

LE JOURNAL DE L'INSTITUT CURIE

115
SEPTEMBRE 2018
1,50 € - ISSN 1145-9131

COMPRENDRE POUR AGIR CONTRE LE CANCER



ACTUALITÉS

Le rayonnement,
source
d'innovations

ENTRE NOUS

Monoprix
s'engage contre
le cancer du sein

Cancer : quand la cellule s'emballe

institutCurie



Pedro Lombardi/Institut Curie

FONDATION PRIVÉE RECONNUE D'UTILITÉ PUBLIQUE habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie associe un Centre de Recherche de renommée internationale sur le cancer à un Ensemble Hospitalier de pointe. Fondé en 1909 sur un modèle conçu par Marie Curie, de la recherche fondamentale aux soins innovants, l'Institut Curie rassemble 3400 chercheurs, médecins et soignants mobilisés pour lutter contre les cancers. Pour accélérer les découvertes et ainsi améliorer la qualité de vie des malades, le soutien de nos donateurs est essentiel.

« L'Institut Curie est reconnu par ses pairs au niveau européen comme un centre d'excellence »

Depuis deux ans, l'Institut Curie était engagé dans une démarche d'accréditation auprès de l'Organisation européenne des instituts du cancer (OEIC) afin d'obtenir le label Comprehensive Cancer Center. Nous venons d'obtenir ce label qui signifie que l'Institut Curie est reconnu par ses pairs au niveau européen comme un centre d'excellence axé sur la pluridisciplinarité, la recherche translationnelle et les interactions entre la clinique et la recherche. C'est une immense reconnaissance de notre travail, et nous en sommes très fiers. Mais le plus important n'est pas là. Pour nos patients, cette accréditation est la garantie que l'Institut Curie est engagé dans une démarche d'amélioration continue fondée sur les critères les plus exigeants. Cette accréditation souligne que l'Institut Curie se hisse au plus niveau et se place dans le top 3 des meilleurs centres européens de lutte contre le cancer, au niveau des standards du NKI (Netherlands Cancer Institute) et du Cancer Research UK Cambridge Institute, qui sont les deux premiers centres européens.

Pour nos donateurs, cela doit être à la fois une source de fierté et un formidable encouragement. Fierté de contribuer à une si belle organisation, mais aussi encouragement, car nous mesurons à quel point tout cela est fragile. Chaque don est important pour soutenir cet élan qui, à force de persévérance, nous amènera peut-être à vaincre le cancer.

P^r Thierry Philip,
président du directoire de l'Institut Curie

P. 3

ACTUALITÉS

CURIE

Le rayonnement,
sources d'innovations

P. 5

ACTUALITÉS

CANCERS

Une nouvelle thérapie CAR-T
contre le cancer

P. 7

INFO PRATIQUE

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les stades de détection
des cancers les plus fréquents

P. 8

DOSSIER

Cancer :

quand la cellule s'emballe

P. 16

ENTRE NOUS

Les Bagouz' à Manon et les Amis de Claire :
70000 € pour SIREDO

P. 19

ILS FONT CURIE

Danijela Matic Vignjevic,
chercheuse
à l'Institut Curie





Christophe Hargoues/Institut Curie

La diffusion
des savoirs
à l'Institut Curie

TRANSMISSION

Le rayonnement, source d'innovations

Faire avancer la recherche et les traitements contre le cancer se fait aussi hors les murs. Médecins et chercheurs de l'Institut Curie participent à tous les grands rendez-vous mondiaux de la cancérologie pour y diffuser leurs découvertes, s'informer sur les dernières avancées et tisser des liens en vue de futures collaborations.

Chaque année, au printemps, se déroulent deux incontournables de la cancérologie mondiale : à la mi-avril, le congrès de l'Association américaine sur la recherche contre le cancer (AACR) et, au début de juin, celui de la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO), théâtre des annonces les plus importantes en matière de traitements des cancers.

AACR : comment traitera-t-on le cancer demain?

C'est à l'AACR que sont dévoilées les pistes le plus porteuses d'espoir en cancérologie. Cette année, une trentaine de spécialistes de l'Institut Curie y ont présenté leurs travaux, illustration parfaite de leur dynamisme. Clotilde Théry a fait le point sur les vésicules extracellulaires. Ces messagers intercellulaires, comme elle les appelle, peuvent cibler des cellules pour leur apporter des informations et les modifier, ce qui est le fondement de toute thérapie ciblée. Preuve du leadership de l'Institut sur les cancers du sein, l'étude Esope, du Dr Paul Cottu, a fait l'objet de plusieurs présentations : « C'est une des études importantes de description prospective des maladies métastatiques dans le cancer du sein et l'une des premières, à son lancement, à s'intéresser aux différences entre tumeur primitive et métastases », explique-t-il. Il a aussi été question de nouvelles pistes thérapeutiques pour les cancers du col de l'utérus

et le mélanome uvéal – une tumeur de l'œil dont l'Institut Curie est spécialiste –, de la photothérapie contre le rétinoblastome ou des avancées autour de l'ADN tumoral circulant.

ASCO : le point sur la recherche clinique

Comme l'an dernier, l'immunothérapie a occupé une place de choix au congrès de l'ASCO qui s'est déroulé du 1^{er} au 5 juin. Le Dr Christophe Le Tourneau, chef du département des essais cliniques précoces à l'Institut Curie, était l'organisateur d'une session sur les avancées récentes en la matière destinée à aider les praticiens du monde entier à optimiser la prise en charge de leurs patients. Il a aussi exposé ses résultats sur l'hyperprogression tumorale et expliqué aux médecins comment réagir. Son équipe a été l'une des trois premières du monde à rapporter des cas de progression tumorale sous immunothérapie. Ce n'est qu'un des nombreux exemples, puisque plus d'une quinzaine de spécialistes de l'Institut Curie ont dévoilé leurs derniers résultats, comme la pertinence de la radiothérapie des aires ganglionnaires chez les patientes atteintes de cancer du sein, la manière d'éviter toujours plus les énucléations grâce à la chimiothérapie artérielle chez les enfants atteints de rétinoblastome ou l'intérêt d'être pris en charge dès le début dans un centre de référence du sarcome.

Céline Giustranti

Plus de **700**
publications scientifiques
et médicales par an
dans des revues spécialisées

264
séminaires, dont
27 séminaires de prestige
en 2017 à l'Institut Curie

10
cours internationaux
animés par des experts
de renom sur des sujets
de pointe en cancérologie
organisés en 2017



GRÂCE
À VOUS

Disposer de temps pour faire de la recherche

Les innovations essentielles à l'amélioration de la prise en charge des patients ne peuvent voir le jour que si les médecins disposent de temps pour faire de la recherche. C'est l'objectif du temps médical protégé (TMP) : entièrement financé par la générosité du public, ce dispositif permet à des médecins de participer à des projets de recherche parallèlement à leur activité. En 2017, 26 TMP ont été ainsi financés, à hauteur de 1 684 627 €. Comme l'explique le Dr Franck Bourdeaut, pédiatre à la tête d'une équipe de recherche sur les tumeurs rhabdoïdes, ces tumeurs cérébrales des enfants : « Grâce à ce TMP, je partage mon emploi du temps entre clinique et recherche. Ce continuum entre la recherche fondamentale, la recherche clinique et les soins m'apparaît aujourd'hui comme le meilleur moyen d'accélérer l'innovation thérapeutique. »



CANCER UVÉAL

L'immunothérapie dans la ligne de mire

Faire que le plus grand nombre de patients bénéficie de l'immunothérapie est une priorité de l'Institut Curie.

Le mélanome uvéal, le plus fréquent des cancers de l'œil, en est une autre. Malheureusement, ce cancer est généralement peu sensible à l'immunothérapie. Quand le chercheur Marc-Henri Stern a su qu'un des patients de l'Institut Curie avait répondu très favorablement à ce traitement, il s'est attelé à comprendre pourquoi. Avec son équipe, il a mis au jour des mutations inactivant le gène MBD4, responsable d'un taux extrêmement élevé de mutations génétiques. Paradoxalement, c'est cette caractéristique qui a rendu efficace l'immunothérapie. « Cette étude montre la richesse des informations que l'on peut retrouver en menant des analyses poussées sur les patients présentant des réponses particulières aux traitements », commente Marc-Henri Stern. Grâce à l'étude de plus de 10 000 tumeurs, les chercheurs ont trouvé des cas similaires, ce qui ouvre des perspectives pour identifier les patients atteints de mélanome uvéal et sensibles à l'immunothérapie.

Source : *Nature Communications*, mai 2018

CANCERS DE L'ENFANT

Dans l'œil du médulloblastome



Christophe Hargoues/Institut Curie

Celio Pouponnot et son équipe, à l'Institut Curie.

Les médulloblastomes sont des tumeurs pédiatriques du cervelet très hétérogènes. Il existe notamment un sous-groupe – dont le taux de survie à cinq ans est faible en raison de rechutes très fréquentes – très mal caractérisé d'un point de vue moléculaire. On sait toutefois que les cellules de cette forme de médulloblastome suivent parfois de façon aberrante le chemin des cellules de la rétine. Le chercheur Celio Pouponnot et le pédiatre-chercheur Franck Bourdeaut viennent de montrer que la molécule NRL, normalement spécifique des photorécepteurs mais exprimée dans le médulloblastome, était directement liée à la prolifération des cellules cancéreuses. Agir au niveau de NRL ou de ses cibles moléculaires pourrait devenir une nouvelle stratégie thérapeutique.

Source : *Cancer Cell*, mars 2018

DISTINCTION

Yohanns Bellaïche, lauréat du prix de biologie et médecine Richard-Lounsbery



Florence Leillain/Signatures

Yohanns Bellaïche et son équipe, à l'Institut Curie.

Yohanns Bellaïche s'est vu remettre le 12 juin ce prix prestigieux d'une fondation américaine en récompense de ses travaux sur la division cellulaire, à l'origine de toute forme de vie. « Après avoir été dupliqués, les éléments qui composent la cellule ne se séparent pas en deux lots identiques », explique le biologiste. Ce mécanisme, nommé polarisation cellulaire, est au cœur des recherches du chercheur, tout comme les caractéristiques physiques telles que les forces existantes au sein du tissu. « Il ne s'agissait plus d'étudier une cellule individuelle et isolée, mais une cellule parmi les autres », précise-t-il. Yohanns Bellaïche s'entoure de compétences multiples et développe des outils mathématiques fondés sur la physique statistique. Cette approche porte ses fruits, puisque son équipe a montré que les six cellules entourant une cellule influent et participent à sa division. C'est cette capacité de Yohanns Bellaïche à éclairer d'un jour nouveau la division cellulaire, dont le dérèglement est souvent pointé du doigt comme étant à l'origine du cancer, qui est ainsi récompensée.



CANCERS DU SEIN ET DE LA PROSTATE

Les ampoules à LED auraient des effets délétères



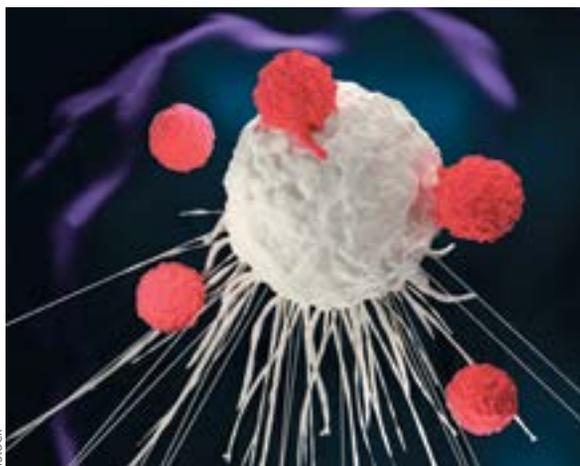
Une étude de l'Institut de santé globale de Barcelone révèle un lien entre l'exposition nocturne à la lumière bleue et le développement des cancers du sein et de la prostate. La lumière bleue? Elle est émise par les écrans de smartphone et d'ordinateurs, mais aussi par les éclairages LED, auxquels nous sommes exposés en permanence. Pour étudier

ses effets, l'étude a croisé les données médicales de centaines d'Espagnols de régions différentes, atteints de cancers ou non. Un questionnaire leur a été remis pour évaluer leur taux d'exposition à la lumière bleue en intérieur. Et des images nocturnes, prises de l'espace, ont permis d'évaluer les niveaux d'exposition extérieurs à Madrid et à Barcelone. L'étude montre que les Madrilènes ont une fois et demie plus de risque de développer un cancer, et les Barcelonais, deux fois plus. Les personnes qui dorment dans des chambres éclairées seraient également plus exposées au risque de cancer que les autres.

Source : *Environmental Health Perspectives*, avril 2018

DÉCOUVERTE

Une nouvelle thérapie CAR-T contre le cancer



Les chercheurs du MIT (Institut de technologie du Massachusetts) ont fait un pas de plus dans le développement des CAR-T. Cette stratégie de lutte contre le cancer consiste à prélever les cellules immunitaires d'un patient, à les « booster » génétiquement, puis à les lui réinjecter. Prometteur, ce traitement présentait toutefois des effets secondaires potentiellement

dangereux : réactions immunitaires et allergiques, destruction de cellules saines... Les SUPRACAR-T mis au point au MIT semblent réduire les effets secondaires. Autre plus : ils peuvent cibler différents types de tumeurs. Le traitement se présente donc comme plus précis et plus sûr. Un nouvel espoir dans la lutte contre le cancer.

Source : *Cell*, mai 2018

ÉPIDÉMIOLOGIE

La mortalité par cancer continue de baisser en Europe



La mortalité par cancer continue de diminuer en Europe, selon les données de l'Organisation mondiale de la santé.

Cette baisse concerne quasi tous les cancers, hormis ceux du pancréas et du poumon. Sur la base de l'évolution des taux de mortalité des cancers depuis 1988, les chercheurs estiment que 5 millions de vies ont été sauvées sur le continent en trente ans. Malgré ces résultats encourageants, 1,4 million d'Européens mourront en 2018 d'un cancer. Quant à l'incidence de la maladie, elle continue de croître. D'où la nécessité d'amplifier la prévention et la recherche.

Source : *Annals of Oncology*, avril 2018



CANCER ET EMPLOI

12 nouvelles entreprises s'engagent à accompagner leurs salariés



Douze nouvelles entreprises ont signé, en mai 2018, la charte Cancer et Emploi, de l'Institut national du Cancer.

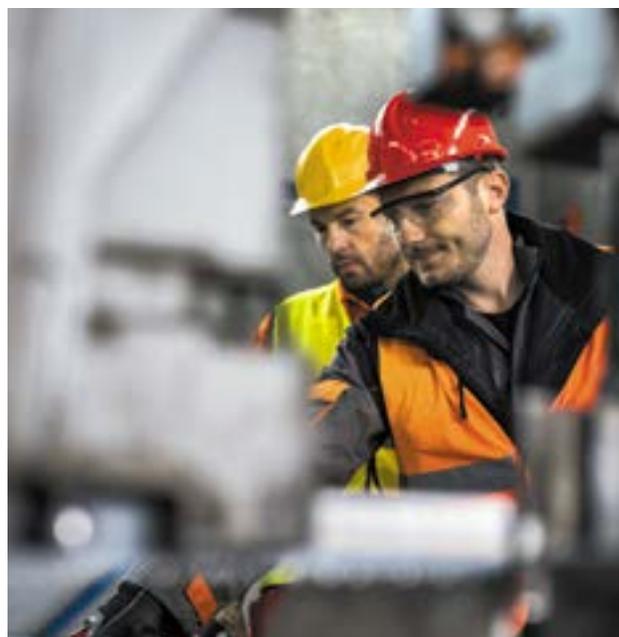
Au total, trente entreprises et collectivités territoriales sont désormais engagées dans le maintien et le retour à l'emploi des salariés touchés par le cancer.

Les signataires de la charte, qui comporte onze engagements, assurent ainsi leur volonté d'améliorer l'accompagnement des personnes concernées par la maladie et d'adopter un nouveau regard sur le cancer au travail.

Source : Institut national du cancer

CANCERS PROFESSIONNELS

Les métiers du bâtiment parmi les plus touchés



Les cancers liés à des situations d'exposition professionnelle concernent majoritairement les métiers du bâtiment et de la métallurgie.

C'est ce qui ressort d'une étude menée par le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (rnv3p), présentée par l'Anses le 6 juin, à Marseille, à l'occasion du Congrès national de médecine et de santé au travail. L'amiante est incriminé dans 42 % des cas étudiés de cancers d'origine professionnelle, loin devant les hydrocarbures aromatiques polycycliques (6,5 % des cas). Ces cancers d'origine professionnelle surviennent surtout dans les secteurs d'activité des travaux de construction spécialisés (16,2 %), de la métallurgie (6,1 %), ainsi que du commerce et de la réparation d'automobiles et de motocycles (5,2 %). Ils touchent d'abord les métiers qualifiés de la métallurgie, de la construction mécanique et assimilés (22,9 %), les métiers qualifiés du bâtiment et assimilés (22,1 %), et les conducteurs de machines et d'installations fixes (7,3 %). Cette étude a été menée dans le cadre du Plan cancer 2014-2019 à partir de 11 000 cas de cancers diagnostiqués entre 2001 et 2006.

Source : Agence nationale de sécurité sanitaire

MEDIA

Démarches sociales et cancer : suivez le guide !



Quelles démarches effectuer lors de la survenue d'un cancer? Comment se repérer parmi tous les dispositifs existants, pendant et après la maladie? Quels sont vos droits sociaux? Pour répondre aux questions des patients, mais aussi à celles de leurs proches, l'INCa vient de publier une version actualisée de son guide *Démarches*

sociales et cancer, régulièrement mis à jour et téléchargeable gratuitement (www.e-cancer.fr).

Source : Institut national du cancer



Les stades de détection des cancers les plus fréquents

Pour la première fois, l'Institut national du cancer (INCa) et Santé publique France ont publié en avril un rapport sur les stades de détection des cancers du sein, du côlon et du rectum. Ces données, recueillies entre 2009 et 2012, permettront d'améliorer le suivi épidémiologique des cancers pour lesquels un diagnostic précoce est possible. Rappelons qu'une détection précoce participe à l'amélioration de la survie des patients. Voici ce qu'il faut retenir.

→ CANCER DU SEIN



59000 nouveaux cas
détectés chaque année



12000 décès par an



6 cancers du sein sur 10

diagnostiqués à un stade précoce, 3 sur 10 à un stade intermédiaire, et 1 sur 10 à un stade avancé



2/3 des cancers du sein diagnostiqués à un stade précoce parmi les 50-74 ans

(la classe d'âge cible du dépistage organisé),
contre 59 % chez les moins de 50 ans
et 42 % chez les plus de 74 ans

→ CANCERS DU COLON ET DU RECTUM



45000 nouveaux cas
détectés chaque année



18000 décès par an



44 % des patients atteints d'un cancer du côlon présentent un cancer à un stade précoce, et un tiers à un stade avancé



1 cancer du rectum sur 2
est diagnostiqué à un stade précoce
dans les tranches d'âge (de dépistage)
15-39 ans (57 %) et 50-74 ans (51 %)

Chiffres clés du cancer

- > **1^{RE} cause de mortalité** devant les maladies cardio-vasculaires (214000 hommes et 185500 femmes)
- > **399500 nouveaux cas** de cancers estimés en 2017
- > **150000 décès estimés** en 2017 (84000 hommes et 66000 femmes)
- > Âge médian au moment du diagnostic : **68 ans, chez l'homme, 67 ans, chez la femme**

Source : Institut national du cancer – « Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum », avril 2018

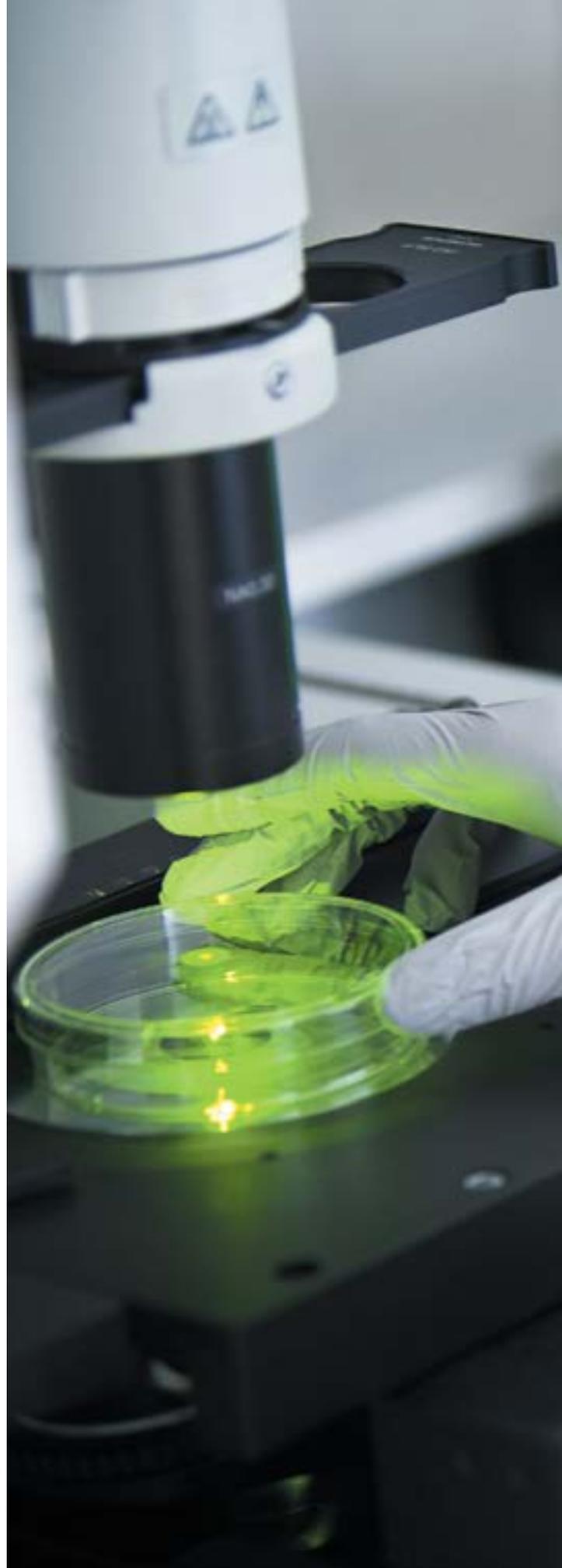


RECHERCHE

Cancer : quand la cellule s'emballe

À l'origine d'un cancer, l'accumulation d'erreurs génétiques et le dérèglement de grandes fonctions cellulaires : les cellules échappent alors aux mécanismes de contrôle mis en place normalement par l'organisme. Identifier les différentes étapes de ce dérèglement, c'est se donner les moyens d'agir de façon plus ciblée et donc plus efficace contre le cancer.

Par Émilie Gillet







doivent acquérir d'autres anomalies génétiques concernant leur survie ou leur capacité à ignorer des signaux de régulation issus de leur environnement. Cinq à dix événements génétiques différents sont généralement nécessaires pour donner naissance à un cancer. » D'un patient à l'autre, d'une tumeur à l'autre, ces événements ne sont pas les mêmes. Les identifier, comprendre leur rôle est très important si l'on veut traiter la maladie efficacement.

LA CELLULE ACCUMULE LES ANOMALIES GÉNÉTIQUES

Dans notre organisme, les cellules sont en perpétuel renouvellement : « À chaque division, la cellule copie l'intégralité de son ADN (cette longue molécule porteuse de l'information génétique, présente dans nos cellules) et des erreurs surviennent, explique le D^r Anne Vincent-Salomon, anatomopathologiste et chercheuse spécialisée en génétique des cancers à l'Institut Curie. Heureusement, il existe des mécanismes de réparation de l'ADN. Mais, avec l'âge, ils sont moins efficaces et ils peuvent eux-mêmes être victimes d'anomalies génétiques. Par ailleurs, certains agents, comme le tabac, l'alcool ou les UV, augmentent le risque d'erreurs. »

Dans près de la moitié des cancers, on retrouve, par exemple, une mutation du gène p53 : il code (c'est-à-dire qu'il permet de créer) une protéine surnommée « gardienne du génome », car elle maintient l'intégrité de celui-ci ou provoque la mort de la cellule lorsqu'il est trop endommagé. « Il existe un très grand nombre d'anomalies génétiques possibles, précise le D^r Vincent-Salomon. Mais aujourd'hui on ne comprend pas toujours pourquoi tel

Le cancer est une maladie de la cellule. C'est Theodor Boveri qui, le premier, en 1902, émet cette hypothèse. Selon lui, une tumeur dérive d'une seule cellule qui se divise de manière incontrôlée. Une théorie rejetée par ses pairs mais par la suite confirmée par de très nombreuses découvertes. Aujourd'hui le consensus est établi, comme le résume Alain Puisieux, directeur du Centre de recherche en cancérologie de Lyon (CRCL) : « La dérégulation d'une seule cellule est à l'origine d'un cancer. Il s'agit le plus souvent d'une mutation sur un gène qui contrôle sa division. La cellule se multiplie alors de façon incontrôlée. Mais, pour conduire au développement d'une tumeur, les nouvelles cellules



contexte, telle accumulation de mutations va conduire ou non à un cancer. »

Dans certains cas, les anomalies sont tellement caractéristiques d'une tumeur que leur détection signe, à elle seule, le diagnostic. Ainsi, « chez l'enfant, 95 % des cancers des os ou des tissus mous de type tumeur d'Ewing sont dus à une translocation (échange de portions d'ADN), le plus souvent entre les chromosomes 11 et 22. Le diagnostic de ces cancers est confirmé par la recherche de cette altération, découverte par les chercheurs de l'Institut Curie », explique-t-elle.

L'analyse des mutations génétiques d'une tumeur peut donner des indications diagnostiques aux médecins et permettre de préciser le pronostic, comme, par exemple, l'existence de mutations du gène POLE dans les cancers de l'endomètre. Elle est également utile pour prendre des décisions thérapeutiques : la plupart des thérapies ciblées mises au point récemment ne sont administrées que si la tumeur présente certaines caractéristiques génétiques (lire ci-après).

UNE CELLULE DEVENUE SOURDE AUX SIGNAUX EXTÉRIEURS

Les mutations génétiques à l'origine d'un cancer portent parfois sur des récepteurs présents à la surface des cellules, ce qui perturbe les voies de signalisation. « La cellule devient en quelque sorte autosuffisante. Elle se multiplie sans en avoir reçu l'ordre ou bien parce qu'elle ne perçoit plus l'ordre de mourir », résume le D^r Jacques Robert, spécialiste de la signalisation cellulaire à l'université de Bordeaux.

La découverte de certains de ces mécanismes a permis la mise au point récente de thérapies ciblées. C'est le cas dans les cancers du poumon : « 15 % à 20 % de ces cancers ont une mutation sur le gène du récepteur EGFR, de sorte que les cellules n'ont plus besoin du signal correspondant pour se multiplier. La recherche scientifique a mis au point plusieurs molécules qui bloquent spécifiquement ce récepteur muté et freinent donc la prolifération cellulaire », détaille le D^r Robert. Aujourd'hui

en France, la recherche des mutations sur le gène EGFR est systématique pour tous les cancers du poumon et permet un traitement par thérapie ciblée. Des traitements contre l'EGFR existent aussi pour les cancers colorectaux. Il existe ainsi 47 thérapies ciblées dans 19 types de cancer et un grand nombre sont encore en essai clinique. Toutefois, de nombreuses formes de cancer ne bénéficient pas encore de thérapies ciblées, qui, le plus souvent, visent les situations avancées (cancers métastatiques). Autre mécanisme cellulaire impliqué : la dédifférenciation. « Au sein d'une tumeur, certaines cellules perdent temporairement leur caractéristique tissulaire. Elles ne sont plus des cellules de la muqueuse pulmonaire, par exemple, ou du pancréas. Elles acquièrent alors des caractéristiques propres aux cellules souches, à savoir une survie et un pouvoir de prolifération très puissants, ainsi que des capacités de mobilité anormales leur permettant de former des métastases, notamment », indique Alain Puisieux.

15 % à 20 %

DES CANCERS DU POUMON présentent une mutation du récepteur EGFR. Des thérapies ciblées existent aujourd'hui pour les patients porteurs de cette pathologie



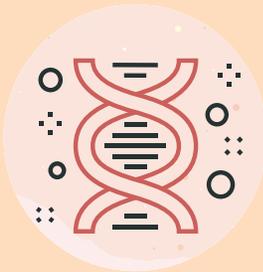
Les dernières générations de microscope permettent d'observer la cellule dans des situations très proches des tissus.



Uriel Chantraine/Institut Curie

Comprendre les cellules pour mieux soigner le cancer

Combattre le cancer nécessite une connaissance très fine du fonctionnement de la plus petite unité vivante connue : la cellule. Les recherches se poursuivent aujourd'hui pour identifier de nouvelles altérations génétiques, caractéristiques de la tumeur, et proposer ainsi des traitements ciblés. Zoom sur les principaux défis à relever.

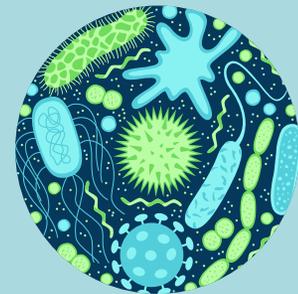


Identifier des mutations génétiques au cœur du noyau de la cellule

Objectifs :

- mieux diagnostiquer les cancers
- découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques

Court-circuiter l'« alimentation » de la cellule



Objectifs :

- bloquer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui alimentent la tumeur en oxygène et nutriments
- empêcher la tumeur de recruter et d'utiliser des cellules saines pour assurer son développement



Repérer à la surface de la cellule des récepteurs perturbés qui régulent la prolifération et la survie des cellules

Objectif :

- rétablir les signaux auxquels la cellule cancéreuse est devenue sourde

Comprendre les mécanismes de migration cellulaire

Objectif :

- bloquer la migration des cellules cancéreuses et l'invasion d'autres tissus



Étudier les interactions entre le système immunitaire et la cellule

Objectif :

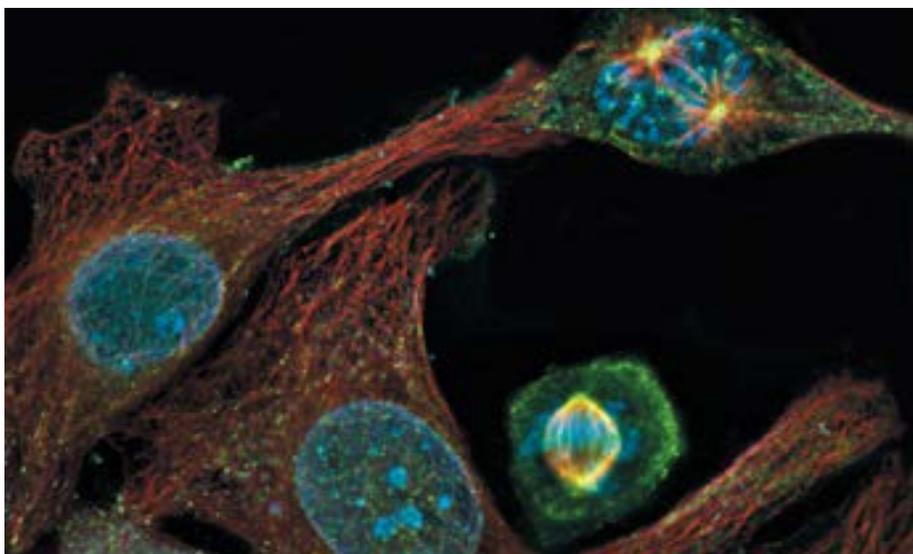
- lever les freins au bon fonctionnement du système immunitaire





« J'ai été traitée par immunothérapie dans le cadre d'un essai clinique. Cela a permis de réduire de 24 % la taille de ma tumeur au poumon. Du coup, le chirurgien n'a par la suite retiré qu'un lobe, et non le poumon en entier. J'ai eu beaucoup de chance ! »

Jahina, 61 ans,
prise en charge
à l'Institut Curie en 2018



Cellules en division.

J. Dompiere - Jean-Baptiste Sibarita/Institut Curie



En résumé, comme l'explique le Dr Robert, « la cellule cancéreuse peut être vue comme une "cellule égoïste" qui prolifère pour elle-même, en ne tenant plus du tout compte de son environnement et des signaux qui lui sont envoyés. »

UNE CELLULE INFLUENTE

Si la cellule cancéreuse devient sourde à son environnement, elle n'en est pas moins capable de le détourner à son avantage! « À peine la tumeur mesure-t-elle 1 mm de diamètre qu'elle recrute autour d'elle des cellules qui vont stimuler la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, indispensables pour l'alimenter en nutriments et en oxygène », explique Alain Puisieux. La découverte de ce phénomène a permis la mise au point, il y a une dizaine d'années, de médicaments dits anti-angiogéniques. Ils sont notamment utilisés dans le traitement de certains cancers du sein, du poumon ou de l'ovaire.

En grossissant, la tumeur devient une structure organisée et complexe qui renferme une grande diversité de cellules cancéreuses et utilise des cellules saines pour mieux se développer et se disséminer. Parmi elles, les fibroblastes : ces cellules de soutien forment la trame de tous les tissus. Ils peuvent être activés par des signaux émis par les cellules

tumorales. On les appelle alors des fibroblastes associés au cancer (CAF) : ces CAF constituent la population de cellules la plus abondante présente au cœur d'une tumeur! « Les CAF participent à créer un environnement propice au développement du cancer, explique Fatima Mechta-Grigoriou, chercheuse à l'Institut Curie. Il existe différents types de CAF en fonction des signaux que les cellules cancéreuses ont activé chez eux. » Une diversité étudiée actuellement pour tenter de mieux la comprendre et d'identifier des cibles thérapeutiques (lire encadré).

Autre mécanisme important dans le développement d'une tumeur : sa capacité à échapper au système immunitaire chargé de détecter les cellules anormales et de les supprimer. Or « les CAF entraînent une cascade de réactions au niveau des cellules du système immunitaire créant un environnement immunosuppresseur, c'est-à-dire rendant le système immunitaire déficient », détaille Fatima Mechta-Grigoriou. L'analyse des interactions entre cellules tumorales et cellules avoisinantes a d'ores et déjà permis de mettre au point plusieurs stratégies d'immunothérapie. Objectif : lever les freins créés par la tumeur pour empêcher le système immunitaire de l'attaquer. Actuellement, quatre immunothérapies spécifiques sont utilisées dans 4 types de cancers (mélanome, cancer du poumon « non à



GRÂCE
À VOUS

Comprendre comment la cellule tumorale détourne son environnement

Financés grâce à la générosité publique, les programmes PIC3i de l'Institut Curie ont pour objectif de favoriser les échanges entre médecins et chercheurs. L'un d'entre eux s'intéresse plus particulièrement au micro-environnement des tumeurs et, notamment, à la capacité des cellules cancéreuses à recruter des cellules saines de type fibroblastes (les CAF, pour cancer-associated fibroblasts) pour mieux se développer. Une équipe Inserm-Institut Curie dirigée par Fatima Mechta-Grigoriou vient ainsi de révéler l'existence de plusieurs familles de CAF qui ne réagissent pas de la même façon aux signaux émis par les cellules tumorales. « Nous voulons comprendre pourquoi et comment les CAF utilisent leurs propriétés physiques et biologiques pour interagir avec les cellules tumorales », déclare Fatima Mechta-Grigoriou, coordinatrice de ce programme.





ENTRETIEN
CROISÉ

Étudier les cellules une par une



LEÏLA PÉRIÉ, CHEF DE L'ÉQUIPE DE RECHERCHE « APPROCHES QUANTITATIVES EN IMMUNO-HÉMATOLOGIE » (CNRS-INSTITUT CURIE), ET CÉLINE VALLOT, CHEF DE L'ÉQUIPE DE RECHERCHE « DYNAMIQUE DE LA PLASTICITÉ ÉPIGÉNÉTIQUE DANS LE CANCER » (CNRS-INSTITUT CURIE)

Pourquoi est-il intéressant d'étudier individuellement les cellules cancéreuses?

L. P. : Les tumeurs cancéreuses sont très hétérogènes : elles sont constituées de cellules avec des caractéristiques différentes. Lorsque l'on étudie une tumeur dans sa globalité, on risque de ne voir que des caractéristiques moyennes, partagées par la grande majorité des cellules, et de rater des profils génétiques rares mais qui peuvent avoir une influence importante sur la maladie.

C. V. : Nous souhaitons développer des outils permettant d'étudier facilement une grande quantité de cellules, une par une, et d'établir précisément le profil génétique et moléculaire de chacune. Cela permettra d'avoir une bien meilleure vision de l'hétérogénéité d'une tumeur. Pour les chercheurs, c'est un véritable changement conceptuel!

Concrètement, comment allez-vous faire?

C. V. : Nous sommes capables techniquement d'isoler des cellules dans un échantillon, puis de les analyser pour déterminer, par exemple, la séquence complète de l'ADN de chacune, et donc ses mutations génétiques particulières ou son ARN (molécule de transmission de l'information génétique).

L. P. : Cela permet d'obtenir beaucoup d'informations, sans critère

préalable, et de les partager ensuite entre chercheurs pour les analyser, chacun à notre façon. Ces analyses sur « cellule unique » seront utiles pour prédire, par exemple, la réponse à un traitement donné, ou suivre l'évolution de la maladie et anticiper l'apparition de résistances, en analysant entre autres les cellules tumorales circulantes* (voir JIC # 113).

L'Institut Curie est en train de mettre sur pied la première plateforme française d'analyse sur cellules uniques dédiée au cancer, pouvez-vous nous en dire plus?

L. P. : Actuellement, chaque type d'analyse sur cellule unique est destructrice : si l'on séquence l'ADN, on ne peut plus ensuite analyser l'ARN. Notre objectif est de développer des techniques permettant de réaliser des analyses combinées et de localiser chaque cellule, c'est-à-dire de savoir où elle était dans la tumeur lors du prélèvement. Pour cela, nous travaillons sur une sorte d'étiquetage individuel de chaque cellule pour assurer sa traçabilité. Cela représentera un formidable gain de temps, mais aussi d'argent, pour les équipes de recherche!

*Cellules tumorales circulantes : cellules cancéreuses détachées de la tumeur principale et que l'on peut recueillir et isoler lors d'une simple prise de sang.



GRÂCE
À VOUS

La plateforme Single Cell

Créée en juin 2018, la plateforme Single Cell représente un coût de 2,2 millions d'euros, impossible à envisager sans le soutien des donateurs. Elle est l'une des priorités de la campagne MC21. L'Institut veut ainsi se donner les moyens de révolutionner la prise en charge des cancers au XXI^e siècle en prenant part à l'avènement de cette médecine de précision cellulaire. En plus de la plateforme d'analyse de cellule unique, l'Institut Curie a choisi d'investir dans le recrutement de chercheurs, le développement des capacités d'analyse en bio-informatique et la modélisation mathématique.



petites cellules », cancer du rein et leucémie aiguë lymphoblastique). De nombreux essais cliniques sont en cours pour d'autres cancers.

Ces dernières années, les recherches ont permis de mettre au jour de très nombreux événements cellulaires impliqués dans le processus de cancérisation. Cela a conduit au développement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, véritables révolutions thérapeutiques dans la prise en charge des cancers. Il n'est donc plus question de voir la tumeur comme une masse de cellules indistinctes. De plus en plus de recherches s'intéressent désormais à l'hétérogénéité et à la complexité des cellules cancéreuses, ainsi qu'aux relations qu'elles entretiennent avec leur environnement. La cellule, comme unité de base du vivant, reste plus que jamais au cœur des travaux des chercheurs. L'Institut Curie a fait de l'analyse de la cellule unique une de ses priorités (lire ci-contre) : ainsi, demain, les médecins et les chercheurs pourront regarder chaque cellule individuellement et proposer aux patients atteints de cancer une médecine de précision cellulaire.



VOTRE FONDATION

La continuité de la recherche et des soins dans un même lieu – l'Institut Curie – stimule l'innovation, favorise les échanges et les découvertes. Fondation privée reconnue d'utilité publique, l'Institut Curie est habilité à recevoir les dons et legs du public. Notre volonté de progresser est encouragée par le soutien et la générosité de nos donateurs, testateurs et partenaires, que je remercie chaleureusement.

P^r Thierry Philip,
président du directoire de l'Institut Curie

Transmettre mon assurance-vie pour donner du sens à mon épargne

FRANÇOISE M., LE HAVRE



iStock

Pour préserver l'anonymat de la donatrice, sa photo et son nom ont été modifiés.

« Soutenir la recherche contre le cancer est très important. J'ai perdu ma jeune nièce et mon frère d'un cancer, il y a de cela quelques années. Ce fut une épreuve très difficile pour toute la famille. C'est à ce moment-là que j'ai pris conscience du fléau que représente le cancer. Cette mala-

die touche des enfants, des hommes et des femmes de tous âges. Je voulais agir, faire quelque chose pour aider ceux qui luttent au quotidien contre cette terrible affection. Je me sentais utile en faisant un don chaque année, mais je voulais faire plus, en mémoire de ma nièce et de mon frère.

J'ai appris que mon épargne, plus particulièrement mon assurance-vie, pouvait être transmise à l'Institut Curie après mon décès. L'Institut étant une fondation reconnue d'utilité publique, aucun impôt ne sera prélevé lors de sa transmission. En mentionnant l'Institut Curie en tant que bénéficiaire de mon contrat d'assurance-vie, je transmettrai très simplement mon épargne à l'Institut. Cette nouvelle possibilité de soutien est la solution parfaite pour aller plus loin dans mon engagement. De mon vivant je peux disposer librement de mon épargne, et, après mon décès, mon capital reviendra à l'Institut Curie. Un petit geste pour moi, un grand geste pour la recherche et la lutte contre le cancer! »

VOTRE CONTACT

Catherine Ricatte se tient à votre disposition pour toute question sur les donations, legs et assurances-vie consentis à l'Institut Curie.

Tél. : 0156245534

E-mail : catherine.ricatte@curie.fr



LES BAGOUZ' À MANON ET LES AMIS DE CLAIRE

70 000 € pour SIREDO

CANCER DU SEIN

Mobilisez-vous !

Événement musical, sportif, tombola, exposition photos, vente des gâteaux... Vous pouvez organiser vos propres événements solidaires et soutenir la recherche sur le cancer du sein. Rejoignez la Vague rose pour soutenir le financement de nouveaux programmes de recherche et l'innovation médicale à l'Institut Curie. Pour plus d'informations, n'hésitez pas à contacter Tatiana Lombardi par e-mail (tatiana.lombardi@curie.fr) ou par téléphone (0156245504). Votre soutien est essentiel!

Le saviez-vous ?

Vous pouvez récolter des dons pour la lutte contre le cancer avec l'Institut Curie, lors d'un événement familial, d'un défi sportif ou de tout autre événement, en sollicitant vos proches, vos amis, vos collègues via la plateforme de l'Institut Curie que nous mettons à votre disposition : macollecte.curie.fr. Et 100 % des dons effectués grâce à cet outil sont reversés à l'Institut Curie, au bénéfice des patients.

appel à témoignages

Vous êtes donateur, patient, proche de patient de l'Institut Curie et vous souhaitez partager votre histoire? N'hésitez pas à écrire à Yves Congal, au service Relations donateurs : 26 rue d'Ulm 75248 Paris Cedex 05 yves.congal@curie.fr

Le 8 juin, Les Bagouz' à Manon et les Amis de Claire ont remis à l'Institut Curie respectivement 20 000 et 50 000 euros pour soutenir la création de SIREDO, premier centre pédiatrique intégré de France, entièrement consacré aux cancers des moins de 25 ans.

L'histoire de ces deux associations qui soutiennent la recherche sur les cancers de l'enfant à l'Institut Curie commence par la rencontre et l'amitié de deux petites filles, Manon et Claire, dans un service pédiatrique, en 1998. Avec leurs mamans, Anne et Christine, elles fabriquent des bijoux en perles pour passer le temps et oublier un moment les soins. Anne et Christine se lient d'amitié et, motivées par l'énergie et l'espoir transmis par leurs filles, elles décident de créer deux associations pour la vie. Depuis 2006, plus de 454 000 euros ont été reversés, par ces deux associations, à l'Institut Curie pour la recherche en oncologie pédiatrique.





SPORT SOLIDAIRE

Course des Lumières : ensemble, éclairons la nuit contre le cancer !

Quatre mille participants et plus de 140 000 euros de dons collectés en 2017 : devant le succès de la deuxième édition de la Course des Lumières, événement sportif et solidaire, l'Institut Curie invite le grand public à se mobiliser plus nombreux encore, samedi 24 novembre, pour éclairer la nuit contre le cancer. Au départ du prestigieux parvis de l'Hôtel de Ville de Paris, les participants parcourront les berges parisiennes à l'allure de leur choix, avec la possibilité de participer à une course chronométrée de 10 km ou à une marche de 4 km. Ils pourront également lancer un appel à générosité auprès de leur entourage pour collecter des dons au bénéfice des patients touchés par un cancer. Au cœur de Paris, de nuit et dans une ambiance conviviale, entre amis ou avec des proches, chacun pourra devenir Porteur de Lumière en arborant un symbole d'espoir lumineux et ainsi contribuer à accélérer la recherche contre le cancer menée à l'Institut Curie.

Informations et inscription : www.coursedeslumieres.com



Thibault Voisin

SOUTIEN

Monoprix s'engage contre le cancer du sein



Quatre tee-shirts en coton bio, deux tote bags, un mug, tous floqués des messages « les filles », « masculin féminin », « égalité », « liberté » ou « fraternité »...

Le groupe Monoprix

a lancé une nouvelle collection de produits à l'occasion de la Journée internationale des droits des femmes, le 8 mars. Objectif : soutenir la lutte contre le cancer du sein, le plus fréquent chez la femme et qui touche près de 54 000 Françaises chaque année. Monoprix a ainsi remis un chèque de 30 000 euros à l'Institut Curie au mois de juin. L'enseigne s'était engagée à reverser 20 % des ventes à l'Institut pour soutenir la recherche et, en particulier, un projet qui vise à renforcer les chimiothérapies avec des médicaments prescrits pour d'autres pathologies (diabète, hypertension...).

INITIATIVE SPORTIVE

Un tournoi de golf pour combattre les tumeurs rares de l'enfant



Le Rotary Club d'Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine) a organisé, le 11 juin, dans le domaine Ugolf du château de Rochefort (Yvelines), sa traditionnelle compétition « Un golf pour les autres ». La manifestation sportive s'est déroulée cette année au profit de l'Institut Curie. Dix mille euros ont ainsi été collectés pour soutenir la recherche sur les tumeurs rares chez les adolescents et les jeunes adultes.



FISCALITÉ

Prélèvement à la source : aucun changement pour vos dons !



À compter du 1^{er} janvier 2019, l'impôt sur le revenu sera prélevé directement sur le salaire, la pension ou l'allocation de chaque contribuable, pour l'année en cours et non plus avec une année de décalage. Le prélèvement à la source de l'impôt sur le revenu représente uniquement un changement dans le mode de collecte de l'impôt. Il n'y aura pas de double imposition en 2019 sur les revenus (salaires, retraites...).

LES RÉDUCTIONS FISCALES MAINTENUES POUR LES DONNÉS

Avec le prélèvement à la source, les réductions d'impôt resteront

inchangées pour les dons aux associations, y compris ceux versés en 2018. Les dons réalisés en année N ouvriront le droit à une réduction fiscale en année N + 1, comme aujourd'hui.

Les dons versés aux associations ou fondations en 2018 seront pris en compte au moment de la déclaration de revenus effectuée au printemps 2019. La réduction d'impôt sera versée au moment du solde de l'impôt à la fin de l'été 2019, sous la forme d'un crédit d'impôt. Les dons effectués au cours de l'année 2019 seront, eux, déclarés dans le courant de 2020.

À la mi-2020, une régularisation aura lieu dans laquelle entreront en compte les dons effectués en 2019.

Agenda

LE 15 SEPTEMBRE

Soutenez **la recherche contre le cancer** à l'occasion de la course **Terry Fox Paris**, organisée par **l'Association des Canadiennes à Paris**. Cette épreuve porte le nom du **coureur canadien**, aujourd'hui décédé, qui avait entrepris de traverser le Canada à 21 ans pour **récolter des fonds contre le cancer**. Partagez un moment convivial et familial en venant courir, marcher, faire du vélo, de la trottinette ou du roller, sur le **chemin de ceinture du lac Supérieur, au bois de Boulogne**. De 11 heures à 14 heures.

Inscription et informations : canadiennesaparis.membogo.com/fr/activites-sportives

LE 30 SEPTEMBRE

La course **Enfants sans cancer**, organisée par **l'association Imagine for Margo** pour soutenir **la recherche sur les cancers de l'enfant**, se déroulera dans le **domaine national de Saint-Cloud**. Venez nombreux!

Départ de la course à 10 heures.

Inscription et informations : www.enfantsanscancer.fr

Vous continuerez également à recevoir le justificatif fiscal relatif à votre don. **Malgré les nombreux changements en cours, votre générosité reste essentielle et une part importante de nos ressources.** Elle permet de financer nos missions sociales, l'innovation contre le cancer, au bénéfice des patients. Un grand merci !

Plus d'infos sur le prélèvement à la source : www.economie.gouv.fr

Danijela MATIC VIGNJEVIC

-
CHERCHEUSE
À L'INSTITUT CURIE
-

Danijela Vignjevic développe ses recherches à mi-chemin entre biologie et physique. Et c'est là l'originalité de son approche pour comprendre le développement des cancers du côlon. La chercheuse a été à bonne école : à l'issue de son doctorat en biologie moléculaire et cellulaire effectué à Chicago, le Pr Daniel Louvard, spécialiste de cette pathologie à l'Institut Curie, lui propose d'intégrer son équipe. Cette « fantastique opportunité » lui permet de poursuivre ses travaux sur la mobilité cellulaire, en y ajoutant des approches de physique. L'Institut Curie est alors un pionnier de l'interface physique-biologie.

SCRUTER LES CELLULES

Puis, en 2013, grâce à un financement du Conseil européen de la recherche, elle monte sa propre équipe et acquiert un microscope bi-photonique. À la clé, la possibilité de voir très précisément les cellules sous la surface des tissus. En utilisant des biopsies intestinales cultivées ex vivo, elle s'attelle à l'une des questions qui taraudent les spécialistes : les cellules intestinales migrent-elles de façon spontanée ou sous la pression des divisions cellulaires ? Elle met au point des cultures cellulaires in vitro en 3D, plus proches de la réalité physiologique que ne le sont les cultures habituelles de cellules. « Nous espérons pouvoir tester, entre autres, les effets des composants du micro-environnement sur la mobilité des cellules cancéreuses. »

Un nouveau défi pour cette chercheuse qui n'a pas hésité, à la fin de ses études universitaires en Serbie, à frapper à la porte des plus prestigieux laboratoires américains et qui vient de se voir attribuer un nouveau financement européen.

Uniel Chemiraine/Institut Curie



PARCOURS

-
2018

2^E financement européen

2013

Création de sa propre équipe

2012

1^{ER} financement européen

2003

Doctorat à l'université Northwestern (Chicago, États-Unis)



M. Curie

Transmettre l'espoir de vaincre le cancer

Léguer à l'Institut Curie, un des plus grands centres européens de recherche en cancérologie.

Transmettre tout ou une partie de ses biens à l'Institut Curie, premier centre français de recherche en cancérologie, est un formidable message d'espoir pour tous ceux qui luttent contre le cancer.

En soutenant les efforts de l'Institut Curie, fondé par Marie Curie, vous effectuez un geste de générosité envers les générations futures, vous donnez aux chercheurs et médecins les moyens de prendre le cancer de vitesse et associez votre nom à ce combat pour la vie.



LEGS - DONATIONS - ASSURANCES-VIE

www.curie.fr



 Ensemble, prenons le cancer de vitesse.

Pour tout renseignement contacter Catherine Ricatte
Institut Curie : 26, rue d'Ulm - 75248 Paris Cedex 05
01 56 24 55 34 - catherine.ricatte@curie.fr