



IMAGINE FOR MARGO & GUSTAVE ROUSSY

UN PARTENARIAT DE 10 ANS POUR **GAGNER LE COMBAT CONTRE
LES CANCERS DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT**

LIVRET SOIRÉE DU 12 SEPTEMBRE 2024

Plus d'informations sur :

imagineformargo.org

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

IMAGINE
FOR
Margo
Children without CANCER

SOMMAIRE

IMAGINE FOR MARGO

AVANT PROPOS : Pr. FABRICE BARLESI	p.4
AVANT PROPOS : PATRICIA BLANC	p.5
PROGRAMME	p.6
LE CANCER DES ENFANTS : UN FLÉAU À COMBATTRE	p.8
GUSTAVE ROUSSY EN QUELQUES MOTS	p.12
DES INNOVATIONS SCIENTIFIQUES CONJOINTES AU BÉNÉFICE DES ENFANTS	p.13
GUSTAVE ROUSSY ET IMAGINE FOR MARGO : UNE HISTOIRE DE VICTOIRES CONTRE LE CANCER	p.14
GUSTAVE ROUSSY ET IMAGINE FOR MARGO : NOS ACTIONS DE BIEN ÊTRE	p.26
REMERCIEMENTS	p.29



Pr. Fabrice Barlesi

Directeur Général de Gustave Roussy

En cette année olympique pour la France, nous célébrons avec une immense gratitude les 10 ans de soutien indéfectible d'Imagine for Margo à la recherche sur les cancers pédiatriques à Gustave Roussy.

Depuis une décennie, leur engagement et leur générosité ont été le moteur de progrès significatifs dans notre lutte contre cette maladie qui touche les plus jeunes.

Grâce au soutien constant d'Imagine for Margo, nos médecins chercheurs ont pu lancer des essais thérapeutiques novateurs et mettre en place des plateformes européennes visant à accélérer l'accès des enfants et des adolescents à des traitements de dernière génération.

Ces initiatives ont non seulement offert de nouvelles perspectives d'espoir à de nombreux patients et à leurs familles, mais elles ont également confirmé la place de Gustave Roussy à la pointe de la recherche pédiatrique en oncologie.

Le chemin parcouru ensemble témoigne de ce que

nous pouvons accomplir lorsque la solidarité et la détermination s'unissent pour une cause commune.

Nous sommes profondément reconnaissants à Imagine for Margo pour leur soutien fidèle et engagé et pour avoir cru en notre vision d'un avenir où chaque enfant touché par un cancer a accès aux meilleurs soins possibles, et à un espoir solide de guérison.

Ensemble, nous continuerons à repousser les frontières de la recherche, à innover et à offrir l'espoir.

Pour nos jeunes patients, chaque avancée, chaque succès, est une victoire partagée.

Merci à Imagine for Margo et à tous ceux qui nous accompagnent dans cette noble mission.

Avec toute ma reconnaissance,

Pr. Fabrice Barlesi



Patricia Blanc

Présidente fondatrice d'Imagine for Margo

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

Chers chercheurs, médecins et soignants de Gustave Roussy,

Imagine for Margo est née en 2011 pour poursuivre le combat de notre fille qui, durant sa maladie, avait collecté des fonds pour aider la recherche à trouver des traitements plus efficaces pour tous les enfants et adolescents touchés par un cancer.

Sur les 20 millions d'euros collectés pendant ces 10 années de mobilisation et alloués à des projets de recherche sélectionnés pour leur excellence, **9 millions ont été versés aux chercheurs de Gustave Roussy**, premier institut européen dédié au cancer.

En unissant nos forces à celles des chercheurs, nous avons réussi, en une décennie, à accomplir ce que l'on pensait difficilement atteignable. Ensemble, nous avons pu notamment accélérer l'accès au séquençage génétique des tumeurs et à la médecine moléculaire de précision, sauver les premiers enfants

du gliome infiltrant du tronc cérébral et sécuriser l'accès aux thérapies innovantes.

Ces succès ne doivent pas nous faire oublier que des enfants meurent toujours de leur cancer et qu'une majorité d'entre eux garderont des séquelles importantes.

Au contraire, ces victoires doivent nourrir encore plus notre envie de nous dépasser, d'innover et d'accroître notre mobilisation aux côtés des enfants.

Je tiens à saluer et à remercier les chercheurs et pédiatres de Gustave Roussy qui, comme nos partenaires, donateurs, coureurs et bénévoles, montrent une détermination sans faille pour faire de demain un monde avec des enfants sans cancer.

Go, Fight, Win !

Patricia Blanc

SEPTEMBRE EN OR
UN PETIT GESTE
POUR VOUS,
UN GRAND DON POUR EUX



Chaque mois, 200 enfants et adolescents sont diagnostiqués d'un cancer en France. Pendant **SEPTEMBRE EN OR**, continuons de nous mobiliser contre ce fléau.

Faites un don sur : imagineformargo.org

IMAGINE
FOR *Margo*
Children without 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.

VAS-Y,

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

BATS-TOI,

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

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

20 
millions d'euros
affectés à la recherche
contre le cancer dont
9 reversés à 

69 
programmes
de recherche

7.200
bénéficient de
ces traitements

119 
nouveaux
traitements

500
familles
soutenues



NOS VALEURS

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.

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, 2 500 enfants et adolescents
sont diagnostiqués d'un cancer.

Ensemble, gagnons ce combat.

Faites un don sur imagineformargo.org

IMAGINE
FOR *Margo*
Children without CANCER

GUSTAVE ROUSSY

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



4 MISSIONS

PRÉVENTION
SOINS
RECHERCHE
ÉDUCATION



540 M€

DE BUDGET GLOBAL

120 M€

CONSACRÉS À LA RECHERCHE



620

MÉDECINS

1.150

SOIGNANTS

36

ÉQUIPES DE RECHERCHE



50.000

PATIENTS PAR AN DONT 3.500 EN PÉDIATRIE

40%

DES PATIENTS INCLUS DANS LES ESSAIS CLINIQUES

En France, 1 enfant sur 440 sera atteint d'un cancer avant ses 15 ans. 2.500 enfants et adolescents sont touchés chaque année en France.

Pour 20% d'entre eux, à l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement pour les guérir. Leur seul recours, les progrès de la recherche.



Mobilisé ENSEMBLE pour guérir le cancer de l'enfant au 21^e siècle.

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 à l'origine des cancers ainsi que la résistance aux traitements actuels.

Pour répondre à ces défis, **Imagine for Margo a financé des projets de recherche internationaux ambitieux, souvent portés par les médecins et chercheurs de Gustave Roussy.**

Ces projets ont pour vocation à **mieux comprendre le développement des cancers pédiatriques** et à **développer des thérapies nouvelles, plus efficaces et entraînant le moins d'effets secondaires possible.**

2013

VINILO (Dr. Jacques Grill)

Combinaison de la Vinblastine avec le Nilotinib pour le traitement des gliomes de bas-grade.

2016

LANCEMENT DE MAPPYACTS (Dr. Birgit Georger)

Analyses génétiques des tumeurs de l'enfant et de l'adolescent en rechute et résistantes aux traitements.

AcSé-ESMART (Dr. Birgit Georger)

Accélération de l'accès à des traitements innovants de médecine personnalisée pour les enfants et adolescents en rechute ou en échec thérapeutique.

2019

Ciblage de protéines de fusion dans les sarcomes (Dr. Sophie Postel-Vinay)

Ciblage d'une protéine de fusion, EWS-WT1, dans les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes. Création de nouveaux modèles d'étude et ciblage de potentielles thérapies.

SACHA (Dr. Pablo Berlanga)

Sécuriser l'accès aux thérapies innovantes prescrites dans le cadre d'un accès précoce ou compassionnel. Cette étude collecte les données d'efficacité et de toxicité de ces nouvelles thérapies afin d'élaborer des recommandations à l'intention de tous les pédiatres oncologues.

NIVO-ALCL (Dr. Laurence Brugières et Pr. Véronique Minard-Colin)

Évaluation du nivolumab pour les lymphomes anaplasiques à grandes cellules

2023

Ciblage de la réparation de l'ADN dans les gliomes de haut grade (Dr. Béatrice Rondinelli)

Ce projet consiste à cibler les mécanismes de réparation de l'ADN dans les types les plus graves de gliomes de haut-grade.

PATOI (Dr. Samuel Abbou)

Ce projet propose une combinaison prometteuse pour les gliomes de haut-grade.

BIOESMART IGFR1/HER3 (Drs. Jordane Chaix et Birgit Georger)

Ce projet consiste en l'ouverture d'un nouveau traitement dans AcSé-ESMART pour le sarcome d'Ewing.

2014

DÉBUT DE L'AVENTURE BIOMEDE (Dr. Jacques Grill)

Traitement du Gliome Infiltrant du Tronc Cérébral par Médecine de précision dès le diagnostic.

2018

OsteoBioNetwork (Dr. Nathalie Gaspar)

Création d'un réseau de recherche et d'une base données utilisable par tous les chercheurs sur les ostéosarcomes permettant de proposer des pistes de nouveaux traitements ciblés aux patients.

2022

SACHA INTERNATIONAL (Dr. PABLO BERLANGA)

Fort de son succès, le projet SACHA se déploie à l'international. Les données cliniques des patients sont à présent collectées dans plusieurs pays européens.

REGO-INTER-EWING 1 (Dr Pablo Berlanga)

Étude de la combinaison Regorafenib-chimiothérapie pour les patients avec un sarcome d'Ewing multimétastatique

2024

MiMicKids (Dr. Florent Ginhoux)

Ce projet explorera l'environnement immunitaire de la tumeur afin de trouver comment booster la réponse immunitaire anti-tumorale.

ELICIT (Dr. Jacques Grill)

création de la première plateforme européenne destinée à tester de nouvelles immunothérapies pour les tumeurs pédiatriques.

Analyse d'altérations dans les gliomes de haut-grade (Dr. David Castel)

Ce projet cherchera à développer de nouveaux inhibiteurs pour certains types de gliome de la ligne médiane, identifiés lors du projet BIOMEDE.

ENSEMBLE nous avons.....

1

ACCÉLÉRÉ L'ACCÈS À LA MÉDECINE DE PRÉCISION POUR LES ENFANTS EN RECHUTE. Proposer le meilleur traitement selon les spécificités de la tumeur de chaque enfant.



Mise en place du **premier programme européen de séquençage des tumeurs à la rechute** (tous types de tumeurs) - MAPPYACTS.



Mise en place du **premier programme international de séquençage des gliomes infiltrants du tronc cérébral dès le diagnostic** - BIOMEDE



Mise en place du **premier essai transversal proposant, dans un seul programme, 17 traitements différents, selon les anomalies moléculaires des tumeurs des enfants en rechute** - AcSé ESMART

COMMUNIC

2

ORGANISÉ LA COLLECTE, LE PARTAGE ET L'ANALYSE DES DONNÉES BIOLOGIQUES, GÉNOMIQUES ET CLINIQUES. Permettre de démarrer des dizaines de nouveaux projets de recherche (base de données ostéosarcomes, gliomes, mappyacts,..)

3

DÉVELOPPÉ L'ACCÈS À PLUSIEURS TRAITEMENTS D'IMMUNOTHÉRAPIE TRÈS PROMETTEURS :

Ayant guéri plusieurs enfants de lymphomes anaplasiques à grande cellule et aucun n'a eu à subir une allogreffe de moelle osseuse - NIVOALCL.

Ayant permis de démarrer, en 2024, une large étude sur le système immunitaire des gliomes grâce à une plateforme de modèles en 3D de tumeurs cérébrales de patients (cellules de gliales) - MiMiC-Kids.

Ayant permis la création en cours d'une plateforme d'immuno-oncologie dédiée à plusieurs essais cliniques sur les gliomes pédiatriques - ELICIT.

4

SECURISÉ L'ACCÈS AUX TRAITEMENTS pour les enfants qui ne peuvent pas entrer dans un essai clinique (SACHA)

IMPACT DES ACTIONS



Augmenter le taux de survie de nombreux enfants avec certaines anomalies moléculaires.



Guérir les premiers enfants atteints d'un gliome infiltrant du tronc cérébral grâce aux séquençages dès le diagnostic.



Favoriser les discussions pluridisciplinaires entre chercheurs et médecins visant à faire les meilleures recommandations de traitement pour les enfants sur tout le territoire.

1- ACCÉLÉRER L'ACCÈS À LA MÉDECINE MOLÉCULAIRE DE PRÉCISION POUR TOUS LES ENFANTS ATTEINTS PAR UN CANCER EN RECHUTE

Plusieurs projets de recherche financés par Imagine for Margo ont permis de mieux comprendre les mécanismes biologiques à l'origine du développement et de la progression des cancers de l'enfant. Ces mécanismes ainsi que les gènes impliqués varient d'un patient à l'autre. Ainsi, chaque tumeur est unique, a son propre profil moléculaire et contient des altérations qui lui sont spécifiques. C'est dans cet objectif que le programme MAPPYACTS a été lancé en 2017, afin d'**offrir aux enfants en rechute un séquençage de leur cancer et d'identifier tous les facteurs impliqués et les altérations que l'on pourrait cibler avec l'aide de médicaments spécifiques.**

MAPPYACTS (MoleculAr Profiling for Pediatric and Young Adult Cancer Treatment Stratification)

MAPPYACTS est un programme qui a pour objectif de réaliser une analyse moléculaire à haut débit et une évaluation immunologique des tumeurs et leucémies des enfants en rechute ou en échec thérapeutique afin de les orienter vers des traitements innovants. Il s'agit de **séquencer l'ensemble des gènes exprimés dans la tumeur ou leucémie pour trouver, entre autres, la ou les anomalies qui pourraient être ciblées par de nouveaux médicaments**, et ainsi les inclure, par exemple, dans le cadre d'essais thérapeutiques comme AcSé-ESMART.

Les séquençages ont été menés sur près de 800 enfants et adolescents français, espagnols, danois, italiens et irlandais et dont la moitié d'entre eux avaient moins de 13 ans. Dans la publication MAPPYACTS de 2022, sur les 436 patients dont les données ont pu être exploitées, 356 (soit 70 %) présentaient au moins une altération génétique potentiellement ciblable par un traitement. Parmi eux, 107 ont pu recevoir au moins une thérapie ciblant spécifiquement leur altération (30%), pour les autres, 70%, aucun traitement dédié n'existait malheureusement.

Cette grande étude a montré sa robustesse et sa faisabilité en routine, ce qui a permis de prendre en charge les patients dans le **programme France Médecine Génomique 2025 (FMG 2025)**. Ainsi, en 2023, Imagine for Margo a participé au déploiement de MAPPYACTS 2 qui inclue les patients ayant bénéficié d'un séquençage complet de leur tumeur à haut-risque. L'équipe en charge de cet essai fournit aux patients et à leur oncologue des recommandations thérapeutiques. Ce comité collecte l'ensemble des données cliniques et moléculaires complètes des patients enregistrés dans FMG2025, ou dans des programmes internationaux équivalents, et **permet aux patients d'avoir un accès facilité**

à des essais cliniques innovants. L'objectif numéro 1 de ce nouveau programme est donc d'améliorer la survie de ces patients dont le pronostic vital est engagé. Cette seconde partie du projet MAPPYACTS prévoit d'**inclure 1800 patients en France et 500 patients inclus dans des programmes internationaux.**

MAPPYACTS a permis aussi de générer des données essentielles pour la recherche. Depuis le début du programme, **35 nouveaux projets de recherche** ont été validés par un comité scientifique commun à Gustave Roussy et à l'Institut Curie et ont permis de faire avancer la recherche dans différents domaines : analyse des **prédispositions génétiques**, évaluation de la réponse au traitement, étude d'immuno-marquage, comparaison avec une **biopsie liquide**, études des réponses aux traitements, analyse de l'**égalité d'accès** aux nouveaux traitements...

Enfin, ce programme, tout comme MICCHADO (Institut Curie), a généré un grand nombre de données qu'il faut nécessairement stocker, analyser et partager facilement. Ainsi, Imagine for Margo a également soutenu le programme BIG DATA de l'ITCC (420 000 euros). Ce projet ambitieux consiste à agréger l'intégralité des données génomiques, immunologiques et cliniques de plusieurs programmes de recherche européens conduits dans l'ITCC (notamment MAPPYACTS, MICCHADO ainsi que ceux dont l'analyse a été financée dans le cadre du programme FMG 2025). Il s'agit, avec l'aide de bioinformaticiens, de stocker, structurer et agréger l'ensemble des données, sachant qu'un portrait moléculaire d'une tumeur d'un enfant représente 100 Go. Grâce à cela, ces données sont, depuis juillet 2024, accessibles gratuitement. De plus, **ce projet utilise les outils de machine learning et d'intelligence artificielle pour générer des nouvelles connaissances afin de mieux comprendre les cancers pédiatriques et trouver de nouvelles cibles thérapeutiques pour le développement de nouveaux médicaments spécifiques aux cancers de l'enfant.**

MAPPYACTS en résumé

-  Investigateur coordinateur :
Dr Birgit Geogerger (Gustave Roussy)
-  Début du programme : janvier 2016
-  **3091 patients**
-  Pays concernés : France, Espagne, Danemark, Italie, Irlande
-  Financement Imagine for Margo :
1.757.178 €
-  **3 Publications**

AcSé-ESMART: une plate-forme clinique pour aller encore plus vite

Puisque près de 70% des altérations génétiques identifiées dans MappyActs restent orphelines, soit sans médicament pouvant les cibler, il fallait mettre sur pied un essai clinique pas comme les autres : AcSé-ESMART. Cet essai de phase I et II porte sur tous les cancers et leucémies des enfants en rechute ou en échec thérapeutique. Le principe de cet essai est de **proposer plusieurs options thérapeutiques avec des traitements innovants**, généralement prescrits en combinaison, afin de cibler des anomalies moléculaires fréquemment retrouvées dans ces tumeurs. Les options de traitements sont proposées aux enfants en fonction des analyses moléculaires et immunologiques de leur tumeur ou leucémie, réalisées pour la plupart dans MAPPYACTS ainsi que dans d'autres programmes européens.

À ce jour, **AcSé-ESMART a inclus 252 patients dans 17 bras de traitements qui ont permis de cibler 17 cibles moléculaires**. Certains de ces bras sont aujourd'hui fermés par manque d'efficacité de la combinaison thérapeutique qui a été tentée. Cependant, d'autres se sont ouverts au cours des années. Ce programme de grande envergure est piloté par Gustave Roussy dans le cadre du programme AcSé de l'Institut National du Cancer (INCa).

AcSé-ESMART en résumé



Investigateur principal :
Dr Birgit Geoerger (Gustave Roussy)



Durée du programme : 2016 – 2025



Recrutement : **252 patients**



Pays concernés : France, Espagne, Royaume-Uni, Pays-Bas – en cours d'ouverture en Allemagne, Danemark et Italie



Financement Imagine for Margo :
1.832.000€



5 Publications

2 – LES CANCERS DU CERVEAU DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

Les tumeurs du système nerveux central sont les tumeurs solides de l'enfant les plus fréquentes. Elles représentent près de 30% des tumeurs, juste avant les leucémies. Elles touchent plus de 3 000 enfants par an en Europe et environ 500 par an en France. De manière générale, ces cancers sont classés en deux catégories, selon leur morphologie au microscope : les tumeurs de bas grade (bénignes) et de haut grade (malignes). Parmi ces dernières, les gliomes, dont certaines formes comme les gliomes de la ligne médiane ou le gliome infiltrant du tronc cérébral, sont fréquents, très agressifs et de très mauvais pronostic. En effet, ces tumeurs sont infiltrantes et localisées dans des zones cérébrales vitales, empêchant ainsi toute chirurgie.



À la création d'Imagine for Margo, les connaissances que nous avions étaient encore insuffisantes pour tenter des approches thérapeutiques ciblées qui viendraient en complément de la radiothérapie, qui reste malheureusement bien insuffisante. Ainsi, en plus de 10 ans, Imagine for Margo, via l'ITCC et la SFCE, a choisi de financer de nombreux projets sur les tumeurs cérébrales, dont une grande partie d'entre eux sont menés à Gustave Roussy.

Vinilo : Une combinaison thérapeutique nouvelle pour les gliomes pédiatriques de bas grade

Les gliomes de bas grade sont habituellement traités par chimiothérapie (Vinblastine) qui permet, dans la plupart des cas, de les faire régresser ou de les stabiliser. Cependant, après l'arrêt de la chimiothérapie, dans plus de 2 cas sur 3, la tumeur réapparaît.

Le réseau Européen ITCC a sélectionné ce projet de phase I et II en 2012 pour sa capacité à tester l'efficacité d'une combinaison de la vinblastine avec un nouveau traitement dans ces tumeurs pédiatriques. Il s'agit également du tout premier projet de recherche qui a été financé par Imagine for Margo.



L'enjeu de cet essai consiste à tester une combinaison de deux médicaments afin de stabiliser la tumeur : la vinblastine associée au nilotinib. Ces molécules empêchent d'établir et de maintenir le réseau de vaisseaux sanguins conçus par les tumeurs et qui sont indispensables à leur croissance.

Le Nilotinib est un médicament nouveau, jamais utilisé chez l'enfant. L'étude a recruté 109 enfants et adolescents et n'a pas rapporté d'effets secondaires particuliers. Cependant, les inclusions ont dû s'arrêter parce que les patients traités avec la vinblastine seule présentaient une survie sans progression de la maladie significativement plus longue qu'avec la combinaison thérapeutique.

Résumé de l'essai VINILO



Investigateur principal :
Dr Jacques Grill



Durée du programme :
juillet 2013 – janvier 2020



35 patients inclus en phase 1 et **109**
en phase 2



Pays concernés : France, Grande-
Bretagne, Italie, Allemagne,
Autriche, Espagne, Suisse,
Danemark et aux Pays Bas



Financement Imagine for Margo
(phase I) : **180 000€**

globale obtenus au cours l'étude ont permis de retenir l'évérolimus, comme traitement de référence pour la seconde partie de l'essai, BIOMEDE 2. Ce traitement a permis notamment, pour la première fois au monde, de sauver les premiers enfants de ce cancer, dont le jeune Lucas.

« Lucas est un jeune patient de Belgique venu en France pour participer à l'essai BIOMEDE 1. Le traitement qui a été tiré au sort pour lui a été l'évérolimus. Sa maladie a considérablement bien répondu au traitement : retour à la normale de sa situation neurologique, disparition des stigmates radiologiques de la tumeur avec normalisation de l'aspect du tronc cérébral en dehors du trajet de la biopsie. **Au bout de 5 ans de traitement, que je n'osais arrêter, il m'a avoué qu'il ne prenait plus régulièrement son médicament. On a décidé alors tous ensemble d'arrêter le traitement. C'était il y a un an et tout continue à aller bien depuis.** On continue à surveiller son IRM qui reste inchangée. C'est le seul patient avec une tumeur de type gliome infiltrant du tronc cérébral prouvée par la biopsie qui soit en rémission complète. Nous pensons avoir compris pourquoi et nous cherchons maintenant à reproduire ce qui s'est passé naturellement chez Lucas avec des médicaments dans les cellules des autres enfants au laboratoire. » Dr. Jacques Grill

Cette réussite, associé aux résultats obtenus grâce au profilage moléculaire des tumeurs prélevées par biopsie ont permis de faire de faire la corrélation entre certaines mutations et le degré de gravité de ces gliomes. Par conséquent, au terme de ce projet, et en plus de BIOMEDE 2, des projets de recherche voient le jour (cf. ci-après) afin de trouver des thérapies correspondant encore plus à ces spécificités.

BIOMEDE IA : L'intelligence artificielle au service de la recherche

Le séquençage complet des tumeurs, le suivi médical et les analyses d'imagerie des patients inclus dans l'essai BIOMEDE ont fourni un très grand nombre de données, dont l'analyse est essentielle à une meilleure compréhension et traitement du gliome infiltrant du tronc cérébral. C'est l'objectif de BIOMEDE IA, qui utilise l'intelligence artificielle pour analyser ces informations obtenues après la biopsie de chaque tumeur. Les algorithmes permettent d'identifier et de mettre en correspondance certains facteurs, indétectables par l'analyse humaine.

BIOMEDE 2, accélérer la guérison de ce cancer

Cet essai, ouvert depuis le 23 septembre 2022, consiste à comparer l'effet de thérapeutique de l'ONC201 à l'évérolimus, le traitement de référence, toujours en association avec la radiothérapie. Ouvert dans 10 pays européens, cet essai prévoit d'inclure 368 patients adultes et enfants en 4 ans. L'ONC 201 est le premier médicament d'une nouvelle classe d'anticancéreux, qui cible le métabolisme énergétique des cellules

L'aventure BIOMEDE

BIOMEDE est l'essai clinique le plus ambitieux proposé aux enfants atteints d'un gliome infiltrant du tronc cérébral. Pour répondre au pronostic sombre de cette maladie, Imagine for Margo a décidé de soutenir le Dr. Jacques Grill et son équipe basée à Gustave Roussy (1.605.000 € depuis 2014), pour cet essai porteur d'espoir qui a changé les pratiques cliniques pour ce cancer.

Les premières victoires grâce à BIOMEDE I

Conduit entre 2014 et 2019, la première phase de BIOMEDE a permis de démontrer l'utilité de la biopsie au diagnostic comme un standard, permettant ainsi d'effectuer le profilage moléculaire systématique des gliomes de haut-grade de chaque enfant. En fonction des résultats, le Dr. Jacques Grill et son équipe ont comparé l'efficacité de 3 médicaments (erlotinib, dasatinib et évérolimus), associés avec des séances de radiothérapie. Cette première phase a impliqué 70 centres localisés dans 9 pays européens, en Australie et en Nouvelle-Zélande et a inclus 233 patients. Cet essai randomisé de phase 3 est le plus vaste au monde réalisé pour le gliome infiltrant du tronc cérébral. Le profil de toxicité et la légère amélioration de la médiane de survie

cancéreuses et a montré, aux Etats-Unis, des signaux d'efficacité chez certains patients en rechute d'une tumeur cérébrale maligne de la ligne médiane. Cette efficacité est due à la présence d'une mutation au sein de la tumeur, H3K27M, qui sera détectée grâce à un séquençage de la tumeur à partir d'une biopsie.

Cet essai devrait se porter dans 40 centres européens en France, Grande-Bretagne, Italie, Allemagne, Autriche, Espagne, Suisse, Danemark et aux Pays Bas.

Résumé de BIOMEDE



Investigateur principal :
Dr Jacques Grill



Durée du programme :
octobre 2014 – septembre 2023



Recrutement (en cours) : 601
patients (**233 inclus** dans BIOMEDE 1
et **368** sont prévus dans BIOMEDE 2)



8 enfants considérés comme longs
survivants d'un GIRC



Pays concernés : France (13
centres), Royaume-Uni, Danemark,
Suède, Australie, Pays-Bas,
Espagne, Italie, Belgique, Autriche,
Suisse, Finlande, Nouvelle Zélande,
Norvège, Canada et Irlande



Financement Imagine for Margo :
1.605.000€

secondaires, qu'il faut également explorer. Ces découvertes, notamment permises par BIOMEDE, ré-orientent les recherches thérapeutiques sur ces altérations, qu'Imagine for Margo, notamment via Fight Kids Cancer, a choisi de soutenir.

PATOI – Etude de Phase I/II de l'inhibition combinée de PARP et de la Topoisomérase de type 1 dans les tumeurs cérébrales malignes (Dr. Samuel Abbou).

Les inhibiteurs de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARPi) sont des médicaments développés pour traiter les cancers causés par des mutations génétiques spécifiques. Les PARPi fonctionnent en empêchant les cellules de se réparer, conduisant ainsi à la mort de ces cellules cancéreuses. Il a été démontré que la combinaison de PARPi avec la chimiothérapie améliore les résultats dans plusieurs cancers et est actuellement étudiée pour une utilisation dans les cancers pédiatriques, comme les tumeurs cérébrales.

Le but de ce projet est d'étudier le NIRAPARIB, un type de PARPi capable de traverser la barrière hémato-encéphalique, en combinaison avec l'IRINOTECAN, une chimiothérapie utilisée pour plusieurs tumeurs cérébrales. La première partie de l'étude se concentrera sur la définition d'une dose bien tolérée et d'un calendrier d'administration. La deuxième évaluera l'efficacité de ce nouveau traitement.

Cette étude fera partie de l'étude plateforme AcSé-ESMART et a été sélectionnée en 2023 pour son excellence par le comité scientifique de Fight Kids Cancer. L'étude prévoit d'enrôler 58 patients sur une période de 2 à 3 ans dans 7 pays européens. Si cette étude montre des résultats encourageants, cette nouvelle combinaison thérapeutique sera utilisée pour d'autres tumeurs pédiatriques.

Financement Fight Kids Cancer : 513 499 euros (dont 186 169 euros financés par Imagine for Margo).

Approche ciblant la réparation de l'ADN dans les mutants H3.3 des gliomes pédiatriques de haut grade (Dr. Béatrice Rondinelli).

Les gliomes pédiatriques de haut grade expriment fréquemment des formes mutées d'une protéine appelée histone H3.3, qui a des fonctions établies dans la réparation des dommages à l'ADN. Ces cellules cancéreuses présentent donc un défaut de réparation des anomalies de l'ADN, en partie compensé par la polynucléotide kinase-phosphatase (PNKP), ce qui en fait une cible de choix dans



Exploration des altérations génétiques identifiées dans BIOMEDE

Les gliomes malins de l'enfant ne ressemblent pas du tout aux gliomes malins des adultes. Cela est notamment dû à des mutations très particulières dans ces tumeurs de l'enfant, jamais décrites dans un autre cancer. Celles-ci se focalisent sur des gènes régulant l'organisation de l'ADN et son expression. De plus, ces altérations rendent l'ADN encore plus vulnérable et génèrent donc des mutations

les gliomes pédiatriques. Dans un premier temps, l'équipe analysera le rôle de cette protéine dans les cellules de gliome mutantes pour H3.3, en caractérisant les déterminants génétiques et le mécanisme qui sous-tend l'effet anti-cancéreux du ciblage de PNKP. Les traitements actuels de chimiothérapie et de radiothérapie ne permettent pas de tuer complètement et durablement les cellules tumorales. Il sera donc prochainement évalué leur combinaison avec le ciblage de PNKP pour réduire la prolifération des cellules cancéreuses dans les gliomes pédiatriques. Dans un deuxième temps, l'équipe tirera profit de modèles précliniques pour prédire l'efficacité du traitement chez les enfants atteints. Ainsi, ce travail devrait stimuler le développement d'inhibiteurs spécifiques de PNKP et ouvrir la voie à de nouveaux essais cliniques de phase I visant à mieux traiter cette maladie au pronostic sombre.

Ce projet a été sélectionné pour son excellence par le comité scientifique de la SFCE en 2023. Imagine for Margo soutient ce projet à hauteur de 40 000 euros.

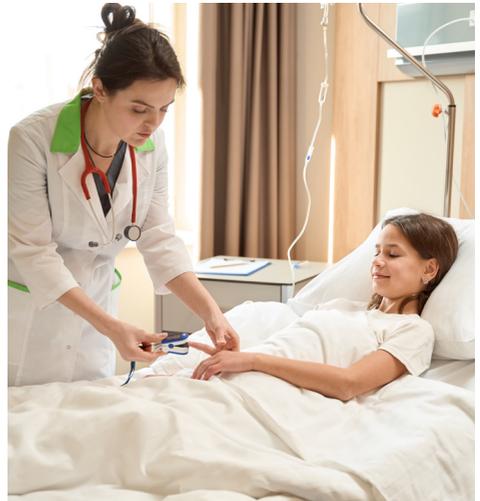
Analyse des tumeurs d'un nouveau sous-type de gliome diffus de la ligne médiane, H3 K27 et MAPK co-altérées et modélisation de leur réponse aux traitements (Dr. David Castel).

La classification de l'OMS a récemment classé les gliomes de la ligne médiane, dont la forme pédiatrique la plus emblématique est le gliome infiltrant du tronc cérébral, en fonction d'une anomalie biologique commune (H3K27M). Celle-ci empêche la différenciation des cellules tumorales et les maintient alors dans un état de cellule souche, leur permettant de résister aux traitements et de se disséminer dans le système nerveux central. A cette mutation H3K27M, peuvent s'associer d'autres anomalies qui vont modifier le comportement de la tumeur. Les chercheurs de l'équipe du Dr. Jacques Grill, dont le Dr. David Castel, ont ainsi identifié un sous-groupe de ces gliomes diffus de la ligne médiane, qui active une voie de signalisation particulière (MAP-kinases ; via une mutation de BRAF ou de FGFR1). Ce sous-type de gliome diffus de la ligne médiane est moins agressif que les formes classiques et il existe même des patients survivants plus de cinq ans après le diagnostic. En analysant le profil d'expression génique de ces gliomes particuliers, de nombreuses voies de traitement ont été identifiées et doivent être à présent explorées.

L'équipe du Dr. Castel explorera cette deuxième ligne de mutation (BRAF ou FGFR1) et comment celle-ci interfère avec le processus oncogénique développé dans les cellules porteuses de l'altération initiale, H3K27M. Cette connaissance pourrait permettre de développer de nouveaux traitements ciblant ces différentes altérations, représentant jusqu'à 20% de ces gliomes agressifs. Puis, ils développeront des modèles cellulaires et murins pour interroger la biologie de ces tumeurs particulières et leur réponse à plusieurs pistes thérapeutiques prometteuses. Ces résultats seront complétés par l'analyse de l'efficacité de l'ONC201 et 206, dont le 201 est actuellement testé dans l'essai BIOMEDE 2.

Ce projet a été sélectionné pour ses qualités scientifiques par le comité scientifique de la SFCE en 2024 et soutenu par

le comité scientifique de la SFCE en 2024 et soutenu par Imagine for Margo à hauteur de 89 000 euros.



3- AMÉLIORER NOTRE CONNAISSANCE SUR LES SARCOMES ET OSTÉOSARCOMES ET LA SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS PAR CES CANCERS

Depuis de nombreuses années, l'espérance de vie des enfants et adolescents atteints par ces cancers n'a que trop peu progressé. Cela fait de ces cancers, généralement métastatiques au diagnostic, un besoin non-satisfait important des enfants pour lesquels nous devons accélérer le développement de nouveaux médicaments innovants. Imagine for Margo a sélectionné de nombreux projets portant sur ces maladies et a œuvré pour que **l'appel à projets 2026 de Fight Kids Cancer soit dédié à la recherche sur ces pathologies.**

Collecte d'échantillons afin de constituer un réseau en recherche biologique et génomique sur les Ostéosarcomes en France

L'ostéosarcome est la plus fréquente des tumeurs malignes osseuses chez les adolescents et les jeunes adultes (environ 100 à 150 nouveaux patients par an en France, avec un taux de guérison de 70%).

La majorité de ces ostéosarcomes (70%) surviennent chez des jeunes âgés de 10 à 25 ans. Enfin, dans 10 à 20% des cas, des métastases sont présentes dès le diagnostic. Celles-ci se localisent pour 85 à 90% d'entre elles dans les poumons et d'autres surviennent ensuite sur un os différent que celui touché initialement.

L'objectif du projet fût de définir et de caractériser au diagnostic des sous-classes d'ostéosarcome en fonction des profils génétiques et biologiques, qui prennent en compte la cellule tumorale et son microenvironnement osseux et immunitaire. Ce projet a permis d'exploiter au mieux les importantes données génétiques et biologiques de la collection d'échantillons tumoraux, sanguins et urinaires générée prospectivement lors du protocole OS2006. Cette base de données permet à d'autres équipes de recherche d'évaluer la pertinence clinique de leurs données précliniques.

Ce projet permet l'exploration de nouvelles pistes thérapeutiques ciblées aux patients (selon la sous-classe d'ostéosarcome) et a créé une base de données utilisable par tous les chercheurs.

Ce projet a permis de :

- Créer OsteoBioNetwork Data base afin de permettre de stocker, partager et visualiser l'ensemble des données biologiques et génomiques générées par les différentes équipes de recherche sur la cohorte OS2006 (434 patients)
- Rapatrier les autres données issues d'autres bases
- Intégrer cet ensemble dans cBioPortal
- Mettre en place d'un système de gestion des droits dans la base et intégrer les données biologiques nettoyées et consolidées dans OsteoBioNetwork
- Lancer le projet « BoOST-DataS » qui permet à OsteoBioNetwork d'être étendue à l'ensemble de la France et qui permettra de collecter des données sur les ostéosarcomes notamment issues de MAPPYACTS ou de MICCHADO.

Identification de nouvelles approches thérapeutiques pour les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes (Sarcome) basées sur la déstabilisation de protéines de fusion anormale

Le sarcome d'Ewing est la deuxième tumeur osseuse maligne la plus fréquente après l'ostéosarcome chez les adolescents et les jeunes adultes (70% des cas ont entre 5 et 25 ans). Le sarcome d'Ewing touche environ 80 à 100 nouveaux patients par an en France. Le traitement actuel de ces tumeurs repose sur la chimiothérapie (associant plusieurs médicaments), la radiothérapie et la chirurgie. Les rechutes sont malheureusement quasi-systématiques lorsque la chirurgie n'a pu enlever la totalité de la tumeur, et peu de progrès thérapeutiques ont pu être accomplis ces dernières années.



L'événement à l'origine des tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes est par contre bien connu. Il s'agit de la mise bout-à-bout anormale de deux chromosomes, qui aboutit à la formation d'une protéine de fusion (EWS-WTI).

Ce projet a ainsi pour objectif d'identifier de nouvelles approches thérapeutiques pour cette forme de sarcome, en recherchant des médicaments pouvant soit empêcher la production de la protéine anormale soit favoriser sa dégradation au sein de la cellule. Pour cela, l'équipe a procédé de la façon suivante :

1. Créer une protéine « marquée », c'est-à-dire fluorescente et dont on peut ainsi mesurer la quantité grâce à la mesure de la fluorescence.
2. Evaluer, parmi plus de 1500 médicaments, quels sont ceux qui permettent de faire diminuer la fluorescence des cellules. 79 ont présentés des signaux d'efficacité, notamment les inhibiteurs PARP et ATR, et ont ouvert des pistes thérapeutiques qu'il faut explorer via des modèles in vivo. Ceux-ci ont été générés avec des biopsies prélevées chez des patients suivis à l'Institut Curie ou à Gustave Roussy. La création de tels modèles est très importante et indispensable à toute recherche future, car il n'en existe actuellement que très peu pour le sarcome d'Ewing.

Résumé du projet



Investigateur principal :
Dr Nathalie Gaspar



Durée du programme :
Mai 2018 – Octobre 2021



Pays concernés : France



Financement Imagine for Margo :
100.000 €



2 publications

La porteuse de ce projet, Dr. Sophie Postel-Vinay, a reçu le premier prix Fight Kids Cancer & St Baldrick's Foundation Areci Innovation award lors du 5e Congrès international de la SIOPE qui a eu lieu le 15 mai 2024. Dr. Sophie Postel-Vinay a été reconnue pour ses grandes capacités à innover dans les cancers de l'enfant et la très haute qualité de ses travaux de recherche et de ses publications. **La dotation de 1 million d'euros** lui permettra, pendant 4 ans, de **développer des approches thérapeutiques innovantes pour guérir plus et mieux les enfants atteints par un sarcome.**

Résumé du projet



Investigateur principal :
Dr Sophie Postel-Vinay



Durée du programme :
Juillet 2020 – Mai 2023



Traitements testés : **85**



Pays concernés : France



Financement Imagine for Margo :
90.000 €



REGO-INTER-EWING 1: Etude phase Ib de la combinaison Regorafenib-chimiothérapie pour les patients avec un sarcome d'Ewing multimétastatique

L'efficacité de nouveaux traitements dans le traitement du sarcome d'Ewing a été décevante au cours de ces dernières décennies. De plus, aucun nouveau médicament n'a été introduit avec succès en traitement de première ligne. Parmi les médicaments testés, de premières données cliniques suggèrent que les stratégies utilisant des inhibiteurs de tyrosine kinase multi-ciblés (TKI), qui ont des activités anti-angiogéniques, sont parmi les plus efficaces. Plusieurs TKI ont été et sont actuellement testés en

monothérapie chez des patients atteints par un sarcome d'Ewing en rechute ou réfractaire, avec des résultats encourageants lors des essais de phase II. Parmi eux, le régorafénib a montré une activité prometteuse lors d'une rechute du sarcome d'Ewing. Néanmoins, ce médicament n'a jamais été combiné avec le schéma de chimiothérapie intensive VDC/IE (associant vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide, ifosfamide et etoposide). Cette combinaison doit donc être évaluée afin d'éviter la réduction de dose du traitement standard actuel et ainsi maintenir son efficacité.

Rego-Inter-Ewing 1 est un essai clinique qui a été conçu pour tester la faisabilité du régorafénib avec la chimiothérapie conventionnelle. Il consiste en une phase Ib qui ne recrute que des patients atteints par un sarcome d'Ewing multi-métastatique, qui représente le besoin médical insatisfait le plus élevé dans les cancers de l'enfant (survie sans événement à 2 ans : 33 %, similaire aux patients en rechute/réfractaire).

Résumé de l'essai



Investigateur coordinateur :
Dr. Pablo Berlanga



Durée du programme :
janvier 2022-janvier 2025



Nombre de patients prévus : **24**
(4 ont été inclus)



Pays concernés : France (5 centres),
Pays-Bas (1 centre) & Australie (4 centres)



Présentation dans des congrès :
SIOPE 2023 (Vienne)



Financement Fight Kids Cancer : 784
001 €, dont financement Imagine
for Margo : **372.060 €**

4- ACCÉLÉRER LE DÉVELOPPEMENT DE L'IMMUNOTHÉRAPIE POUR LES CANCERS DE L'ENFANT

A ses débuts, l'immunothérapie, qui consiste à booster la réponse immunitaire anti-tumorale du patient, était essentiellement utilisée pour combattre le mélanome métastatique adulte, sur lequel cette thérapie a prouvé son efficacité. Grâce à ses excellents résultats et aux avancées de la recherche, l'immunothérapie est désormais préconisée de plus en plus précocement dans la prise en charge de la maladie et pour un nombre grandissant de cancers : mélanome, cancer du poumon, du foie, du sein, du rein, de la vessie ou encore en cas de lymphome de Hodgkin (cancer d'un type de globules blancs). L'immunothérapie devient une solution d'avenir porteuse d'espoir. Ainsi, nous devons de plus en plus prescrire ces thérapies pour les enfants, même si les obstacles sont plus importants que chez l'adulte. «Contrairement aux cancers de l'adulte sensibles à l'immunothérapie, les cancers pédiatriques ont peu de lymphocytes T, et ne répondent donc pas ou peu aux immunothérapies actuelles. Nous devons nous adapter et évaluer de nouvelles stratégies spécifiques d'immunothérapies pour les enfants.» Pr Véronique MINARD COLIN, pédiatre oncologue à Gustave Roussy.

NIVO-ALCL : Evaluation du nivolumab pour les lymphomes anaplasiques à grandes cellules

Le lymphome non hodgkinien (LNH) de l'enfant est un cancer qui prend naissance dans les lymphocytes et se distingue en plusieurs catégories. Le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) est plus courant chez les jeunes enfants et prend généralement naissance dans des lymphocytes T. Cette maladie peut apparaître dans les ganglions lymphatiques du cou ou d'autres parties du corps (peau, poumons, os, l'appareil digestif, par exemple). Au moment du diagnostic, il arrive souvent que le LAGC s'est déjà propagé à d'autres parties du corps et engendre de multiples symptômes. Le traitement principal des formes infantiles est la chimiothérapie et le taux de survie de 5 ans sans événement est d'environ 70 %. 25% des enfants rechutent après les traitements de première ligne et doivent donc subir des traitements parfois très toxiques notamment en cas d'allogreffe, et qui ne sont pas toujours efficaces.

NIVO-ALCL est essai d'immunothérapie de phase 2 évaluant l'efficacité du Nivolumab chez des enfants et des patients adultes ayant un LAGC positif pour l'altération ALK, en rechute ou réfractaire. ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) est une altération génétique qui fait perdre à la cellule sa capacité à contrôler sa prolifération. Le Nivolumab est un anticorps qui se fixe sur le récepteur PD-1, présent à la surface des lymphocytes T du patient. Cette immunothérapie va empêcher la cellule tumorale de reconnaître cette protéine et ainsi augmenter la capacité des lymphocytes T à la détruire.

L'objectif de ce programme est d'évaluer l'efficacité du Nivolumab afin de leur éviter une allogreffe de moelle osseuse. Cet essai s'est déroulé en impliquant deux cohortes (23 patients). Les patients ont reçu un traitement comprenant une chimiothérapie associée au Nivolumab et ont été revus par les médecins 8, 16 et 24 semaines après leur entrée dans l'étude pour une évaluation radiologique, puis toutes les 12 à 16 semaines jusqu'à la fin du traitement. Enfin, les taux d'anticorps anti-ALK ont été mesurés à 8, 24 et 52 semaines et sont un signe montrant l'efficacité du Nivolumab à stimuler le système immunitaire du patient contre la tumeur. Les patients seront suivis pendant 3 ans après la fin du traitement à l'étude.

Résultat : Une activité anti-tumorale importante a été observée chez les patients (plusieurs sont en rémission complète), ce qui leur empêche de subir une allogreffe de moelle osseuse.

Résumé du projet



Investigateurs principaux :
Pr. Véronique Minard-Colin et
Dr. Laurence Brugières



Durée du programme :
Septembre 2018 – Décembre 2027



Nombre de patients : **23**



Pays concernés : France (11 centres), Danemark et Pays-Bas (prochainement)



Financement Imagine for Margo :
616.549€



Nos nouveaux projets Fight Kids Cancer 2024 pour booster l'immunothérapie pour les enfants atteints par un cancer du cerveau

MiMicsKids : Refléter les interactions microglie-cellules cancéreuses pour améliorer la réponse immunitaire contre les gliomes

Comme indiqué précédemment les gliomes pédiatriques de la ligne médiane sont associés à une survie extrêmement faible. Il est par conséquent urgent de développer de nouveaux traitements, en particulier l'immunothérapie qui pourrait s'avérer très efficace. Les cellules microgliales, qui sont des macrophages localisés dans le cerveau, sont parmi les cellules immunitaires les plus abondantes dans ces tumeurs et souvent associées à la résistance aux traitements. Cibler ces cellules pourrait conduire à des avancées décisives. Ce projet propose d'utiliser des modèles 3D en culture, dérivés de tumeurs de patients (immuno-tumoroides et organoïdes neuronaux contenant des cellules microgliales).

Ces outils seront utilisés comme plateforme pour optimiser des approches immunothérapeutiques et pour découvrir de nouvelles cibles. Pour ces traitements, l'équipe comparera les facteurs moléculaires entre des organoïdes « répondeurs » et « non-répondeurs » afin d'identifier de nouveaux mécanismes de résistance aux traitements et des biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement. Ces connaissances mèneront à la conception de nouvelles combinaisons thérapeutiques qui seront testées, dans une phase finale, sur les modèles établis au cours de cette étude.

L'objectif ultime est de rendre ces nouveaux modèles précliniques disponibles à la communauté scientifique, de créer une plateforme puissante pour mener des études sur le système immunitaire et les cellules de gliome, et de découvrir, et tester, plus efficacement de nouveaux médicaments afin d'augmenter la survie des patients pédiatriques atteints par ces tumeurs cérébrales agressives.

Résumé de MiMiC-Kids



Investigateur principal : Dr Florent Ginhoux



Durée du programme : Septembre 2024 – Décembre 2026



Pays concernés : France



Financement Fight Kids Cancer : **1.805.500 €**

ELICIT : Plateforme d'essais cliniques en immunoncologie de phase précoce pour les tumeurs gliales malignes de type pédiatrique.

Sauf pour quelques cas très spécifiques, les approches d'immunothérapie n'ont pas tenu leurs promesses pour les tumeurs solides de l'enfant. Deux explications principales peuvent être avancées : le manque d'informations sur le contexte immunologique des tumeurs cérébrales et la complexité de la conduite des essais d'efficacité avec ces agents.

Le but de ce projet innovant est de mettre en place une plateforme pour accélérer la transition des données de phase 1 aux essais de phase 2 afin de booster de manière convaincante l'efficacité de ces traitements. L'infrastructure de cette plate-forme fournira 1) une stratégie pour développer ces agents au sein et en dehors de l'ITCC (définition de la population de patients pour maximiser l'évaluation de l'efficacité), 2) des populations témoins appropriées, y compris des bras synthétiques, 3) des références immunitaires et radiologiques qui permettront de comparer les essais et mener des essais de phase 2.

Par ailleurs, cette plateforme démarrera avec un essai innovant où des bloqueurs de points de contrôle immunitaire seront combinés avec des inhibiteurs de MEK. La plateforme fournira également la collecte préliminaire de données de phase 1 et la mise en place de deux essais de phase 2 : l'un avec des cellules CAR T et l'autre avec des virus oncolytiques, qui détruisent les tumeurs et activent d'autant plus le système immunitaire du patient. Ce grand programme permettra, à l'avenir, de développer d'autres approches d'immuno-oncologie innovantes.

Résumé de ELICIT



Investigateur principal : Dr. Jacques Grill



Durée du programme : Septembre 2024 – Décembre 2026



Pays concernés : France



Financement Fight Kids Cancer : **738.000 €**

5- MIEUX STRUCTURER LES PRATIQUES CLINIQUES : LE PROJET SACHA SÉCURISE L'ACCÈS AUX THÉRAPIES INNOVANTES

La France est pionnière en Europe dans le développement de nouveaux médicaments en oncologie pédiatrique. A titre d'exemples, de 2015 à 2018, plus de 2200 patients ont été inclus dans 34 essais cliniques de ITCC. Toutefois, malgré cette forte dynamique, l'offre thérapeutique reste insuffisante et les pédiatres oncologues et hématologues prescrivent des médicaments innovants soit dans le cadre d'un accès précoce ou à titre compassionnel, soit hors AMM pour les médicaments déjà autorisés chez l'adulte. Pour toutes ces médicaments, les données de sécurité et d'efficacité sont très rarement collectées.

Afin de sécuriser l'accès à ces thérapies innovantes hors du cadre des essais cliniques, le Comité Nouveaux Médicaments de la SFCE a mis en place une étude de cohorte prospective observationnelle de suivi de l'utilisation de molécules innovantes en cancérologie et en hématologie pour les enfants, les adolescents et les jeunes adultes en situation d'échec thérapeutique ou en rechute et non éligibles à un essai Clinique. C'est le programme SACHA, qui consiste en une collecte prospective des données de toxicité et d'efficacité de ces thérapies innovantes.

Les objectifs de l'étude SACHA sont de :

- Encadrer et sécuriser l'accès des enfants, adolescents et jeunes adultes en échec thérapeutique et non éligibles à un essai clinique aux molécules innovantes
- Encadrer les prescriptions hors AMM et les demandes d'accès précoce
- Sécuriser l'utilisation des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi organisé des patients
- Évaluer la tolérance et l'efficacité de ces traitements, en condition réelle d'utilisation
- Rédiger des recommandations

Déploiement à l'international

SACHA International s'appuie sur l'expérience du pilote française, dont le succès a confirmé la nécessité de ce type de registre. SACHA International est une initiative du



Résultats de SACHA FRANCE



Les 31 centres de la SFCE ont inclus au moins un patient dans l'étude SACHA **779 patients** ont été inclus



Les principaux types de tumeurs enregistrés sont : tumeurs cérébrales (44%), tumeurs solides extra-cérébrales (41%) et leucémies (15%)



79 thérapies enregistrées



Les chercheurs impliqués dans l'étude SACHA ont travaillé en étroite collaboration avec l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament) La HAS (Haute Autorité de Santé) a retenu SACHA comme une source de données mobilisable



Présentation des résultats de SACHA France au congrès de l'ASCO en 2022, 2023 & 2024



3 Publications scientifiques

Consortium pour les Thérapies Innovantes chez les Enfants atteints de Cancer (ITCC) et prévoit d'inclure 500 patients par an pendant trois ans dans plusieurs pays européens, ainsi qu'en Australie et en Nouvelle-Zélande.

L'accord de consortium a été signé en mai 2023 entre la France, l'Espagne, le Royaume-Uni, l'Irlande, le Danemark et l'Autriche (premier patient inclus hors de France le 14 juin 2023).

Résumé de SACHA



Investigateur principal : Dr Pablo Berlanga

Nombre de patients prévus : 2231



Pays concernés : France, Italie, Espagne, Grande-Bretagne, Irlande, Pays-Bas, Belgique, Autriche, Danemark, Australie et Nouvelle-Zélande



Financement : 996 250€ (en partenariat avec la SFCE pour la partie France et financement Fight Kids Cancer pour la partie internationale)

COUVRONS solidaire

à **Saint-Cloud**
et **en connecté**

29
SEPT
2024

13^e édition

enfants
SANS
cancer



MARCHE 5 KM | COURSE 5 OU 10 KM
enfantssanscancer.com

IMAGINE
for *Margo*
Children without CANCER

**FIGHT
KIDS
CANCER**

Soutenu par



GUSTAVE ROUSSY & IMAGINE FOR MARGO

NOS ACTIONS CULTURELLES ET DE BIEN-ÊTRE POUR LES ENFANTS

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 fait partie de nos missions. **Dès sa création, Imagine for Margo a soutenu le Département de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent de Gustave Roussy.**

Depuis 2015, dans le cadre d'un mécénat croisé avec le musée d'Orsay et la Société Générale, des ateliers artistiques au sein du service sont proposés aux patients avec les animateurs du musée, en collaboration avec la professeure d'arts plastiques du département, Camille Mercandelli.

Les enfants hospitalisés ont pu participer à plus de 110 ateliers à Gustave Roussy en lien avec les expositions temporaires du Musée d'Orsay et expérimenter différentes techniques comme la peinture et le dessin aux pastels secs, la gravure, le monotype, le stop motion, le modelage en argile tout en découvrant les œuvres de grands artistes exposés au musée.



Parallèlement à ces ateliers artistiques à l'hôpital, les patients et leurs familles ont pu visiter le musée lors de son jour de fermeture et participer à des ateliers artistiques.

Tout au long de ces années plus de **60 familles (150 enfants et adultes accompagnants) ont pu participer aux visites guidées des expositions temporaires** et des collections permanentes comme :

- Pierre Bonnard
- Picasso bleu et rose
- Le Douanier Rousseau,
- etc...

De plus Imagine for Margo finance depuis deux ans les **ateliers d'arts plastiques** au sein du service (via le salaire de Camille Mercandelli qui anime). Toujours dans l'optique de garder l'art au cœur des activités proposées aux enfants de Gustave Roussy, **nous finançons depuis 2018 les ateliers d'expression théâtrale pour les adolescents et jeunes adultes et depuis 2022 les ateliers de danse tous les lundis.**

Nous souhaitons maintenir notre aide pour ces activités qui apportent de nombreux moments de réconfort et de

bien-être aux enfants et aux familles.

Chaque année, l'association organise des ateliers et des visites à l'hôpital. **Les enfants et adolescents de Gustave Roussy ont pu rencontrer à plusieurs reprises Jordane Saget, street artiste contemporain parisien, la Patrouille de France, la Garde Républicaine, Major Mouvement le kinésithérapeute, les joueurs des clubs du Métropolitains 92, Nanterre 92 et du Paris Basketball. Ils ont aussi bénéficié d'ateliers divers comme des ateliers de fabrication d'ours en peluche, fabrication de macarons avec le chef pâtissier Benoit Couvrand, ateliers cuisine avec le chef Tony Potillon. De plus l'association soutient le service à chaque période de Noël en offrant des cadeaux aux enfants et bons cadeaux pour les AJA.**



Gustave Roussy a sollicité Imagine for Margo pour d'autres types de financement tels qu'une aide sur l'opération « **Poussons les murs** » afin d'améliorer les conditions d'accueil des enfants malades (2016), le financement d'un **projet d'intégration du sport comme une thérapie non médicamenteuse dans le parcours de soins, de vie et d'un projet de développement de l'accompagnement socioprofessionnel pour les Adolescents et Jeunes Adultes (AJA)** en 2018.

En octobre 2023, Imagine for Margo a publié un guide « Manger ? Même pas peur ! » qui a été distribué dans tous les services d'oncologie pédiatrique soit dans les 31 centres de la Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent.



Scannez-moi
pour découvrir le
guide nutrition «
Manger ? Même
pas peur ! »



Comprendre les enjeux de l'alimentation durant les traitements, donner des pistes et conseils pour mieux gérer le côté nutritionnel à la maison, cuisiner en famille, retrouver le plaisir de manger, limiter la perte de poids, apporter du bien-être pour mieux guérir, et briser les craintes par rapport à la nutrition pendant la maladie, sont les objectifs de ce livret. Celui-ci est également un support pédagogique, ludique et facile à comprendre pour les enfants et leurs parents.

Ce petit guide réalisé en Français, mais aussi en Anglais, a pu voir le jour grâce aux différents acteurs mobilisés sur ce projet dont Laurence Dupuis, diététicienne clinique à Gustave Roussy, Dr Christelle Dufour, cheffe du département de cancérologie de l'enfant et de l'adolescent de l'hôpital Gustave Roussy et Dr Dominique Valteau-Couanet, oncologue pédiatre. Dans la continuité de ce projet, des ateliers cuisine à destination des enfants ont eu lieu à Gustave Roussy et d'autres seront à venir.





Imagine for Margo tient à remercier, pour cette soirée, notre partenaire au grand cœur :

La Fondation Les 20 Cœurs



Ainsi que tous les bénévoles et l'équipe de Gustave Roussy qui se sont mobilisés pour l'organisation de cette soirée

Enfin, nous remercions également toutes les équipes de Gustave Roussy qui se battent sans relâche pour tous les enfants atteints par un cancer.

SEPTEMBRE EN OR
UN PETIT GESTE
POUR VOUS,
UN GRAND
DON POUR **EUX**

IMAGINE
FOR *Margo*
Children without **CANCER**

Crédit photo : Ward Ivan Raffik



Chaque mois, 200 enfants et adolescents sont diagnostiqués d'un cancer en France. Pendant **SEPTEMBRE EN OR**, continuons de nous mobiliser contre ce fléau.

Faites un don sur : imagineformargo.org

IMAGINE
FOR *Margo*
Children without **CANCER**



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