



enfance
& **CANCER**
ASSOCIATION HUBERT GOUIN

2004 - 2017

13

**ans de soutien
à la recherche
sur les cancers
de l'Enfant.**

PROGRAMME

JEUDI 9 NOVEMBRE 2017 à 17h à l'Institut Curie,
Salle « Chez Marie », 12 rue Lhomond, Paris V

- 17h00 ● Accueil des invités «Chez Marie»
- 17h10 ● Introduction à la cérémonie
Le Dr Olivier Delattre, Directeur du SIREDO, Directeur de l'unité INSERM, souhaite la bienvenue aux invités, membres de l'association et sponsors, et prononce quelques mots d'accueil et de remerciements à l'association pour les dons effectués au profit de l'Institut Curie
- 17h15 ● Témoignage Association
Mme Anne GOUIN présente ses remerciements aux personnes et structures qui permettent à l'association de remplir cette année encore son objectif : soutenir financièrement des programmes de recherche sur les cancers de l'Enfant et notamment le neuroblastome.
Elle invite ensuite le Dr Olivier Delattre à prendre la parole.
- 17h25 ● Témoignage et exposés des programmes financés
- > Le Dr Olivier Delattre, Directeur du Centre d'Oncologie SIREDO (Soins Innovation Recherche, Cancers de l'Enfant, Adolescents et Jeunes Adultes), présente le SIREDO et ses grands axes de recherche : il préside les programmes de recherche auxquels l'association participe depuis 13 ans.
 - > Le Dr Jean Michon Pédiatre Spécialiste des Centres de Lutte Contre le Cancer, Président de la SFCE, Président du Conseil Scientifique de l'Association Hubert Gouin. Il présente les défis des années à venir dans le domaine de la prise en charge des enfants et des jeunes et ainsi sur l'importance de les relever.
 - > Dr Isabelle Janoueix-Lerosey de l'unité de « Génétique et biologie des cancers » du Centre de recherche présente :
 - Les modifications épigénétiques dans le neuroblastome publié dans Genetics
 - Rôle des facteurs de transcription PHOX2B, GATA3 et HAND2 dans l'identité et l'oncogenèse du neuroblastome
 - > Dr Gudrun Schleiermacher, Pédiatre oncologue, Directeur Adjoint pour la recherche translationnelle SIREDO à l'Institut Curie présente :
 - Le projet MICCHADO
 - > Pr Anne Lapie Oncologue –Radiothérapeute, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole, présente Etude PEPPI : Pediatric Ependymoma Photons Protons and Imaging
 - > Dr Anne-Sophie DEFACHELLES, Chef du service d'oncologie pédiatrique Centre Oscar Lambret - Lille, présente l'Evaluation de la valeur prédictive de la réponse à la chimiothérapie d'une combinaison de SNP de gènes de métabolisme des anticancéreux

PROGRAMME

JEUDI 9 NOVEMBRE 2017 à 17h à l'Institut Curie,
Salle « Chez Marie », 12 rue Lhomond, Paris V

- 18h15 ● Remise du chèque
Madame Anne GOUIN demande au professeur Pierre Fumoleau, au Dr Jean MICHON et aux intervenants de la rejoindre pour la remise du chèque.
- Le professeur Thierry Philip, président de l'Institut Curie cloture la cérémonie et invite les convives au cocktail
- 18h20 ● Ouverture du cocktail



L'INSTITUT CURIE

Présentation de l'Institut Curie

L'Institut Curie rassemble 3300 médecins, soignants, chercheurs, techniciens et personnels administratifs mobilisés pour lutter contre le cancer. Problème majeur de santé publique avec 385 000 nouveaux cas estimés en 2015, les cancers sont devenus la première cause de mortalité en France et dans le monde (13 % des décès). En développant des programmes de recherche innovants, en diffusant internationalement leurs résultats, les chercheurs et les cliniciens de l'Institut Curie contribuent à l'émergence de nouvelles thérapeutiques contre les cancers.



CHIFFRES CLÉS

- + de 3 400 médecins, soignants, chercheurs, techniciens et personnels administratifs
- + de 14 700 patients traités chaque année (nouveaux et en cours) dont 461 enfants ou adolescents.
- + de 170 000 consultations par an
- + de 86 équipes de recherche
- 79 nationalités représentées
- 38 ans d'âge moyen
- Plus de 100 000 m² d'espaces hospitaliers et de laboratoires de recherche
- Plus de 545 publications internationales, scientifiques et médicales
- 49,7 M€ issus de la générosité publique en 2016
- Près de 200 000 donateurs fidèles en 2016

Un ensemble hospitalier de pointe en oncologie.

Son ensemble hospitalier est un centre de référence pour les cancers du sein, les tumeurs de l'œil et les cancers pédiatriques, tout en poursuivant la diversification de ses activités. Dans une démarche pluridisciplinaire permanente, il met les meilleures compétences et les techniques les plus performantes au service d'une prise en charge globale et continue

de chaque patient à toutes les étapes de la maladie et dans le souci permanent de sa qualité de vie. Berceau de la radiothérapie, pionnier dans les traitements conservateurs et la prise en charge de la douleur, il continue à innover dans les techniques et les prises en charge complexes (radiothérapie de haute précision, protonthérapie, curiethérapie, imagerie, oncoplastie, oncogénétique..) tout en développant la recherche clinique.



L'INSTITUT CURIE

Présentation de l'Institut Curie

Un des plus grands centres de recherche européens en cancérologie

Son Centre de Recherche est composé de plus de 86 équipes, au sein de 12 unités associées au CNRS, à l'Inserm et à des universités, et rassemble des biologistes, chimistes, physiologistes, bio-informaticiens et médecins.

Leurs travaux pluridisciplinaires visent à comprendre le fonctionnement complexe de la cellule, qu'elle soit normale ou cancéreuse, pour faire progresser la prévention, le diagnostic et le traitement des cancers.

Les équipes s'appuient sur des plates-formes de pointe en imagerie cellulaire, bioinformatique, génomique et protéomique.



Le transfert, passerelle indispensable entre la recherche, l'industrie et la médecine, permet d'assurer le passage de la découverte scientifique à l'innovation médicale. Il valide les concepts permettant de mettre au point des techniques diagnostiques et des approches thérapeutiques nouvelles, plus efficaces et mieux tolérées.

Atravers des enseignements, des formations et des échanges de

haut niveau, l'ensemble des équipes de l'Institut Curie assure par ailleurs la diffusion des connaissances et des innovations médicales et scientifiques, en France et dans le monde. Pour progresser plus rapidement, le soutien des donateurs est un atout essentiel qui permet d'investir dans des programmes innovants, de regrouper les meilleures compétences médicales et scientifiques et ainsi d'améliorer la qualité de vie des malades.



L'INSTITUT CURIE

2017 création du centre d'oncologie Siredo dirigé par le Dr Olivier Delattre

L'institut Curie fête ses 40 ans

80% des jeunes patients sont vivants 5 ans après leur diagnostic

L'Institut Curie jouit d'une réputation reconnue dans la prise en charge et la recherche sur les cancers de l'enfant et de l'adolescent.

L'Institut Curie s'appuie sur le rôle important de dizaines d'associations.

L'Institut Curie vient de créer SIREDO, un centre intégré qui regroupe les équipes de recherche et le département de Pédi-

atrie, adolescents et jeunes adultes, qui prennent en charge les jeunes patients à l'hôpital.

Objectif : améliorer la prise en charge des patients et favoriser le développement précoces des thérapies innovantes.

Le centre d'oncologie SIREDO propose une organisation intégrée, coordonnée et fluide pour développer des projets ambitieux et novateurs.



On peut citer les leaderships de programmes européens ou nationaux suivants :

- médecine de précision : NGS-Kids, MAPPYACT en collaboration avec Gustave Roussy, MICCHADO,
- neuroblastome : LINES
- médulloblastome :SIOPE PNET5 MB
- rétinoblastome : Retino2011, Retino SFCE 09.

En outre, de nombreux partenariats industriels se développent dans le cadre des essais précoces et des études pré-cliniques.

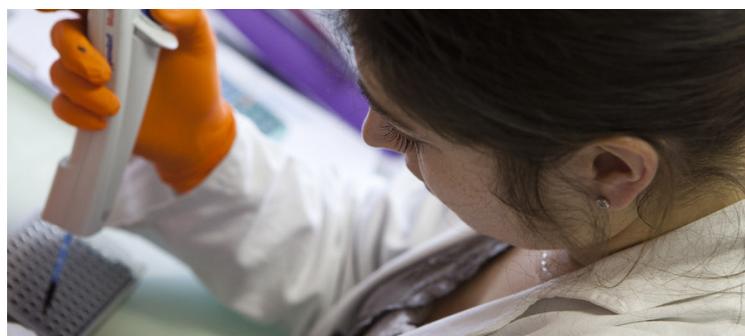


© Christophe Hargoues / Institut Curie

La clinique, les soins : C'est l'activité du service de Pédiatrie, Adolescents et jeunes Adultes avec plus de cinquante soignants (médicaux et paramédicaux) et près d'une dizaine de personnels administratifs - « C'est l'un des plus grands centres d'oncologie pédiatriques européens avec 722 patients suivis dont plus de 300 nouveaux patients chaque année pour 18 lits en pédiatrie (0-14 ans) et 6 lits dans l'unité des Adolescents-Jeunes Adultes (15-25 ans).

L'Institut Curie est membre du réseau Européen de référence sur les cancers de l'enfant : PaedCan ERN

La recherche clinique : l'IC est un centre majeur en Europe en termes d'inclusion dans les études prospectives, y compris les essais précoces (phases I et II). Cette dernière activité est reconnue par le label Centre d'essais cliniques de phase précoce (Clip² avec valence pédiatrique) de l'INCa.



La recherche de laboratoire
Intégrant 2 équipes : celle de recherche fondamentale « Génétique et Biologie des tumeurs pédiatriques » du Dr Olivier Delattre (unité Génétique et biologie des cancers) et celle de Recherche translationnelle en oncologie pédiatrique (RTOP) du SiRIC, co-pilotée par les Drs Gudrun Schleiermacher et Franck Bourdeaut à l'Ensemble Hospitalier et associant les 3 équipes suivantes du Centre de Recherche : celle de François Radvanyi, celle de Célio Pouponnot et celle d'Olivier Ayrault, toutes trois fortement impliquées dans la recherche en oncologie pédiatrique.

Ce sont ainsi plus d'une centaine de personnels scientifiques et administratifs qui sont au service de la recherche tant clinique que fondamentale et translationnelle dans le domaine de la pédiatrie. »

L'enseignement : notre centre de pédiatrie est aussi un site de formation pour les étudiants en médecine, les internes en pédiatrie et en oncologie, qu'ils viennent

d'Ile-de-France ou d'autres régions françaises voire même d'Europe, sans oublier les étudiants et les doctorants en science et nous sommes en train de mettre en place un programme de fellowship international. Des spécialistes en cancérologie pédiatrique viennent également compléter leur formation clinique et/ou de recherche.

Cette organisation nous permet de mieux comprendre les mécanismes de développement de ces cancers et de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques afin d'augmenter les chances de guérison des enfants en échec thérapeutique mais aussi de réduire les conséquences à long terme des traitements de ceux dont la maladie est d'ores et déjà bien contrôlée. Pour ce faire, 4 grandes orientations stratégiques

Assurer les meilleurs soins et la prise en charge globale des jeunes patients en collaboration avec les différentes équipes de l'Institut Curie, d'Ile-de-France et en France.

Accentuer encore les efforts de recherche permettant d'affiner les critères de diagnostic et de pronostic, de proposer des thérapeutiques adaptées et de permettre un suivi à la pointe de l'innovation.

Renforcer les partenariats industriels et institutionnels au niveau international.

Renforcer les partenariats de formation nationale et internationale dans le domaine clinique et biologique des cancers de l'enfant.

SIREDO prend en charge toutes les tumeurs solides de l'enfant et des AJA et développe plus particulièrement des projets de recherche sur

- Les tumeurs d'Ewing (sarcomes osseux) et les autres sarcomes
- Les neuroblastomes (tumeurs des glandes surrénales et des ganglions du système nerveux sympathique)
- Les tumeurs rhabdoïdes (pouvant toucher tous les organes)
- Les médulloblastomes (tumeur du cervelet)
- Les rétinoblastomes (tumeur de la rétine)



En chiffres :

- 1 équipe de recherche fondamentale – 37 scientifiques
- 1 équipe de recherche translationnelle
- 6 lits AJA
- 18 lits pédiatrie
- 51 soignants
- 300 nouveaux patients traités chaque année
- 200 jeunes patients inclus dans les essais thérapeutiques

L'INSTITUT CURIE

La recherche clinique

La recherche clinique a pour objectif de faire progresser les traitements tout en diminuant leurs inconvénients. Préoccupation majeure des soignants de l'Institut Curie, cette recherche de nouveaux traitements nécessite la mise en commun de nombreuses compétences.



Le Département d'Oncologie Pédiatrique, Adolescents et Jeunes Adultes (DOPAJA) participe aux efforts de recherche clinique dans le domaine des cancers de l'enfant et de l'adolescent. Que cela soit au niveau national (avec la société de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE) ou International (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) à l'institut Curie, comme dans les autres grands centres spécialisés en oncologie

pédiatrique dans le monde, l'effort conjoint des pédiatres et des équipes de recherche a permis d'améliorer le pronostic des patients atteints de cancer.

L'évaluation de différentes stratégies permet d'augmenter le taux de guérison (dans les formes les plus graves en ajoutant des traitements par anticorps monoclonaux par exemple pour les neuroblastomes de haut risque) et de diminuer les effets secondaires des traitements à court

et à long terme par une désescalade thérapeutique prudente.

La collaboration entre médecin et chercheurs se tisse autour d'une recherche translationnelle sur les cancers de l'enfant. Elle permet de proposer de nouveaux médicaments, en étudiant très précisément à l'échelon individuel les mécanismes de la cancérogénèse.

L'espoir est d'intégrer ces traitements ciblés du cancer dans le traitement de base des ceux-ci.



L'INSTITUT CURIE

La recherche clinique

Les cancers de l'enfant sont des maladies rares, rentrant dans le cadre des maladies dites « orphelines ». Les traitements doivent être décidés dans des centres spécialisés et les progrès thérapeutiques nécessitent le plus souvent le regroupement des données de ces centres au niveau national ou international dans des études « multicentriques ». La charge émotionnelle liée au diagnostic de cancer chez l'enfant est grande et rend parfois mal comprise la démarche de recherche clinique, la remise de documents écrits et le recueil du consentement signé des titulaires de l'autorité parentale. Pourtant, c'est bien grâce à cette démarche rigoureuse d'amélioration successive des protocoles thérapeutiques - qui intègrent au fur et à mesure les dernières connaissances relatives au diagnostic, au pronostic et aux traitements de ces cancers - que les progrès thérapeutiques majeurs ont pu être obtenus ces trente dernières années et que l'on peut espérer encore améliorer ces résultats par les études développées aujourd'hui.



La recherche clinique thérapeutique qu'il n'exclut absolument pas la réflexion individuelle et l'adaptation du traitement pour chaque patient en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Dans cette démarche de recherche, comme dans toute la démarche de soins dans laquelle elle s'intègre, c'est bien l'indispensable alliance thérapeutique qu'il faut chercher à établir et maintenir entre les patients, les parents et les soignants. Ainsi, la confiance est-elle toujours indispensable, mais elle se construit à chaque instant et repose sur un dialogue constant qui permet de répondre aux questions posées par les enfants malades et leurs parents.

L'Association Hubert Gouin

«Enfance & Cancer»

Présentation de l'Association



L'association Hubert Gouin «Enfance & Cancer» soutient la recherche en oncologie pédiatrique, afin de donner aux enfants des traitements mieux ciblés, moins invasifs et mieux différenciés.

Le cancer est la première cause de mortalité chez les enfants et les adolescents après les accidents domestiques.

Pourquoi l'association ?

L'association a été créée en 2004 par les parents d'Hubert Gouin décédé à l'âge de 7 ans. Il était atteint depuis 3 ans d'un cancer rare de la petite enfance: le neuroblastome.

Le saviez-vous ?

Aujourd'hui les maladies rares sont peu touchées par les programmes de recherche.

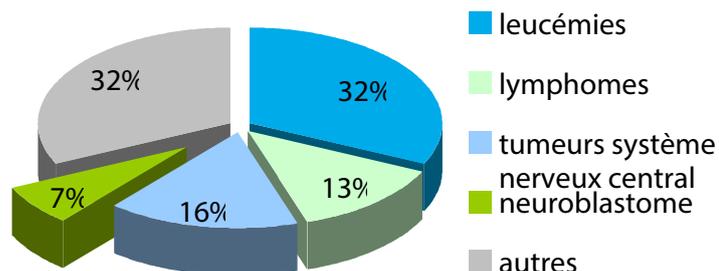
Le manque de financements européens a été dénoncé dans un rapport* remis le 15.02.2011 aux parlementaires européens lors de la Journée internationale du cancer de l'enfant.

En 20 ans, grâce à la recherche, le taux de guérison de la leucémie est passé de 30 à 75%.

Actuellement, le taux de guérison du Neuroblastome n'atteint que 30 à 40%.

La recherche permet d'augmenter les chances de guérison des malades.

* Publié par la Société internationale d'oncologie pédiatrique (Siopé) & le Kings Health Partners Centre for Global OncoPolicy.



L'association soutient la recherche en oncologie pédiatrique, afin de donner aux enfants des traitements mieux ciblés, moins invasifs et mieux différenciés.

Le comité scientifique, composé de médecins spécialistes internationaux du cancer de l'Enfant et dirigé par le Dr Jean Michon, Chef du Service d'Oncologie Pédiatrique à l'Institut Curie (2002-2016), sélectionne chaque année sur appel d'offre les projets de recherche auxquels seront redistribués 93% des dons récoltés.

Reconnue d'intérêt général en France et d'utilité publique en Suisse, elle peut effectuer un reçu fiscal pour chaque don. Elle est membre représentant au Congrès Européen sur le Neuroblastome.

Les bénéficiaires: 93% des fonds récoltés sont redistribués aux projets sélectionnés par le comité scientifique.

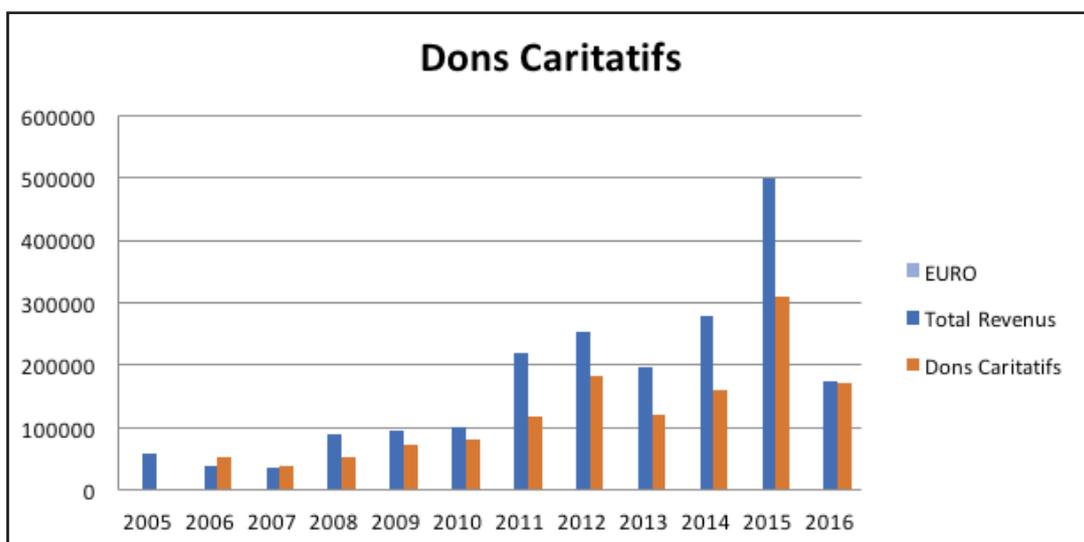
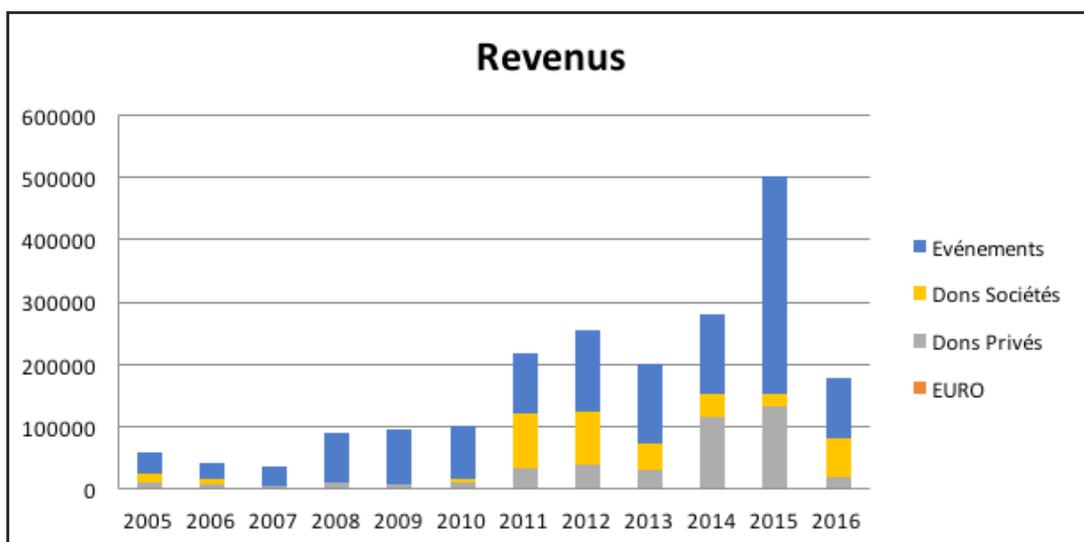
Les perspectives: Pérenniser notre action en développant des partenariats durables avec des entreprises locales ou nationales.



L'Association Hubert Gouin

«Enfance & Cancer»

Présentation de l'Association



L'Association Hubert Gouin «Enfance & Cancer»

Présentation de l'Association

CHIFFRES CLES

13 Enfance & Cancer a 13 ans et poursuit son action.

Sélectionnés pour leur pertinence par le comité scientifique.

67 projets

93%
des dons reçus sont reversés à la recherche.

Septembre 2010

10

Le Professeur Claude Huriel, Président de l'Institut Curie, remet les insignes de Chevalier de la Légion d'Honneur à Anne Gouin, Présidente de l'association, une belle reconnaissance du travail accompli par l'association.

3 Avancées majeures dans la compréhension d'un cancer solide chez le jeune enfant appelé Neuroblastome. Elles ont été réalisées par l'Institut Curie à Paris et ont fait en 2009, l'objet de nombreuses publications dans les revues spécialisées dont la revue Nature.

Plus de **130**

Plus de 130 événements sportifs et culturels ont été organisés en France et en Suisse par Enfance & Cancer pour soutenir la recherche en oncologie pédiatrique.

2.050.000€
2.500.000CHF
Somme récoltée par Enfance & Cancer

depuis sa création et reversée aux projets sélectionnés par notre comité scientifique. *

1

Site relooké aux couleurs d'Enfance & Cancer
www.enfance-et-cancer.org

Régulièrement mis à jour, il présente en détails les projets sélectionnés par l'association, vous informe des manifestations passées, présentes et à venir.

LES PROJETS

soutenus par l'association

Projets dirigés par le Dr Olivier Delattre



Directeur
du SIREDO et de
l'unité INSERM

Si des progrès considérables ont été réalisés dans la prise en charge des cancers de l'enfant, deux enjeux majeurs restent d'actualité. **Il s'agit d'une part de proposer de nouveaux traitements ou combinaisons de traitements pour les tumeurs qui répondent insuffisamment ou qui échappent aux traitements actuels.** En effet le taux de guérison remarquable, proche de 80%, obtenu actuellement pour ces cancers signifie aussi que plus de 20% des enfants atteints de cancer vont finalement mourir de cette maladie.

Il s'agit d'autre part de limiter les effets secondaires et les séquelles, encore trop nombreux, et malheureusement induits par les traitements qui ont fait la preuve de leur efficacité mais aussi de leur toxicité.

A l'institut Curie ces deux enjeux sont au cœur des travaux de recherche des groupes « Génétiques et Biologie des Cancers Pédiatrique » et « Recherche Translationnelle en Oncologie Pédiatrique » de l'unité mixte Inserm/ Institut Curie U830. Un objectif majeur est de **comprendre les mécanismes qui sous-tendent l'apparition et le développement tumoral pour mieux pouvoir les contrecarrer.** Comprendre comment une tumeur apparaît, quels sont ses facteurs de risque, comment elle se développe, comprendre comment les cellules tumorales vont s'échapper du site initial de la tumeur et former des métastases, comprendre comment ces cellules tumorales vont développer des mécanismes de résistance au traitement ?



Les questions sont nombreuses et, les réponses à ces questions, ce qui complique les choses, sont très spécifiques de chaque type tumoral et ainsi variables d'une tumeur à l'autre. Pour comprendre **il faut inspecter, disséquer, explorer les cellules tumorales de tous côtés. Comment est leur disque dur, c'est-à-dire leur ADN?** Quels défauts particuliers, ou mutations, présente-il par rapport aux cellules normales? quels signaux anormaux envoie-t-il à la cellule tumorale? et aux cellules environnantes? Comment cet ADN est-il empaqueté dans la cellule?

Ces analyses génétiques et épigénétiques sont essentielles pour savoir ce qui différencie la cellule tumorale de la cellule normale et identifier les anomalies qu'elle transmet à ses cellules filles.

Les sarcomes forment un groupe de tumeur très hétérogène. On dénombre en effet plusieurs dizaines voir centaines d'entités parmi les sarcomes. Ces tumeurs se développent à partir des tissus de soutien de l'organisme (Os, muscle, cartilage, tissus sous-cutané, ...).

Le groupe d'Olivier Delattre Laborde diffère différents aspects de la biologie des sarcomes :

Il recherche des biomarqueurs, principalement génétiques, permettant d'identifier sans ambiguïté les différents types de sarcomes

Il recherche également des biomarqueurs pronostiques et prédictifs de la réponse aux thérapies pour mieux adapter le traitement dès le diagnostic

Il s'intéresse plus particulièrement au sarcome d'Ewing, sarcome osseux, principalement observé chez l'adolescent. Le sarcome est caractérisé par une fusion anormale entre deux chromosomes qui aboutit à la formation d'un gène aberrant appelé EWS-FLI1. L'équipe cherche à comprendre le rôle de ce gène dans le développement tumoral. En effet, le ciblage direct de ce gène ou de l'une de ces cibles serait susceptible de constituer des pistes thérapeutiques extrêmement prometteuses.

Il nous faut aussi comprendre comment ces anomalies perturbent profondément sa communication avec son environnement? comment elle arrive à échapper aux multiples mécanismes de surveillance de l'organisme. Pour comprendre il faut pouvoir modéliser les phénomènes observés, ce qui requiert souvent d'avoir recours à des modèles cellulaires et animaux, poisson, poulet ou souris suivant les cas. Il faut aussi **pouvoir étudier ces phénomènes au plus près de l'enfant malade, mettre en place de nouveaux protocoles de traitement, recueillir des prélèvements en cours de traitement pour suivre très régulièrement la maladie, pour être prêt à intervenir le plus précocement possible.**

C'est l'un des objectifs de la recherche translationnelle. Pour cela il faut maîtriser et savoir utiliser les technologies les plus récentes comme celles qui permettent par exemple **d'étudier les très faibles quantités d'ADN tumoral qui circulent dans le sang.**

Depuis plus de 10 ans, le laboratoire est soutenu dans ses travaux par l'association Hubert Gouin - Enfance & Cancer présidée par Madame Anne Gouin qui nous accompagne à chaque étape de nos recherches en particulier dans nos travaux sur le neuroblastome.

Le laboratoire est bien sûr soutenu par différentes institutions, Inserm, Institut Curie, Institut National du Cancer, Europe ... ces soutiens nous permettent de faire face à nos besoins de base. Mais cela ne suffit pas, pour être efficace et innovant il faut aussi pouvoir réagir très rapidement à une nouvelle découverte ou à la mise en place d'une nouvelle technologie, ou encore pour construire un projet sur une nouvelle hypothèse. **C'est pour nous permettre d'avoir cette réactivité que le soutien de l'association Hubert Gouin - Enfance & Cancer est essentiel. Depuis plus de 13 ans nous avons établi un véritable compagnonnage avec l'association de Mme Gouin. Nous sommes en contact régulier, nous lui faisons part de nos résultats, de nos succès, de nos difficultés aussi et nous sommes formidablement portés par la générosité, l'énergie, l'enthousiasme et l'extraordinaire créativité dont l'association fit preuve pour nous procurer de nouveaux moyens pour notre recherche.**



Dr Isabelle Janoueix-Lerosey

Institut Curie - Paris



MODIFICATION ÉPIGÉNÉTIQUE DANS LE NEUROBLASTOME

Une tumeur, mais deux identités de cellules tumorales, ainsi pourraient se résumer les dernières découvertes d'une des équipes spécialisées sur les cancers de l'enfant à l'Institut Curie.

Chaque année, 130 à 150 enfants sont diagnostiqués en France pour un neuroblastome. Cette tumeur se caractérise par une extrême variabilité clinique et évolutive : certaines régressent d'une manière spontanée sans traitement. D'autres évoluent rapidement vers une forme souvent fatale, bien que dans un premier temps une diminution, voire une disparition des signes cliniques sous chimiothérapie intensive soit observée.

Notre objectif est d'essayer de comprendre la grande hétérogénéité du neuroblastome, à partir de l'étude des caractéristiques biologiques

de ces tumeurs de l'enfant,» explique Isabelle Janoueix-Lerosey, directrice de recherche à l'Inserm dans l'équipe Génétique et biologie des tumeurs pédiatriques (Inserm/Institut Curie).

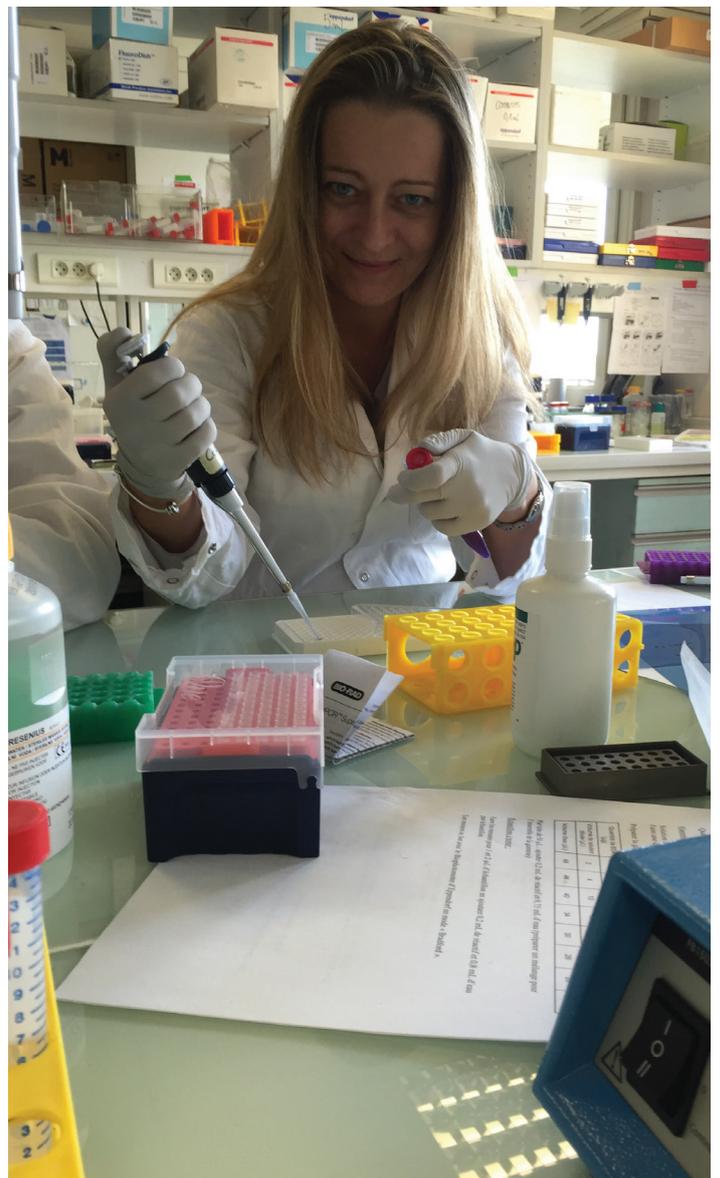
L'équipe vient de franchir une nouvelle étape dans cette quête en regardant sous un autre angle des cellules issues de neuroblastome. « Comme ces tumeurs se développent à partir de cellules dérivant de la crête neurale, soit des cellules embryonnaires, nous sommes allés regarder comment se mettait en place l'expression des gènes dans ces cellules, » explique Isabelle Janoueix-Lerosey. En effet c'est la manière dont s'expriment les gènes qui définit les spécificités d'une cellule. Sous l'influence de gènes nommés facteurs de transcription, certains gènes s'allument ou s'éteignent.



Les chercheurs de l'Institut Curie ont donc exploré les réseaux de facteurs de transcription qui contrôlent l'expression des gènes dans les cellules de neuroblastome. Suivant les réseaux impliqués, il semble émerger deux identités cellulaires dans les tumeurs. La proportion de ces deux identités cellulaires varie d'un neuroblastome à l'autre sans que cela semble influencer leur agressivité. En revanche lorsque l'on regarde l'effet de la chimiothérapie couramment utilisée pour traiter les jeunes patients, des informations intéressantes émergent. « Dans des modèles cellulaires de neuroblastome analysés in vitro, nous avons constaté à l'issue du traitement par les molécules de chimiothérapie un enrichissement d'une des identités cellulaires, » décrit la chercheuse. Or cette sur-représentation d'une identité cellulaire n'est pas observée pas au niveau des rechutes de

neuroblastome. « Ce dernier point nous incite à penser que les cellules possèdent une plasticité telle qu'elles peuvent passer d'une identité à l'autre. »

Mais leur conclusion ne s'arrête pas : pour l'équipe, il s'agit désormais de trouver une molécule qui s'attaque à l'identité cellulaire à priori résistante à la chimiothérapie ou du moins sur-représentée après le traitement. « Pour traiter les jeunes patients et réduire le risque de récurrence, il faut en effet éradiquer les deux types d'identités cellulaires. Or il semble qu'à ce jour la chimiothérapie ne permette d'en éliminer qu'une seule, sans que l'on sache vraiment encore pourquoi. » conclut Isabelle Janoueix-Lerosey qui a déjà planifié les prochaines expériences pour relever ce double défi.



JANOUEIX-LEROSEY Isabelle PhD

Directeur de Recherche Inserm 2ème classe
Appartenance institutionnelle : Inserm U830,
Institut Curie, Paris

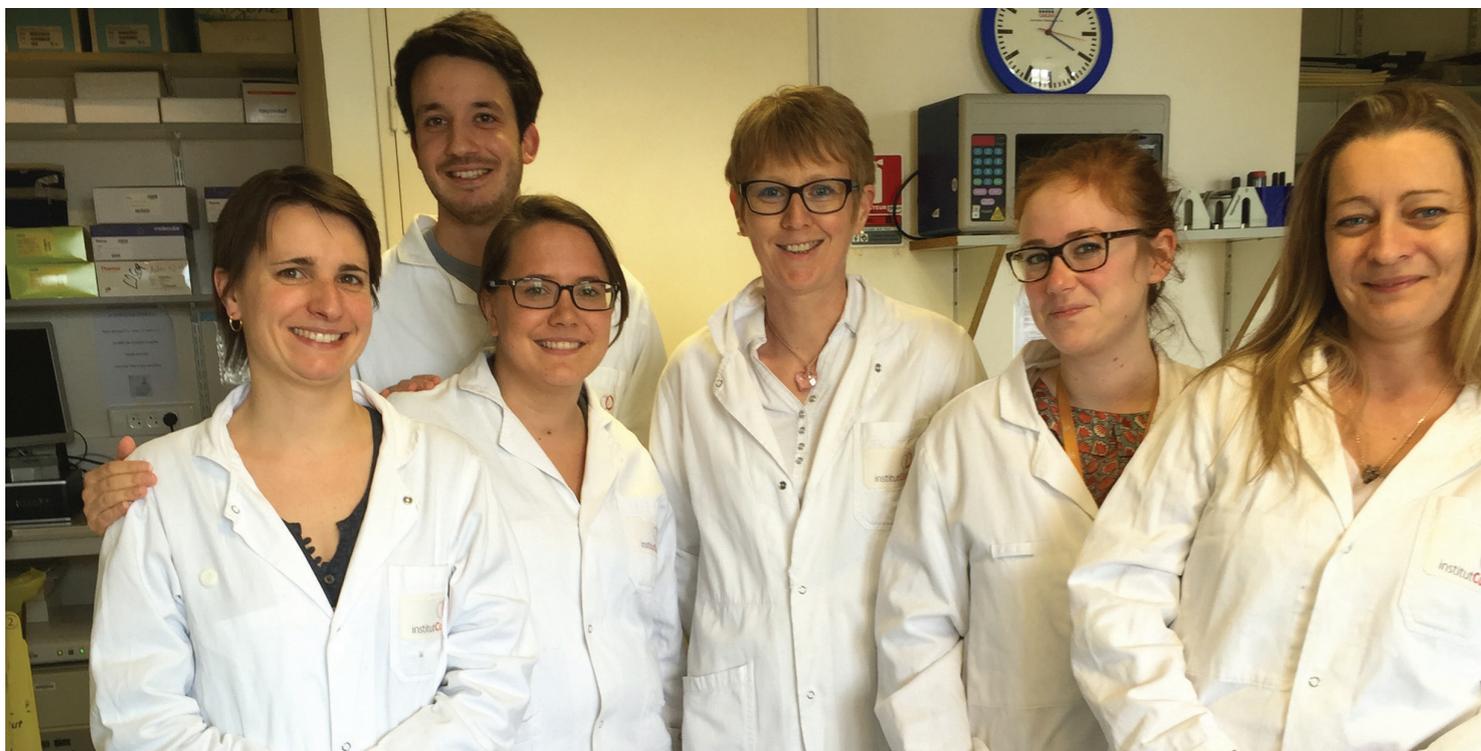


Rôle des facteurs de transcription PHOX2B, GATA3 et HAND2 dans l'identité et l'oncogenèse du neuroblastome

Chaque année, 130 à 150 enfants sont diagnostiqués en France pour un neuroblastome. Cette tumeur se caractérise par une extrême variabilité clinique et évolutive : certaines régressent d'une manière spontanée sans traitement. D'autres évoluent rapidement vers une forme souvent fatale, bien que dans un premier temps une diminution des signes cliniques sous chimiothérapie intensive soit observée.

Un des objectifs de notre travail sur le neuroblastome est d'essayer de comprendre la grande hétérogénéité de cette maladie, en étudiant les caractéristiques biologiques de ces tumeurs et de lignées cellulaires qui en sont dérivées. Après avoir caractérisé en détails les anomalies du génome

des cellules tumorales, plus récemment nous avons exploré ces cellules sous un autre angle, en nous intéressant aux marques épigénétiques et en particulier aux modifications des histones. Nous avons étudié 25 lignées de neuroblastome, 6 PDXs (Patient-Derived Xenograft) et 2 lignées de cellules de crêtes neurales (hNCC), cellules qui sont à l'origine du tissu sympathique, à partir duquel se développent les neuroblastomes. Grâce à l'analyse d'une marque d'histone spécifique (H3K27ac), nous avons pu définir les circuits de régulation contrôlant l'expression des gènes dans les cellules de neuroblastome. En effet c'est la manière dont s'expriment les gènes qui définit les spécificités d'une cellule et son identité.

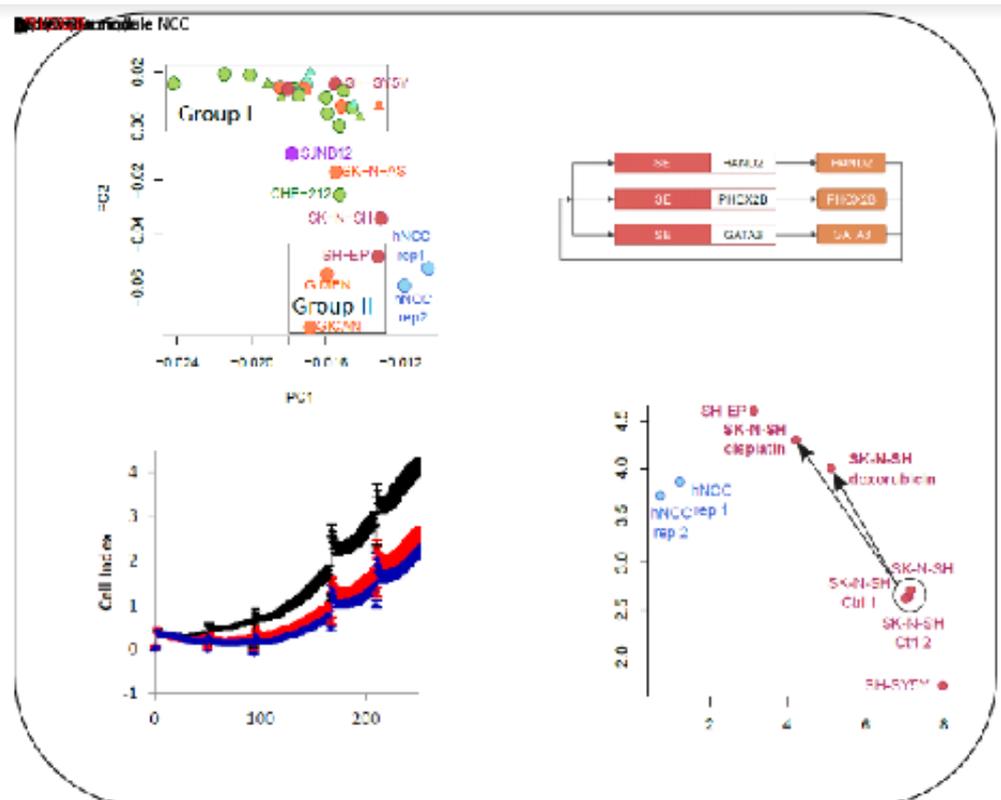


Sous l'influence de gènes nommés facteurs de transcription, certains gènes s'allument ou s'éteignent. En étudiant les lignées cellulaires, nous avons observé deux types d'identité cellulaires dans le neuroblastome, en fonction des réseaux impliqués (A). Un type noradrénergique, mettant en jeu les facteurs de transcription PHOX2B, GATA3 et HAND2 (B) et un type proche des cellules de crêtes neurales, impliquant d'autres facteurs tels que FOSL1/2, RUNX1/2 ou PRRX1. Les facteurs PHOX2B, GATA3 et HAND2 sont connus comme des acteurs majeurs dans le développement normal du système nerveux sympathique. Le gène PHOX2B a également été décrit comme un gène de prédisposition au neuroblastome. Néanmoins, son rôle dans les formes sporadiques de la maladie demeurait mal compris. Nos expériences montrent que la prolifération cellulaire est fortement diminuée lorsque le gène PHOX2B est invalidé, à la fois in vitro (C) et in vivo.

Dans les tumeurs primaires, la proportion des deux identités cellulaires varie d'un neuroblastome à l'autre sans que cela semble influencer leur agressivité. En revanche, dans des modèles cellulaires de neuroblastome analysés in vitro, nous avons constaté que le traitement par les molécules de chimiothérapie induisait un enrichissement d'une des identités cellulaires (D). Or cette sur-représentation d'une identité cellulaire n'est pas observée pas au niveau des rechutes de neuroblastome, suggérant que les cellules possèdent une plasticité telle qu'elles peuvent passer d'une identité à l'autre. Des expériences sont en cours pour confirmer cette hypothèse. Ces résultats ont potentiellement des conséquences importantes en terme thérapeutique suggérant qu'il soit nécessaire d'utiliser des molécules capables d'éliminer les cellules des deux identités.

L'ensemble de ces résultats ont été publiés dans la revue Nature Genetics en Septembre 2017.

Référence : Boeva V, Louis-Brennetot C, Peltier A, Durand S, Pierre-Eugène C, Raynal V, Etchevers HC, Thomas S, Lermine A, Daudigeos-Dubus E, Geoerger B, Orth MF, Grünwald TGP, Diaz E, Ducos B, Surdez D, Carcaboso AM, Medvedeva I, Deller T, Combaret V, Lapouble E, Pierron G, Grossetête-Lalami S, Baulande S, Schleiermacher G, Barillot E, Rohrer H, Delattre O, Janoueix-Lerosey I. Heterogeneity of neuroblastoma cell identity defined by transcriptional circuitries. Nat Genet. (2017) 49:1408-1413.



A : Deux groupes présentant des identités cellulaires différentes sont distingués dans les lignées de neuroblastome.

B : Circuit de régulation impliquant les facteurs PHOX2B, GATA3 et HAND2 dans le groupe I.

C : Une diminution de l'expression de PHOX2B dans les cellules du groupe I induit une diminution de la prolifération cellulaire.

D : Le traitement de la lignée cellulaire SK-N-SH par les molécules de chimiothérapie, cisplatine et doxorubicine, favorise l'expression des gènes du module NCC.

Dr Gudrun Schleichmacher

Pédiatre oncologue, Médecin-chercheur
Responsable de l'équipe RTOP Recherche Translationnelle en
Oncologie Pédiatrique Institut Curie.



MICCHADO - Molecular and Immunological Characterisation of high risk Childhood Cancer At DiagnOsis

Caractérisation moléculaire et immunologique des cancers pédiatriques de haut risque au diagnostic, et suivi des modifications éventuelles de l'ADN circulant

Deux mille cinq cents enfants et adolescents ont un cancer chaque année en France ; parmi eux, 20% ne seront pas guéris. En cas d'inefficacité des traitements de première ligne, l'orientation vers des nouvelles approches thérapeutiques, et la compréhension des mécanismes expliquant la résistance aux traitements, doivent s'appuyer sur des analyses approfondies des caractéristiques biologiques des tumeurs et de l'analyse des interactions entre la tumeur et le patient.

L'étude MICCHADO vise à améliorer la compréhension de l'oncogenèse et des mécanismes de progression tumorale des pathologies cancéreuses en se basant sur une caractérisation moléculaire et immunologique précise de la tumeur au diagnostic, pendant le traitement et au cours du suivi chez des enfants ou adolescents atteints d'un cancer de haut risque.

Afin de pouvoir étudier les mécanismes de progression tumorale et de résistance aux traitements standards, dans une approche novatrice en pédiatrie, cette étude recherchera spécifiquement l'existence d'ADN tumoral circulant (ctDNA) dans le sang ou dans d'autres milieux comme la moëlle osseuse hématopoïétique ou le liquide céphalo-rachidien (LCR), en fonction de la pathologie tumorale.

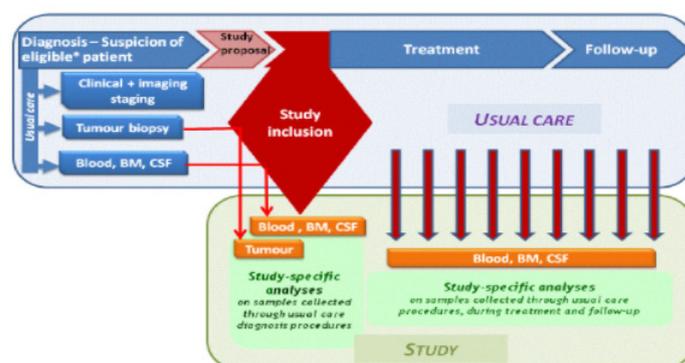
Le suivi de ces biomarqueurs tels que le ctDNA, et le suivi du profil immunologique, pendant le traitement et dans le suivi des patients, et leur corrélation au devenir de la pathologie cancéreuse du patient, pourront permettre une analyse des mécanismes de progression ou de résistance aux traitements standards. Cette évaluation durant le suivi du patient n'a encore jamais été pratiquée en pédiatrie, et constitue un caractère très innovant de cette étude.

Ceci permettra de développer des prises en charge thérapeutiques adaptées en cas d'inefficacité ou d'échappements aux traitements standards, dès les traitements de première ligne et dès le diagnostic. Ceci permettra également, pour des futurs patients dans le cas où une corrélation entre des biomarqueurs pronostics et prédictifs et une évolution défavorable aura été démontrée par cette étude, d'envisager des traitements spécifiques dès la prise en charge initiale.

Le programme national MICCHADO, largement soutenu par l'association Hubert Gouin-Enfance et Cancer, fait objet d'un protocole clinique qui sera mis en place dans l'ensemble des centres de la SFCE, permettant l'inclusion de tous les enfants et adolescents atteints d'un cancer de haut risque selon les critères d'inclusion.

Déroulement de l'étude MICCHADO : L'étude se déroulera selon le schéma suivant :

Study work flow



2.1. Inclusion dans l'étude

Vérification des critères d'inclusion, Information du patient et obtention du consentement

2.2. Analyses au diagnostic

2.2.1. Echantillon tumoral (biopsie ou prélèvement chirurgical obtenu au diagnostic dans le cadre des soins courant) analysé par des techniques de NGS à la recherche d'altération génétique spécifique aux cellules tumorales, et analysé par des techniques de caractérisation immunologique :

Analyses en biologie moléculaire :

Séquençage whole exome (WES) sur tissu tumoral (avec tissu normal pour comparaison)

Séquençage en RNAseq

2.2.2 Prélèvement sanguin pour études d'ADN constitutionnel et de ctDNA,

2.2.3 Analyses immunologiques et d'immuno profiling : caractérisation tumorale, du microenvironnement et de l'hôte, études immunohistochimiques

2.3. Analyses séquentielles lors du suivi du patient (tous les 2 mois)

2.3.1 Analyse de prélèvements sanguins, et d'autres prélèvements effectués dans le cadre des soins (moelle osseuse, LCR) pour études de ctDNA à la recherche des altérations génétiques spécifiques aux

cellules tumorales,

2.3.2 Analyse de prélèvements sanguins (rythme à définir), et d'autres prélèvements effectués dans le cadre des soins (moelle osseuse, LCR) pour études par immuno profiling.

Les analyses intégratives porteront sur une analyse complète du profil moléculaire et immunologique au diagnostic, pendant le traitement et le suivi.

3. Etat d'avancement du projet :

Après validation du concept et du protocole par le Conseil Scientifique de la SFCE, l'écriture du protocole clinique collaboratif, impliquant tous les centres de la SFCE, l'ensemble des comités et 3 plateformes d'analyses, est maintenant finalisée. Les démarches administratives avec soumission au CPP et autorisation de l'ANSM sont en cours, après relecture des fiches d'informations et des consentements par un comité de parents. Une ouverture du protocole et un début des inclusions est prévue pour la fin de l'année 2017. Au total, 600 patients seront inclus dans l'étude pendant 3 ans, dans l'ensemble des centres de la SFCE

Le soutien généreux de l'Association Hubert Gouin-Enfance et Cancer permettra les premières analyses biologiques dès la mise en place de l'étude.



Pr Anne Laprie

Oncologue –Radiothérapeute,
Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole,
Unité INSERM Toulouse NeuroImaging Center ToNIC



Etude PEPPI : Pediatric Ependymoma Photons Protons and Imaging

L'épendymome intracrânien est une affection tumorale rare qui intéresse des enfants de tous âges, avec une prédominance chez les enfants de moins de 4 ans. La survie à 10 ans des patients traités pour un épendymome est de 60%. Le traitement curatif est constitué d'une chirurgie agressive la plus complète possible et d'une radiothérapie post opératoire à forte dose. La rechute est le plus souvent locale, et la chimiothérapie est peu efficace sur ces tumeurs, rendant la radiothérapie indispensable, même chez les enfants de moins de 3 ans.

Les rechutes locales sont expliquées en partie par la difficulté à délivrer des doses suffisantes du fait de la proximité naturelle de ces tumeurs avec les structures nobles du système nerveux, par exemple le tronc cérébral ou le chiasma optique.

Cette étude concerne les patients inclus dans l'étude PEPPI : Pediatric Ependymoma Photons Protons and Imaging qui concerne tous les enfants traités entre 2000 et 2013 en France par radiothérapie pour un épendymome.

Nous avons publié les résultats cliniques, d'imagerie et

l'analyse des sites de rechutes. Ces travaux retrouvent la notion d'effet dose sur la survie et décrivent les rechutes principalement en plein champ d'irradiation. Ceci est porteur d'espoir pour une augmentation de survie avec une augmentation de dose sur ces sites , mais sans majorer la toxicité de ces traitements.

Le projet actuel, financé par l'Association Hubert Guin - «Enfance & Cancer» est dit in silico, c'est-à-dire en simulation sur ordinateurs. Son but est de démontrer la faisabilité d'escalade la dose de radiothérapie sur les zones les plus radiorésistances définies par nos études préliminaires, avec des techniques innovantes par modulation d'intensité en photon et en protons sur le lit tumoral, lieu des rechutes, en supplément de la dose standard délivrée au volume cible habituel tout en limitant la dose aux organes sains adjacents.

Selon les résultats, cette approche pourra être appliquée dans un essai clinique dans le but d'augmenter les chances de survie des enfants sans augmenter les risques de séquelles.



Dr AS DEFACHELLES



Evaluation de la valeur prédictive de la réponse à la chimiothérapie d'une combinaison de SNP de gènes de métabolisme des anticancéreux

Le traitement du cancer est de plus en plus individualisé du fait des différences observées en termes de réponse tumorale et de toxicité quand les patients sont traités avec des doses standardisées de chimiothérapie.

Les variations interindividuelles des gènes codant pour les enzymes et les transporteurs des médicaments anticancéreux peuvent modifier de façon importante l'absorption, la transformation et l'élimination de ces derniers. Ces variations peuvent donc avoir une incidence sur leur efficacité et leur toxicité.

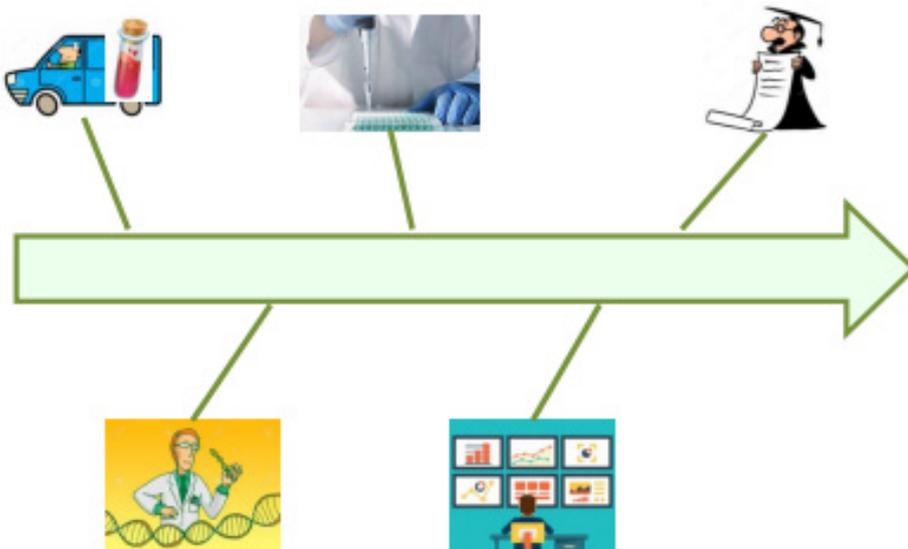
Malgré un traitement intensif, le pronostic des patients porteurs d'un neuroblastome de haut risque reste sombre. Nous proposons d'étudier les variations

interindividuelles des gènes jouant un rôle dans la réponse tumorale ou la toxicité des anticancéreux utilisés dans le traitement de ces enfants.

Ces variations seront corrélées à la réponse tumorale, à la toxicité des chimiothérapies et à la survie à long terme chez les patients français atteints d'un neuroblastome métastatique.

Les étapes déjà franchies :

- recherche de financement complémentaire
- collecte d'échantillons d'ADN
- commande des sondes SNPtype et TaqMan
- tests des sondes sur une population témoin
- rapatriement des tubes
- sélection des SNP à étudier à partir des recherches bibliographiques
- analyse des tubes : génotypage et comparaison de SNP
- export et transfert de certaines données de l'étude HR-NBL1



CRÉDITS PHOTOS

- Eric Bouvet,
- Uriel Chantraine,
- Benoit Rajau,
- Christophe Hargouès,
- Nicolas Krief,
- Alexandre Lescure/Institut Curie – DR »

Nous vous remercions de votre précieux soutien.

Un enfant
atteint d'un cancer
a une enfance volée,
alors ensemble,
donnons à ces enfants
l'espoir de guérir...

