

**COMMUNIQUÉ DE PRESSE**

Villejuif, le 16 mars 2022

**ENFANTS ET ADOLESCENTS EN RECHUTE D'UN CANCER**

**L'ESPOIR DE NOUVELLES THÉRAPEUTIQUES GRÂCE AU SÉQUENÇAGE DU GÉNOME TUMORAL**

Analyser l'ensemble des gènes codants de la tumeur (Séquençage des exons) pour trouver une ou plusieurs anomalies des gènes tumoraux permet non seulement de mieux comprendre la maladie pour mieux la traiter, mais aussi d'orienter les enfants et adolescents vers de nouvelles options de traitement au moment de la rechute. C'est ce que démontre l'étude MAPPYACTS, grand essai européen mené dans 4 pays, promu par Gustave Roussy et coordonné par la Dr Birgit Geoerger, oncopédiatre à Gustave Roussy et la Dr Gudrun Schleiermacher, oncopédiatre à l'Institut Curie.

Présentés le 12 avril prochain au [congrès annuel de l'ACR](#) par le Dr Pablo Berlanga, oncopédiatre à Gustave Roussy, et publiés en amont dans la revue *Cancer Discovery*, les résultats finaux de MAPPYACTS posent les bases de l'accès à une médecine personnalisée de précision pour les plus jeunes atteints de cancer quand le traitement classique a échoué. La pérennisation du séquençage du génome entier en routine clinique est dorénavant assurée grâce au plan Médecine France Génomique 2025.

Publication avancée en ligne le 16 mars dans *Cancer Discovery* :

<https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/doi/10.1158/2159-8290.CD-21-1136>

Le taux de guérison des cancers survenant pendant l'enfance ou l'adolescence dépasse les 80 %. Cependant, en cas de rechute ou de résistance au traitement standard, les options thérapeutiques sont limitées et le cancer reste la première cause de décès par maladie chez l'enfant et l'adolescent. Permettre aux plus jeunes d'avoir accès à l'innovation thérapeutique reste un enjeu majeur dans la prise en charge de leur maladie.

Pour un patient, séquencer le génome de sa tumeur aide aujourd'hui à orienter les décisions thérapeutiques. C'est la médecine de précision. L'agrégation de tous ces séquençages permet aux chercheurs de mieux comprendre le cancer et de rechercher de nouvelles voies thérapeutiques.

**MAPPYACTS est un programme de recherche clinique dont l'objectif était d'étudier les caractéristiques génétiques des tumeurs ou des leucémies d'enfants et adolescents qui n'ont pas répondu ou qui ont récidivé après le premier traitement, afin de les orienter vers de nouveaux médicaments, notamment les thérapies ciblées.**

Cette étude internationale et prospective de médecine de précision a inclus 787 patients âgés de 6 mois et plus entre février 2016 et juin 2020 en France, Italie, Irlande et Espagne. Tous étaient atteints d'une tumeur maligne ou leucémie, en rechute ou réfractaire après le premier traitement standard.

Pour définir le profil moléculaire du cancer au moment de la rechute et savoir si les variations génétiques sont spécifiques de la maladie, le séquençage de l'ensemble du génome a été réalisé à partir d'une biopsie de tissus tumoraux et comparé au séquençage d'un tissu normal du patient. Ces analyses ont pu être réalisées grâce à l'expertise des biologistes contribuant au programme. L'objectif était de discuter des résultats du séquençage dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) moléculaire nationale afin de recommander, lorsque c'était possible, un traitement sur-mesure adapté à chaque patient, soit déjà autorisé, soit évalué dans le cadre d'un essai clinique.

Les résultats du séquençage ont aussi alimenté une base de données moléculaires et 50 projets de recherche sont actuellement en cours afin de mieux comprendre les cancers de l'enfant et de l'adolescent en utilisant les données de MAPPYACTS.

## Déterminer le traitement ciblé le plus adapté

L'analyse de l'ensemble des gènes de la maladie par séquençage haut débit a permis de trouver chez 69 % des patients (432 patients sur les 632 qui avaient pu avoir le séquençage de leur tumeur) une ou plusieurs anomalies susceptibles d'être spécifiquement ciblées par un nouveau médicament.

Près d'un tiers (30 %) de ces patients ont ainsi pu bénéficier d'une nouvelle proposition thérapeutique après discussion en RCP moléculaire nationale et ont reçu au moins une thérapie ciblée, soit seule, soit en combinaison avec une chimiothérapie ou une autre thérapie ciblée. Plus de la moitié (57 %) de ces traitements innovants étaient administrés dans le cadre de l'essai thérapeutique européen [AcSé-ESMART](#).

Le taux de réponse (régression tumorale) de tous les patients ayant reçu une thérapie adaptée à leur profil génomique était de 17 %, et 41 % présentaient une stabilisation de la maladie. Le taux de réponse s'élevait à 38 % lorsque le médicament administré avait un niveau de preuve très élevé de son efficacité tel que défini par l'échelle [ESCAT](#) de l'ESMO qui a été adaptée à la situation pédiatrique pour cette intention.

Ce grand essai international de médecine de précision MAPPYACTS démontre que le séquençage du génome tumoral chez les enfants et adolescents est non seulement faisable en clinique mais qu'il apporte une ressource thérapeutique supplémentaire au moment de la rechute. Il a installé la médecine de précision dans la prise en charge des enfants et adolescents atteints de cancer. Surtout, ces modifications du génome actionnables par un médicament présentant un très haut niveau de preuve devraient être recherchées dès le diagnostic.

Par ailleurs, cette initiative démontre l'importance de développer des essais cliniques pédiatriques évaluant des thérapies innovantes afin de pouvoir proposer davantage d'options de traitement. Avec d'ores et déjà deux des 12 plateformes déployées sur le tout le territoire, le plan Médecine France Génomique 2025 permet aujourd'hui le séquençage du génome entier dans le cadre du

soin pour une prise en charge diagnostique et thérapeutique personnalisée lors d'une rechute ou en cas d'échec thérapeutique pour les adultes et tous les enfants et adolescents en France.

## **Une première étape vers la biopsie liquide chez les enfants et adolescents**

Une biopsie liquide est une prise de sang dans laquelle on retrouve des fragments d'ADN (donc de gènes) provenant des cellules tumorales du patient. Geste simple, la question est de savoir si la biopsie liquide pourrait un jour se substituer à la biopsie tumorale.

Dans le cadre d'une recherche du programme MAPPYACTS, les médecins-chercheurs ont ainsi évalué la biopsie liquide chez 225 des jeunes patients atteints de tumeurs en dehors du système nerveux central pour rechercher les modifications dans l'ADN tumoral circulant. Aucune décision thérapeutique n'a été prise à partir des résultats de cet examen.

Le séquençage a pu être réalisé avec succès sur l'ADN tumoral circulant de 56% (128/225) de ces patients, et 76% des altérations actionnables présentes dans la tumeur ont été retrouvées dans la biopsie liquide. Les médecins-chercheurs ont découvert ainsi 94 mutations potentiellement exploitables, parmi lesquelles 35 n'avaient pas été détectées lors du séquençage du tissu tumoral. Outre le fait que la biopsie liquide pourrait épargner une procédure invasive chez certains jeunes patients, elle apporte de nouveaux éléments en rendant également compte de l'hétérogénéité tumorale.

Cette étude est la première à explorer le rôle de cette technique innovante pour l'analyse d'ADN au sein de la population pédiatrique. La suite de cette recherche et des études complémentaires seront effectuées dans le cadre de l'étude MAPPYACTS 2.

L'étude MAPPYACTS a été financée par l'Institut National du Cancer (PHRC INCa-DGOS\_8519 MERRI), la Fondation ARC, l'association Imagine for Margo, la Fédération Enfants et Santé, la Société Française de Lutte contre les cancers et les Leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE), Dell, la Fondation Annenberg, l'Association Hubert Gouin Enfance et Cancer, Meghanora, Fundacion FERO, Fundacion Rotary, le programme de soutien Parrain-Chercheur pour Birgit Georger et la campagne « Guérir le cancer de l'enfant au 21<sup>e</sup> siècle » menés par Gustave Roussy

### **Source :**

#### ***Cancer Discovery***

Publication avancée en ligne mercredi 16 mars 2022

#### ***The European MAPPYACTS trial : Precision Medicine Program in Pediatric and Adolescent Patients with Recurrent Malignancies***

<https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/doi/10.1158/2159-8290.CD-21-1136>

### **Auteurs**

Pablo Berlanga\*<sup>1</sup>, Gaëlle Pierron\*<sup>2</sup>, Ludovic Lacroix\*<sup>3</sup>, Mathieu Chicard<sup>4</sup>, Tiphaine Adam de Beaumais<sup>5</sup>, Antonin Marchais<sup>6</sup>, Anne C Harttrampf<sup>1</sup>, Yasmine Iddir<sup>4, 7</sup>, Alicia Larive<sup>8</sup>, Aroa Soriano Fernandez<sup>9</sup>, Imene

Hezam<sup>1</sup>, Cecile Chevassus<sup>8</sup>, Virginie Bernard<sup>10</sup>, Sophie Cotteret<sup>3</sup>, Jean-Yves Scoazec<sup>3</sup>, Arnaud Gauthier<sup>11</sup>, Samuel Abbou<sup>1</sup>, Nadege Corradini<sup>12</sup>, Nicolas André<sup>13,14</sup>, Isabelle Aerts<sup>15</sup>, Estelle Thebaud<sup>16</sup>, Michela Casanova<sup>17</sup>, Cormac Owens<sup>18</sup>, Raquel Hladun-Alvaro<sup>19</sup>, Stefan Michiels<sup>8</sup>, Olivier Delattre<sup>4, 10, 15</sup>, Gilles Vassal<sup>5</sup>, Gudrun Schleiermacher <sup>\*\*4, 15</sup>, Birgit Georger<sup>\*\*1,6</sup>

\* co-first authors

\*\* co-last authors

## Affiliations

<sup>1</sup> Department of Pediatric and Adolescent Oncology, Gustave Roussy Cancer Campus, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

<sup>2</sup> Unité de Génétique Somatique, Service de Génétique, Hospital Group, Institut Curie, Paris, France

<sup>3</sup> Department of Pathology and Laboratory Medicine, Translational Research Laboratory and Biobank, AMMICA, INSERM US23/CNRS UMS3655, Gustave Roussy Cancer Campus, Université Paris-Saclay, Villejuif, France.

<sup>4</sup> INSERM U830, Laboratoire de Génétique et Biologie des Cancers, Research Center, PSL Research University, Institut Curie, Paris, France.

<sup>5</sup> Clinical Research Direction, Gustave Roussy Cancer Campus, Université Paris-Saclay, Villejuif, France.

<sup>6</sup> INSERM U1015, Gustave Roussy Cancer Campus, Université Paris-Saclay, Villejuif, France.

<sup>7</sup> Equipe SiRIC RTOP Recherche Translationnelle en Oncologie Pédiatrique, Institut Curie, Paris, France

<sup>8</sup> Biostatistics and Epidemiology Unit, Gustave Roussy Cancer Campus, INSERM U1018, CESP, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

<sup>9</sup> Laboratory of Translational Research in Child and Adolescent Cancer, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR)-UAB, Barcelona, Spain.

<sup>10</sup> Institut Curie Genomics of Excellence (ICGex) Platform, Research Center, Institut Curie, Paris, France.

<sup>11</sup> Department of Pathology, PSL Research University, Institut Curie, Paris, France.

<sup>12</sup> Department of Pediatric Oncology, Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique/Centre Léon Bérard, Lyon, France.

<sup>13</sup> Department of Pediatric Hematology & Oncology, Hôpital de La Timone, AP-HM, Marseille, France.

<sup>14</sup> UMR Inserm 1068, CNRS UMR 7258, Aix Marseille Université U105, Marseille Cancer Research Center (CRCM), Marseille, France.

<sup>15</sup> SIREDO Oncology Center (Care, Innovation and Research for Children and AYA with Cancer), Institut Curie, PSL Research University, Paris, France.

<sup>16</sup> Department of Pediatric Oncology, Centre Hospitalier Universitaire, Nantes, France.

<sup>17</sup> Pediatric Oncology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy.

<sup>18</sup> Paediatric Haematology/Oncology, Children's Health Ireland, Crumlin, Dublin, Republic of Ireland.

<sup>19</sup> Division of Paediatric Haematology and Oncology, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain.

---

## A propos de Gustave Roussy

Classé premier centre européen et cinquième mondial dans la lutte contre le cancer, Gustave Roussy constitue un pôle d'expertise globale entièrement dédié aux patients atteints de cancer. L'Institut est un pilier fondateur du biocluster en oncologie Paris Saclay Cancer Cluster. Source d'innovations thérapeutiques et d'avancées diagnostiques, l'Institut accueille près de 50 000 patients chaque année et développe une approche intégrée entre recherche, soins et enseignement. Expert des cancers rares et des tumeurs complexes, Gustave Roussy traite tous les cancers, à tous les âges de la vie. Il propose à ses patients une prise en charge personnalisée qui allie innovation et humanité, où sont pris en compte le soin mais aussi la qualité de vie physique, psychologique et sociale. Avec 3 200 professionnels répartis sur deux sites, Villejuif et Chevilly-Larue, Gustave Roussy réunit les expertises indispensables à une recherche de haut niveau en cancérologie ; un quart des patients traités sont inclus dans des essais cliniques.

Pour en savoir plus sur Gustave Roussy et suivre les actualités de l'Institut : [www.gustaveroussy.fr](http://www.gustaveroussy.fr), [Twitter](#), [Facebook](#), [LinkedIn](#), [Instagram](#)

## A propos de l'Institut Curie

L'Institut Curie, 1er centre français de lutte contre le cancer, associe un centre de recherche de renommée internationale et un ensemble hospitalier de pointe qui prend en charge tous les cancers y compris les plus rares. Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble sur 3 sites (Paris, Saint-Cloud et Orsay) 3 700 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement. Fondation privée reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades. *Pour en savoir plus : [curie.fr](http://curie.fr)*



## CONTACTS PRESSE

### **GUSTAVE ROUSSY :**

Claire Parisel – Tél. 01 42 11 50 59 – 06 17 66 00 26 – [claire.parisel@gustaveroussy.fr](mailto:claire.parisel@gustaveroussy.fr)

### **INSTITUT CURIE :**

Elsa Champion – T. 07 64 43 09 28 – [elsa.champion@curie.fr](mailto:elsa.champion@curie.fr)