



# FONDER L'AVENIR

La lettre des amis de la Fondation de l'Avenir

N°145

TRIMESTRIEL  
OCTOBRE 2024

## SOMMAIRE

P.2  
**Reconstruire en laboratoire  
la tumeur d'un patient**

P.3  
**Immunothérapie : l'espoir  
de la protéine STING**

P.4  
**De nouveaux projets de recherche  
sélectionnés**



## ÉDITO

par **Christelle Maltête**  
Secrétaire générale

### Guérir d'un "mauvais" cancer n'est plus une utopie

**L'**immunothérapie révolutionne le traitement des cancers.

Par sa propre action, mais aussi en association étroite avec les trois autres piliers de la thérapie : la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie.

Elle redonne espoir aux malades victimes de cancers agressifs et insensibles aux traitements jusqu'à récemment. Mais il y a encore trop de patients qui ne peuvent en bénéficier. Comment mieux en prédire l'efficacité chez une personne donnée ? Comment trouver de nouveaux angles d'attaque contre les cellules cancéreuses en tenant compte des spécificités de chaque malade ?

Plus que jamais, nous avons besoin de vous pour aider les chercheurs qui, au travers de voies multiples et convergentes, poursuivent un seul but : guérir. Merci à tous.

Christelle Maltête  
Secrétaire générale



## DOSSIER

## L'IMMUNOTHÉRAPIE DES CANCERS : LA RÉVOLUTION RÉCENTE D'UN CONCEPT ANCIEN

**C'**est le quatrième pilier des traitements anticancéreux, et le plus important, affirme le professeur Hervé Fridman. Cet immunologiste renommé qui a vécu l'explosion de sa discipline avec une satisfaction passionnée, a salué le prix Nobel de Physiologie ou Médecine décerné à James Allison et Tasuku Honjo en 2018 pour leurs travaux en immunothérapie.

La défense de notre organisme contre des agents étrangers est assurée par notre système immunitaire qui, dès l'alerte, se mobilise pour détruire bactéries et virus. Il lutte également contre les cellules cancéreuses mais certaines lui échappent et peuvent ensuite proliférer.

### Le grand bond en avant

L'existence d'un système de défense de l'organisme était soupçonnée depuis l'Antiquité. Il faudra pourtant attendre le XX<sup>e</sup> siècle pour qu'enfin l'immunologie devienne

une discipline scientifique solide. Car, pour la comprendre, il fallait disposer d'outils pour étudier l'infiniment petit du cœur des cellules et de leurs produits.

Une fois acquis un large socle de connaissances, l'idée fondatrice de l'immunothérapie pouvait prendre son essor. L'idée de base est très simple : pour combattre les cellules cancéreuses, il faudrait stimuler le système immunitaire pour qu'il reconnaisse et lutte contre ces cellules de façon plus efficace, tout en épargnant les cellules saines. La mise en œuvre est très complexe, à la mesure de la quantité infinie d'interactions, d'activations, d'inhibitions, qui régissent la vie cellulaire. **La recherche en immunologie est exemplaire de la recherche médicale** : un temps long, à partir d'observations, d'intuitions palliant le manque de connaissances fondamentales, des espoirs déçus, le scepticisme de confrères, une traversée du désert et puis le grand bond en avant,

>>>



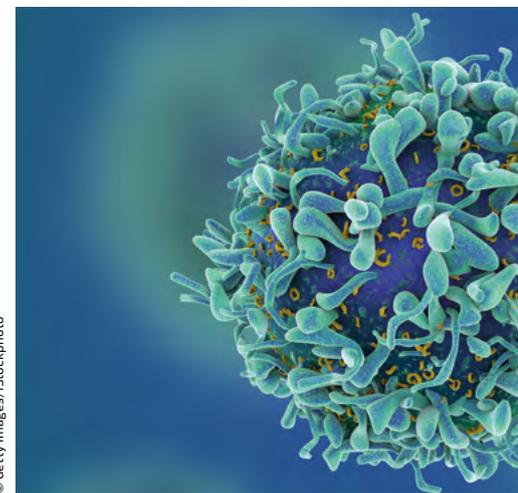
Fondation de l'Avenir  
Accélérons la recherche en santé

étape essentielle que nous sommes en train de vivre depuis 2010.

À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, un orthopédiste new-yorkais, William Coley, a une intuition à partir d'observations minutieuses : il repère dans les dossiers de l'hôpital un patient dont le cancer, un sarcome, avait régressé après une infection cutanée bactérienne et le retrouve guéri sept ans après. Poursuivant son analyse, il découvre des cas similaires. En mai 1891, il traite un premier patient

avec des bactéries vivantes. Fièvre, réactions, la tumeur du cou régresse considérablement sans pouvoir éviter une rechute huit ans plus tard. Pour limiter les risques, il recourt ensuite à un mélange de deux bactéries inactivées. Succès, demi-succès, échecs, Coley, considéré désormais comme le père de l'immunothérapie, fut critiqué... En 1999, une étude démontra la valeur de sa démarche qui pouvait soutenir la comparaison avec les thérapies modernes.

© Getty Images/Stockphoto



> Les lymphocytes T (catégorie de globules blancs) perçoivent et combattent les bactéries, virus et cancers. Cependant, certaines cellules

Depuis les travaux de William Coley, différentes manières d'exploiter le système immunitaire sont à l'étude. Par exemple, la vaccination anticancéreuse suscite un regain d'intérêt, avec son lot de controverses.

## Les ramifications de l'arbre de l'immunothérapie

L'arbre de l'immunothérapie se couvre de ramifications. Toutes différentes, chacune participe à la pousse de l'arbre. **Les différentes voies suivies par les chercheurs ne sont pas antinomiques. Elles se complètent**, visant des cibles différentes toujours plus précises en fonction des multiples caractéristiques des tumeurs et de la mise en évidence de leurs points faibles.

L'une de ces voies de recherche est de transformer génétiquement des lymphocytes T d'un patient, afin qu'ils soient capables de s'attaquer aux cellules cancéreuses de façon spécifique et robuste, puis de les réinjecter en masse pour les amener à reconnaître les antigènes des cellules cancéreuses. Une technique prometteuse pour traiter certains cancers, principalement des lymphomes et des myéломes.

© Laboratoire Meunier



Mais les rechutes sont encore trop fréquentes (30 à 50 % des cas). Soutenu par la Fondation de l'Avenir, le **docteur Mathieu Meunier**

(CHU Grenoble) cherche à comprendre les raisons de la perte d'efficacité de ces lymphocytes modifiés, les CAR-T. Nous savons que dans le contexte des rechutes, les deux facteurs les plus importants influençant la réponse et la durabilité de la thérapie CAR-T suite à la perfusion, sont la prolifération et

## ESPOIRS DE CHERCHEUR

### L'INTERVIEW

## RECONSTRUIRE EN LABORATOIRE LA TUMEUR D'UN PATIENT



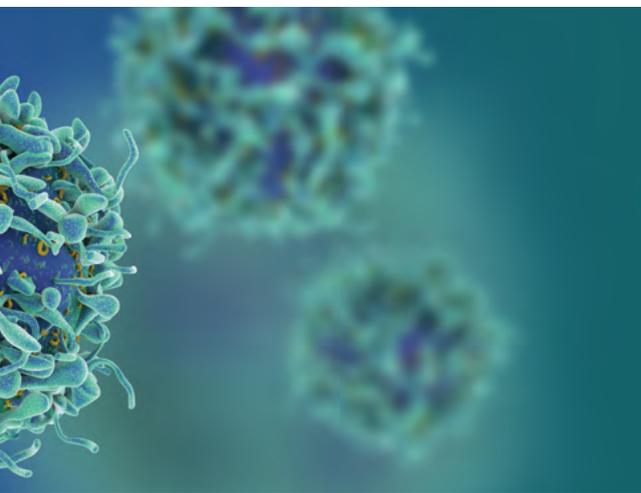
Trouver rapidement le traitement chimiothérapique adapté pour augmenter les chances de guérison d'un patient passe par la mise au point de tests rapides. La **professeure Sophie Lelièvre (Institut de Cancérologie de l'Ouest, Angers)**, soutenue par la Fondation de l'Avenir et son partenaire la Masfip, dirige des travaux pour construire en laboratoire une tumeur la plus proche possible de la tumeur d'origine. Pour cette méthode prototype novatrice, elle se focalise sur le cancer du sein.

### Qu'attendre de la culture cellulaire pour traiter les cancers ?

*La médecine personnalisée vise à déterminer le plus rapidement possible le meilleur traitement pour un patient donné. Notre projet est de développer des plateformes de culture cellulaire pour mimer la tumeur de ce patient, tester les différentes démarches de chimiothérapie et avoir rapidement une réponse. Le défi est de pouvoir s'assurer que les tissus tumoraux et leur environnement obtenus à partir des prélèvements sur le patient sont les plus proches possibles de la physiologie de la tumeur. L'originalité de notre démarche est de nous intéresser à l'architecture de la tumeur et des noyaux de ses cellules. Pensons à une maison : à partir d'un tas de pierres, l'architecte peut construire de multiples édifices, d'apparence et d'utilisation différentes. L'organisation de la cellule, à partir d'éléments identiques, joue sur son comportement. Elle contrôle l'expression des gènes qui régissent la sensibilité des tumeurs aux traitements. Pionnière dans ce domaine, la professeure Mina Bissell (laboratoire national Lawrence Berkeley, Californie) a mis du temps à convaincre ses collègues de l'importance des forces mécaniques, résultant des cellules se pressant les unes contre les autres, en plus de la construction en trois dimensions. Désormais, c'est considéré comme un « must » à atteindre en recherche clinique.*

### Quel est le bénéfice le plus important ?

*Pendant vingt ans, nous n'avions à notre disposition que deux types de matrice pour la culture cellulaire. Tout est en train de changer. Les ingénieurs ont mis au point les substrats nécessaires pour mimer au plus près les caractéristiques de la tumeur. Avec cette démarche, nous gagnerons du temps : là où il fallait attendre six mois pour juger de l'efficacité d'un traitement, nous pourrions avoir la réponse en quelques jours. Dans un premier temps, nous allons évaluer les méthodes de construction architecturale, et ensuite vérifier que les traitements donnent des réponses similaires en clinique.*



mettent à notre organisme de se défendre contre des agents étrangers  
es cancéreuses parviennent à inactiver la réponse immunitaire.

la persistance des cellules CAR-T chez le patient. Il est donc essentiel d'assurer le suivi des CAR-T dans le sang.

Par ailleurs, des essais cliniques sont même en cours visant à étudier le bénéfice d'une ré-infusion de CAR-T chez des patients dont l'expansion serait insuffisante. Tout cela souligne l'importance cruciale de ce monitoring.



© Laboratoire Meunier

> Les lymphocytes T modifiés génétiquement, appelés CAR-T, seront réinjectés au patient.

### ● Le nombre de **nouveaux cas de cancers a doublé** depuis 1990. En 2023, il est estimé à 433 000.

Source : [santepubliquefrance.fr](http://santepubliquefrance.fr)

### ● Le **taux de mortalité standardisé a diminué de 2 % par an** pour les hommes de 2010 à 2018.

Source : [e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)

## LA RECHERCHE AVEC VOUS... POUR VOUS

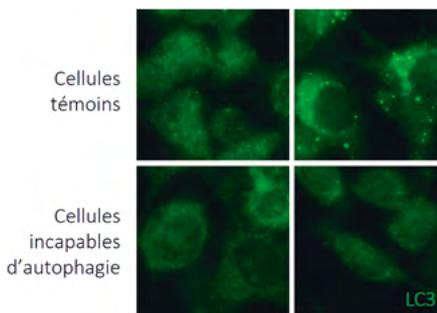
### Immunothérapie : l'espoir de la protéine STING

Les axes de recherche en immunothérapie sont focalisés sur le fonctionnement de certaines protéines des cellules que l'on va activer ou inhiber pour combattre les cancers.

La protéine STING joue un rôle majeur dans la stimulation de la production de molécules inflammatoires en présence d'un ADN d'origine tumorale. À leur tour, ces molécules (des interférons et des chimiokines) recrutent et activent les lymphocytes T anti cancéreux qui s'attaquent aux tumeurs.

phagie (du grec « se manger soi-même »), processus du « nettoyage » cellulaire, modulent les réponses des cellules immunitaires infiltrant les cancers. Mieux comprendre les diverses conséquences de l'activation de STING permettra de déterminer les conditions où son action sera la plus efficace pour élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques anticancéreuses. ●

L'activation de STING est une approche d'immunothérapie en cours d'évaluation. Soutenue par la Fondation de l'Avenir, **Elise Jacquin, enseignante-chercheuse à la faculté de pharmacie Paris-Saclay** présente un projet de recherche sur les mécanismes de contrôle de la protéine, plus précisément comment les interactions entre STING et l'auto-



> Cellules immunitaires cultivées avec un marqueur fluorescent, traitées (à droite) ou non (à gauche) avec un activateur de la protéine STING et visualisées par microscopie. En haut, à droite : l'activation de STING déclenche l'autophagie (points intenses).

## ACTUALITÉS DE LA RECHERCHE

### AMÉLIORER LE TRAITEMENT DES CANCERS DE L'OVAIRE

Les cancers de l'ovaire présentent des défis importants en raison d'une résistance aux thérapies conventionnelles augmentant le risque de récurrence. Une nouvelle thérapie qui consiste à empêcher les cellules cancéreuses de réparer leur ADN endommagée par la chimiothérapie est prometteuse, mais son utilisation est encore limitée par sa toxicité. Des chercheurs du Moffitt Cancer Center (Floride) ont développé un modèle mathématique qui permet de montrer que la réduction du dosage de médicament de façon personnalisée en fonction de la dynamique de la tumeur de la patiente est possible tout en maintenant son efficacité.

Source : [www.cell.com/cell-systems](http://www.cell.com/cell-systems)

### CANCER DU PANCRÉAS : VERS UNE PRISE EN CHARGE PERSONNALISÉE

À l'aide de l'intelligence artificielle, des chercheurs du Centre de cancérologie de Marseille en collaboration avec des cliniciens de l'Institut Paoli-Calmettes ont identifié une signature moléculaire (PancreasView) qui prédit la sensibilité des patients aux différentes chimiothérapies utilisées contre le cancer du pancréas et faisant suite à la chirurgie d'exérèse de la tumeur. Les tests, validés en clinique sur une cohorte de patients d'une étude franco-canadienne, pourraient permettre une amélioration de l'efficacité et une réduction des toxicités en évitant l'administration de médicaments prédits comme inefficaces.

Source : <https://www.unicancer.fr/fr/>

## ACTUALITÉ À LA FONDATION

### LA FONDATION DÉMÉNAGE

Nouveau logo et nouveau site internet en 2023... et nouveaux locaux en 2024. Optimisation du fonctionnement, télétravail, réduction des coûts et des archives physiques, préoccupations environnementales... La façon de travailler évolue.

Les bureaux de la Fondation ont récemment déménagé au 123 boulevard de Grenelle, (immeuble ILO), toujours dans le 15<sup>e</sup> arrondissement de Paris.

Ce changement n'a aucun impact sur la réception des enveloppes retour que nous mettons à votre disposition pour nous envoyer vos dons, traitée par un prestataire de confiance.

© Laboratoire Jacquin

© Laboratoire Jacquin

# LA VIE DE LA FONDATION

## De nouveaux projets de recherche sélectionnés

Tous les ans, la Fondation de l'Avenir lance un Appel à Projet Recherche Médicale (APRM), dispositif au cœur de sa vocation de soutien à la recherche.

En 2024, ont été reçus entre janvier et avril, 185 dossiers de candidatures émanant de chercheuses et chercheurs qui travaillent au sein de diverses structures réparties sur tout le territoire, CHU, hôpitaux mutualistes, cellules INSERM...

Après une double expertise et l'avis du conseil scientifique de la Fondation, le directoire a procédé à la sélection de 30 projets prêts à démarrer et 20 projets en liste complémentaire.

### Déjà, 1,1 million d'euros pour soutenir des projets innovants, grâce à votre générosité

Le financement attribué à chaque projet est compris entre 35 000 et 40 000 €. Pour de nombreux porteurs de projet, il s'agit d'un budget primordial pour pouvoir démarrer leur recherche exploratoire. La Fondation de l'Avenir est très attachée à ce rôle d'amorçage sans lequel de nombreux projets ne pourraient voir le jour.

Les domaines de recherche bénéficiant de ces financements sont principalement axés autour de sujets de santé publique tels que les cancers, les maladies cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux. Mais la Fondation de l'Avenir est attentive à son engagement pluridisciplinaire. Ainsi, cette année encore, de nombreuses autres thématiques feront l'objet de son soutien : santé mentale, pédiatrie, digestif, obésité, maladies neuro dégénératives, audition...

Le corps médical tout entier doit avoir les moyens de rechercher et de tester toutes les solutions susceptibles d'aider les patients et leurs proches, de leur donner de l'espoir dans leur combat contre la maladie.



> La Fondation de l'Avenir agit pour accélérer la recherche en santé et faire vivre l'espoir des personnes qui luttent contre la maladie

## La Fondation de l'Avenir est reconnue d'utilité publique

La Fondation soutient depuis plus de 35 ans la recherche médicale appliquée et a financé plus de 1 400 projets.

Elle dessine, avec les équipes de recherche, les pratiques médicochirurgicales de demain. En partenariat avec les établissements de soins mutualistes, elle développe l'innovation soignante pour les malades d'aujourd'hui.

### Pour en savoir plus :

[www.fondationdelavenir.org](http://www.fondationdelavenir.org)

Twitter : @FondationAvenir

Chaîne Youtube : Fondation de l'Avenir

10€ PAR MOIS



### ENCORE MIEUX SOUTENIR LE PROGRÈS MÉDICAL AVEC LE PRÉLÈVEMENT AUTOMATIQUE

En décidant de nous soutenir par un don régulier, vous participez de manière durable aux progrès de la recherche.

Le prélèvement automatique est une solution pratique que vous pouvez choisir quel que soit le montant de votre don.

Il permet la réduction du nombre des courriers d'appel au don et donc d'investir d'autant plus dans la recherche. Pour modifier ou annuler un prélèvement, un simple appel suffit.

## INFOS DONATEURS

Vous pouvez nous contacter par téléphone, mail ou courrier.

- 01 40 43 23 74
- [infodons@fondationdelavenir.org](mailto:infodons@fondationdelavenir.org)
- Immeuble ILO - 123 Bd de Grenelle 75015 Paris

## ZOOM SUR VOTRE GÉNÉROSITÉ

Dons ponctuels collectés au 15 septembre 2024

6 7 5 5 5 8 €

Dons collectés en prélèvements automatiques au 15 septembre 2024

4 3 3 6 0 6 €

## MERCI AUX DONATEURS



Docteur  
Benoît Chassaing  
(Paris)

### BACTÉRIES INVASIVES DU MICROBIOTE ET CANCER COLORECTAL

Le microbiote intestinal, ensemble de micro-organismes vivant dans nos intestins, joue un rôle central dans l'apparition et la progression du cancer colorectal (CCR). De plus, le système immunitaire régule les interactions entre ces microbes et notre corps. Cependant, l'identité des bactéries nuisibles reste inconnue.

Grâce à vos dons, le chercheur Inserm Benoît Chassaing travaille à identifier les bactéries invasives et carcinogènes de notre microbiote. Avec son équipe, il

compare le microbiote de patients sains, et de patients à risque de CCR dû à une maladie diminuant leurs défenses immunitaires. Les bactéries plus présentes chez les patients à risque seront évaluées dans un organisme modèle, pour déterminer si elles envahissent les parois des intestins et conduisent à l'apparition de cancer.

Ces recherches permettront d'ouvrir de nouvelles pistes pour diagnostiquer les patients les plus à risque, et mieux prévenir le cancer colorectal, l'un des cancers les plus fréquents en France. ●



Fondation de l'Avenir  
Accélérons la recherche en santé

Fonder l'Avenir est édité par la Fondation de l'Avenir. Directrice de la publication : Christelle Maltête. Dépôt légal à parution - Imprimeur : Imprimerie Jean Bernard - 59910 Bondues - Réalisation : Grand M N° CCPAP : 0329 H 78757 - ISSN : 1245-4613 - Crédits photos : Fondation de l'Avenir / Getty Images/iStockphoto.



FDA DE FA145 2410

