pédiatriques. L'ajout d'AsiDNA à des doses élevées d'irradiation du cerveau en développement n'a pas augmenté la toxicité à court ou à long terme de l'irradiation.

Structure de la molécule AsiDNA



L'administration intraveineuse d'AsiDNA était encore à l'étude chez les adultes atteints de tumeurs solides avancées au moment de l'initiation de l'étude pédiatrique. La dose maximale tolérée n'avait pas été atteinte au cours de l'étude de doses croissantes sur la tolérance et la pharmacocinétique/ pharmacodynamique de l'AsiDNA, mais une plage de doses optimale (400–600 mg) avait été identifiée pour le développement ultérieur, sur la base des profils favorables de sécurité et de pharmacocinétique. L'étude AsiDNA Children and AYA, a examiné l'association AsiDNA intraveineux et radiothérapie chez les enfants et les adolescents atteints de HGG récidivant, y compris les gliomes diffus de la ligne médiane (DMG). Cette étude ouverte, multicentrique, de phase Ib / II a utilisé une méthodologie adaptative dite « bayésienne »,

en deux parties avec une évaluation initiale de la toxicité et de la réponse chez 10 patients, suivie d'une cohorte d'expansion de phase II selon les résultats de la première étape.



Résultats en date de Juillet 2023

Huit patients ont été inclus sur les 10 prévus à la première étape. Les résultats de survie sans progression n'ont pas été favorables. En parallèle, le partenaire industriel ONXEO a décidé d'interrompre le développement d'AsiDNA, tout en prévoyant le développement d'un produit analogue, également inhibiteur de la réparation de l'ADN.

Les données concernant les 8 patients inclus ont été revues de manière indépendante par le comité international indépendant de surveillance de l'étude qui a conseillé de ne pas poursuivre les inclusions. L'étude est donc close à la fin de la première étape.

COBIORB

Pr. François Doz professeur de Pédiatrie à l'Université de Paris ; Directeur Adjoint de la recherche clinique, de l'innovation et de la formation au centre de cancérologie SIREDO (Soins, Innovation et REcherche en Oncologie pédiatrique, adolescents et jeunes adultes) à l'Institut Curie (France)

L'objectif de ce programme est l'identification de biomarqueurs génétiques pour affiner le pronostic et traitement de cette tumeur oculaire.

Le rétinoblastome (RB), tumeur maligne intraoculaire de l'enfant, est un cancer rare (1/15.000 à 20.000 naissances). Les enjeux thérapeutiques sont la préservation de la vie, des yeux et de la vision ainsi que la minimisation du risque de cancers secondaires chez les sujets ayant une prédisposition génétique (50% des patients). Les indications des traitements adjuvants après énucléation sont actuellement basées sur les facteurs de risque histologique reconnus internationalement mais parfois pris en défaut (rares rechutes dans les catégories de risque faible ou intermédiaire).

De plus, l'intérêt d'une chimiothérapie postopératoire en cas de facteurs de risque intermédiaires reste débattue. Or, s'il est important de minimiser le risque de survenue d'une atteinte extra-oculaire (qui reste potentiellement mortelle), il est également crucial de ne pas exposer les patients à des traitements inutiles, avec leurs risques de toxicités, comprenant la majoration du risque de seconds cancers en cas de prédisposition.

Deux sous-types moléculaires de rétinoblastome ont été récemment décrits par l'équipe de F. Radvanyi à l'Institut Curie. Différents facteurs de risque moléculaires potentiels ont été identifiés: (1) l'appartenance au sous-type moléculaire de type 2, (2) le gain du 6p, (3) l'amplification de MYCN, (4) la fraction allélique dans l'humeur aqueuse, (5) l'abondance de ADN tumoral circulant (ADNtc) dans le plasma en pré-énucléation, (6) la présence d'ADNtc dans le plasma après énucléation et (7), peut-être, l'hétérogénéité tumorale dans le sous-type 2. Ces facteurs de risque moléculaires potentiels peuvent être déterminés (1) pour le sous-type, dans la tumeur et l'humeur aqueuse; (2) les gains et (3) les amplifications peuvent être déterminées dans la tumeur et l'humeur aqueuse; (4) ne se mesure que dans l'humeur aqueuse; (5) et (6) ne se mesurent que dans le plasma et (7) l'hétérogénéité tumorale est accessible dans la tumeur et dans l'humeur aqueuse.

Cette étude prospective multicentrique européenne a pour objectifs la détermination prospective de ces biomarqueurs moléculaires, leur corrélation aux facteurs de risque histologiques ainsi que leur valeur pronostique intrinsèque.

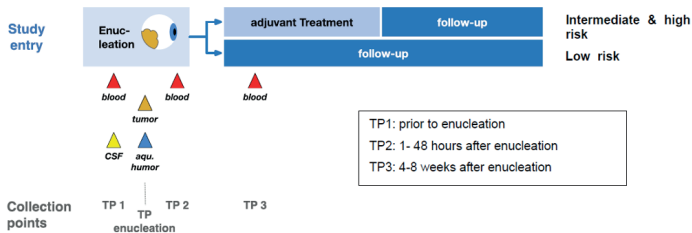


Schéma général de l'étude.

Deux chercheurs de l'Institut Curie sont responsables chacun d'un axe au sein de ce projet :
-François Radvanyi, PhD, Directeur de recherche au CNRS, Equipe Oncologie Moléculaire, UMR144, responsable de la thématique « identification des altérations génétiques et génomiques récurrentes et des sous-types de rétinoblastome et de leurs biomarqueurs »
-Lisa Golmard, PhD, Service de Génétique, et Equipe Oncologie Moléculaire, UMR144, responsable de la thématique « utilité de cfDNA pour l'étude des altérations du gène RB; faisabilité et optimisation technique pour recherche de biomarqueurs ».
Ce projet CoBioRb est mené par l'Université de

Essen avec la participation de 4 autres centres (Paris/Institut Curie, Amsterdam, Lausanne et Barcelone). Il est le prélude indispensable à une future étude clinique européenne prospective plus large, menée au sein du Groupe EURBG | EUROPEAN RETINOBLASTOMA GROUP sous la direction de François Doz qui vient d'obtenir un financement PRTK de l'Institut National du Cancer/Ministère de la Santé, soutenant le sponsorship européen de l'étude par l'Institut Curie et la menée de l'étude en France.

COMBALK

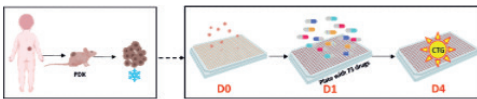
Dr Gudrun Schliermacher – SIREDO – Directeur adjoint, Recherche Translationnelle
Pédiatre oncologue, chercheur, Chef d'équipe RTOP – Unité 830 Inserm – Institut Curie

Développement de combinaisons thérapeutiques prometteuses pour le neuroblastome à haut risque.

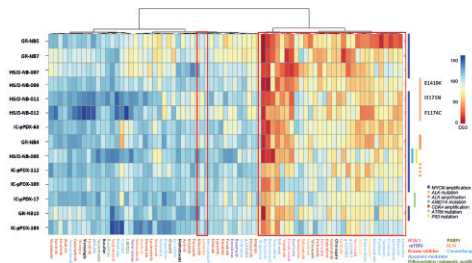
L'impact du ciblage d'altérations génétiques communes à l'aide de médicaments à ciblage moléculaire est actuellement évalué dans le cadre d'essais cliniques pédiatriques expérimentaux. En particulier, le Lorlatinib, un inhibiteur du gène ALK, entre en phase d'évaluation clinique en association avec la chimiothérapie pour les patients atteints d'un neuroblastome avec une altération d'ALK au niveau des cellules tumorales ; néanmoins il est fréquent que des résistances à ce traitement se développent secondairement.

Nos laboratoires RTOP (Recherche Translationnelle en Oncologie Pédiatrique) à l'Institut Curie, à Paris, et de l'IRC, à Londres, ont joué un rôle fondamental dans la découverte des mutations ALK, de l'inhibiteur ALK Lorlatinib, et dans l'établissement de l'impact clinique des mutations et amplifications ALK dans le neuroblastome.

Aujourd'hui, nous disposons de nouveaux modèles, de technologies et d'une expertise uniques à



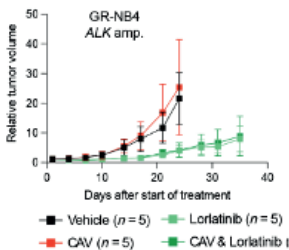
appliquer à ce problème. Dans le cadre du projet collaboratif Combalk, nous appliquerons donc ces approches de pointe, afin d'étudier au niveau des cellules comment le neuroblastome évolue en réponse au traitement, notamment en cas de traitement par inhibiteur de ALK.



Analyse in vitro : «Criblage à très haut débit de médicaments dans 14 modèles de Neuroblastome.

L'évolution de cellules individuelles sera suivi en utilisant de nouvelles approches de codes-barres unicellulaires. Nous réaliserons des cribles de sensibilité aux médicaments à haut débit pour anticiper et cibler les mécanismes de résistance au Lorlatinib/à la chimiothérapie.

Grâce à cette approche, il sera possible d'identifier les combinaisons médicamenteuses qui contournent le développement de la résistance chez les patients, et de fournir des preuves afin d'ajouter un autre médicament en cas de résistance à l'inhibiteur d'ALK.



Analyse in vivo : Efficacité d'un traitement par inhibiteur d'ALK (Lorlatinib) dans un modèle de souris de neuroblastome avec amplification d'ALK (Tucker et al, CCR 2023)

Ces analyses sont faites sur environ 10 modèles de souris établis dans le cadre de programme de recherche (tels que MAPPYACTS). Les résultats sont aussi analysés en prenant en compte les caractéristiques moléculaires des tumeurs établies par séquençage, notamment en ce qui concerne la présence d'une mutation dans le gène ALK.

Le projet est réalisé en collaboration avec le IRC à Londres, Angleterre (Institut for Cancer Research), dans l'équipe du Pr Lou Chesler. Ce projet est financé par un appel d'offre Européen Fight Kids Cancer. Il a débuté en été 2022, pour une durée de 2 ans.

SARCOMES D'EWING

Dr Olivier Delattre Directeur du SIREDO et de l'Unité 830 Inserm - Institut Curie

Etude des néoprotéines spécifiques du sarcome d'Ewing en tant que cibles pour des approches d'immunothérapie

L'équipe a récemment mise en évidence que l'oncogène EWSR1-FLI1, spécifique du sarcome d'Ewing peut activer, via des séquences de répétitions de motifs GGAA auxquels elle se lie, des régions intergéniques du génome, entraînant ainsi la transcription de ces régions. Cette dépendance à EWSR1-FLI1 rend ces transcrits extrêmement spécifiques des cellules de sarcomes d'Ewing. Ils ne sont en particulier pas exprimés dans l'ensemble des tissus normaux testés. Par ailleurs certains de ces transcrits sont traduits en protéines qui ont pu être identifiées par spectrométrie de masse. Ces données ont été récemment publiées dans la revue Molecular Cell (Vibert J, Saulnier O et al, Mol Cell 2022).

La double caractéristique de ces nouveaux gènes (néogènes) : transcription spécifique dans les cellules de sarcome d'Ewing et capacité à être traduits en protéine, en font des cibles potentielles très intéressantes pour l'immunothérapie.

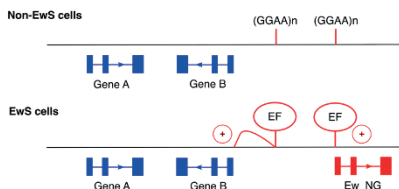


Figure. Dans des cellules normales les répétitions GGAA sont silencieuses et n'interviennent pas dans la transcription des gènes. Dans les cellules de sarcome d'Ewing ces séquences sont fixées par EWSR1-FLI1 qui les rend actives, capables d'activer les gènes normaux situés à proximité et de reprogrammer ainsi la cellule en cellule tumorale mais aussi d'induire la transcription de séquences intergéniques adjacentes normalement non exprimées. Ces transcrits sont extrêmement spécifiques du sarcome d'Ewing

Ce projet associe sur l'institut Curie les équipes d'Olivier Delattre, Josh Waterfall et Olivier Lantz, ainsi que les équipes de Sebastiaan Van Heesch à Utrecht et de Thomas Grunewald à Heidelberg. Les objectifs sont :

- i) d'identifier les régions de ces néogènes codants pour des protéines,
- ii) de préciser le rôle éventuel de ces protéines dans la biologie du sarcome d'Ewing
- iii) d'identifier des peptides associés au complexe HLA et susceptibles de donner lieu à une réponse immunitaire
- iv) d'identifier des lymphocytes T susceptibles de reconnaître ces peptides dans un contexte HLA.

Le projet est initialement mené au laboratoire par Céline Collin, étudiante en thèse, Floriane Petit postdoc, Ana Lalanne dans le laboratoire d'Olivier Lantz, Paul Klein dans le laboratoire de Josh Waterfall et bénéficie désormais de la collaboration (dans le cadre du projet FKC) avec les laboratoires de Sebastiaan Van Heesch à Utrecht et Thomas Grunewald à Heidelberg.

Les données préliminaires obtenues récemment suggèrent que des lymphocytes T reconnaissant spécifiquement les cellules d'Ewing peuvent être identifiées, ouvrant ainsi la voie à des approches de types vaccination, thérapie cellulaire ou utilisation de réactifs bispécifiques.

Ce projet a été approuvé par Fight Kids Cancer le 27 février 2023. Les grant et collaboration agreements ont été préparés, de nouveaux postdocs en immunologie et en bioinformatique sont en cours de recrutement.

EPIRT

Pr Franck Bourdeaut, pédiatre oncologue, chercheur, Chef d'équipe RTOP - Unité 830 Inserm - Institut Curie

Développement de combinaisons de traitements épigénétiques pour les tumeurs rhabdoïdes

Les tumeurs rhabdoïdes sont des cancers du nourrisson et du jeune enfant, caractérisées par une haute agressivité avec une survie médiocre malgré des traitements intensifs. Elles sont dues à la perte de fonction de la protéine BAF47, qui

joue un rôle majeur dans le remodelage de la chromatine.

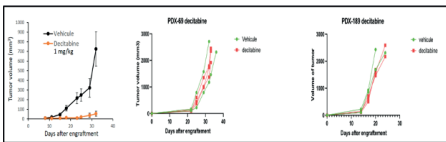
La recherche de traitement à la fois plus efficaces et moins toxiques a amené au

développement d'un traitement ciblé vers des agents du remodelage chromatinien, en particulier la protéine EZH2.

Un premier essai clinique mené chez les enfants atteints de tumeurs rhabdoïdes a permis de déceler à la fois une activité chez 20% des enfants inclus dans l'essai, et des résistances, tant primaires que secondaires.

L'objectif de l'étude est de tester l'efficacité d'une combinaison de traitements ciblant des agents épigénétiques et de décrire en quoi elles modifient la biologie des cellules tumorales traitées. Le projet réunit 4 équipes, deux allemandes et deux françaises, dont 2 sont plus expérimentées pour le test de molécules *in vivo*, et deux ont une expertise plus poussée dans l'analyse des caractéristiques épigénétiques des tumeurs.

La première étape du projet a consisté à tester la tolérance puis l'efficacité d'une combinaison d'inhibiteurs de EZH2 et de DNA méthyl-transférases (DNMT); une première observation intrigante est que le traitement par DNMT est plus efficace en contexte immunocompétent (courbe de gauche) qu'en contexte immunodéprimé (PDX, 2 courbes de droite), suggérant une part prise par la réponse immune dans la réponse aux DNMTinh :



D'autre part, nos résultats montrent une toxicité de la combinaison des inhibiteurs de EZH2 et de DNMT, avec une efficacité non reproduite d'un laboratoire à l'autre, ce qui n'incite pas à développer cette stratégie en clinique.

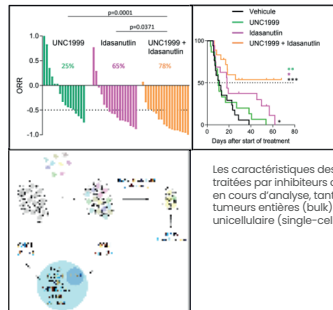
Il a été possible de confirmer l'efficacité d'une combinaison d'inhibiteur de EZH2 avec une molécule restaurant une activité de TP53 normale, les inhibiteurs de MDM2/MDM4. Cette combinaison montre une efficacité tant *in vitro* qu'*in vivo*.

Les résultats permettent d'ouvrir deux pistes de stratégies de traitement utilisant des épigénétiques :

- une combinaison d'inhibiteurs de EZH2 et de MDM2/4, deux familles de molécules déjà testées individuellement chez les enfants,
- une combinaison d'inhibiteur de DNMT et d'un traitement par immunothérapie, pour lequel des démarches sont entreprises au niveau européen pour tenter d'aboutir à un essai clinique.

Les chercheurs ont donc cherché des alternatives à cette hypothèse de travail,

En réalisant un criblage CRISPR-Cas9 pangénomique sur deux lignées traitées par inhibiteur de EZH2, il a été identifié que TP53 comme seul gène dont la perte de fonction confère une résistance.



RETINOBLASTOME

Dr. Denis Malaise, ophtalmologiste, chercheur, Laboratoire d'imagerie translationnelle en oncologie Unité 1288 – Institut Curie

Evaluation clinique du carboplatine pour le rétinoblastome

Le rétinoblastome est la tumeur intra-oculaire maligne la plus fréquente de l'enfant, bien que rare (1/15.000 à 20.000 naissances), et peut atteindre un œil ou les deux yeux. Le traitement consiste, dans les formes les plus évoluées, à une chirurgie d'énucléation, mais est conservateur de l'œil dans la majorité des cas. Il comporte alors de la chimiothérapie administrée par voie

générale (intra-veineuse) ou loco-régionale (intra-artérielle), associée à des traitements ophtalmologiques locaux (laser, cryothérapie).

Plus récemment, des injections intra-oculaires de chimiothérapie sont réalisées lorsque le rétinoblastome envahit également le vitré, le tissu gélatineux occupant l'intérieur du

globe oculaire. La molécule la plus utilisée actuellement est le melphalan. Si celle-ci est efficace, elle présente également une certaine toxicité pour la rétine, pouvant provoquer soit des occlusions vasculaires soit une atrophie de la rétine, ce qui peut compromettre la vision de cet œil.

Il est donc important et utile de disposer d'autres molécules de chimiothérapie à injecter dans l'œil. Le carboplatine est utilisé de longue date dans les chimiothérapies systémiques du rétinoblastome. Des travaux de recherche fondamentale réalisés à l'Institut Curie ont démontré que des injections intra-oculaires de carboplatine sur des rongeurs développant des rétinoblastomes sont à la fois efficaces mais également peu toxique pour la rétine.

L'objectif global de ce projet est donc de permettre l'utilisation en clinique d'injections intra-vitréennes de carboplatine pour le traitement conservateur du rétinoblastome, en complément des traitements déjà disponibles.

La première étape - et c'est l'objectif de cette étude clinique de phase I prospective et monocentrique - est de déterminer la dose maximale de carboplatine pouvant être administrée par injection intravitréenne, de façon sécurisée et non toxique, chez des enfants atteints de rétinoblastome. Une fois déterminée, cette dose sera utilisée ultérieurement dans une étude clinique de phase II afin de valider également son efficacité par rapport au traitement actuel de référence.

A l'heure actuelle, il n'y a pas encore eu d'enfant inclus dans cette étude. Les doses de carboplatine à administrer ont été à plusieurs reprises discutées avec des équipes internationales, sur la base de leurs travaux déjà réalisés, engendrant un retard au démarrage de l'étude, mais permettant d'utiliser d'emblée les doses les plus adéquates. Les dossiers réglementaires sont également en cours de validation. On espère démarrer l'étude fin 2023 ou début 2024.





Faire un don sur :

www.imagineformargo.org

Participer à l'une de nos courses :

www.enfantssanscancer.com

www.enfantssanscancer-city.com

**Organiser un évènement
ou aider en tant que bénévole :**

evenements@imagineformargo.org

CONTACT

contact@imagineformargo.org

ASSOCIATION IMAGINE FOR MARGO - CHILDREN WITHOUT CANCER

iX Campus - 34 rue de la Croix de Fer
78 100 SAINT-GERMAIN-EN-LAYE

ENSEMBLE LUTTONS CONTRE LE CANCER DES ENFANTS

IMAGINE  FOR Margo
Children without CANCER

imagineformargo.org