

# LE JOURNAL DE L'INSTITUT CURIE

# 123

SEPTEMBRE 2020

1,50 € - ISSN 1145-9131

COMPRENDRE POUR AGIR CONTRE LE CANCER



## ACTUALITÉS

Covid-19 : l'Institut  
Curie sur le front

## ENTRE NOUS

12 000 rubans pour  
Octobre rose 2020

# Immunothérapie : sur la voie du progrès

**L'INSTITUT CURIE, PREMIER 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) **3 400 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.



Pedro Lombardi / Institut Curie

**L'impact du Covid-19 sur l'Institut Curie****P. 3****ACTUALITÉS****CANCER DU POUMON**

De nouvelles stratégies prometteuses

**P. 6****ACTUALITÉS****TUMEURS CÉRÉBRALES**

Comprendre les mécanismes de résistance aux traitements

**P. 7****INFO PRATIQUE**

Mieux connaître le cancer du sein

**P. 8****DOSSIER****L'immunothérapie sur la voie du progrès****P. 16****ENTRE NOUS**

12 000 rubans pour Octobre rose 2020

**P. 19****ILS FONT CURIE**

Samar Alsafadi, manager de l'équipe mélanome uvéal

Au-delà de la crise sanitaire, la pandémie de Covid-19 a impacté de plein fouet l'Institut Curie. Dès la mi-mars, nous avons complètement réorganisé nos activités : réaménagement des parcours de soins pour répondre à l'effort national et accueillir des patients Covid+ sans atteinte cancéreuse, généralisation du télétravail, mise en chômage partiel de collaborateurs dont les activités ne pouvaient être maintenues, annulation des grands événements de collecte et de nos activités à l'international, etc. Notre objectif était double : d'une part, protéger nos personnels et, d'autre part, maintenir au maximum l'ensemble de nos missions essentielles. Parallèlement, l'Institut Curie a aussi initié des projets de recherche pour combattre le coronavirus. Néanmoins, la crise sanitaire a eu un impact sur le niveau des dons. Au mois de mai, la baisse des dons et legs était estimée à près de 9 millions d'euros pour l'année 2020. En cette rentrée de septembre où nous aspirons à avancer, il nous faut redoubler d'efforts car, nous le savons, c'est grâce à vos dons que l'Institut Curie fait progresser, chaque jour, la lutte contre le cancer en investissant dans une recherche innovante et expérimentale. J'espère, une fois de plus, pouvoir compter sur votre soutien dans cette période difficile et dans laquelle, malheureusement, le cancer demeure, encore aujourd'hui, la première cause de mortalité en France.

**Pr Thierry Philip,**

président du Directoire de l'Institut Curie



istock

## CANCER DU POUMON

# De nouvelles stratégies prometteuses

**Plusieurs essais cliniques en cours à l'Institut Curie – et interrompus en raison de la pandémie de Covid-19 – sont à nouveau actifs. De nouveaux résultats issus de ces études, présentés au congrès Asco 2020, référence mondiale dans la recherche sur le cancer, pourraient permettre l'accès à de nouvelles stratégies de prise en charge pour les patients atteints de cancer du poumon.**

**A**u cœur de ces nouvelles prises en charge, l'immunothérapie, qui consiste à stimuler les défenses immunitaires contre la tumeur. Beaucoup moins toxique que la chimiothérapie, elle s'administre soit seule, soit en association avec une chimiothérapie. L'étude Check-Mate 9LA propose un protocole inversé : elle combine seulement deux injections de chimiothérapie à une double immuno-

thérapie. « *La double immunothérapie permet d'agir sur plusieurs points qui peuvent bloquer la réponse immunitaire. Le premier médicament accélère l'activation des lymphocytes et le deuxième empêche les mécanismes qui freinent la réponse immunitaire. Les deux sont complémentaires* », souligne le Pr Nicolas Girard, oncologue pneumologue et responsable de l'Institut du thorax Curie-Montsouris. Et les résultats

## Chiffres clés

En France, **46 363** nouveaux cas de cancer de poumon diagnostiqués en 2018.

C'est le **deuxième** cancer le plus fréquent chez l'homme et le troisième chez la femme.

**31 231** cas contre **15 132** chez les femmes.

Avec une survie nette à **5 ans**

d'environ **17 %**, le pronostic d'un cancer du poumon reste mauvais.

**10 ans** après le diagnostic, ce taux chute à **10 %**.

Source : InCa

sont prometteurs : plus de 40 % des patients étaient en vie deux ans après le protocole. Plusieurs essais en cours à l'Institut Curie suivent cette stratégie de double immunothérapie, dans diverses situations pour les cancers du poumon.

Une autre étude majeure, intitulée ADAURA et coordonnée pour la France par le Pr Girard, porte sur le rôle de l'EGFR, un gène situé sur le chromosome 7 et dont la mutation est associée au cancer du poumon. L'administration par voie orale de molécules qui stoppent cette mutation, les inhibiteurs de tyrosine kinase, permet de faire reculer les rechutes. Parmi les 25 % de patients dont la tumeur est encore opérable au moment du diagnostic, environ 10 % sont porteurs de cette mutation. Lorsque ce traitement leur est administré très tôt par voie orale, le risque de rechute est réduit de plus de 80 %. « *La médecine de précision a un véritable rôle à jouer même pour des tumeurs de stade plus précoce. Sachant que le dépistage du cancer du poumon se met en place, avec des diagnostics qui se font également de plus en plus tôt, ces deux stratégies combinées vont améliorer le pronostic des malades* », explique le Pr Girard.

Claudia Legris



## COVID-19

# L'Institut Curie sur le front

Tout en assurant la continuité des soins des malades du cancer, l'Institut Curie s'est mobilisé pour mettre son expertise médicale et scientifique au service de la crise sanitaire. Vingt et un projets de recherche à objectifs vaccinal, thérapeutique, diagnostique ou à visée plus fondamentale portés par le Centre de recherche et l'Ensemble hospitalier ont ainsi vu le jour. Focus sur trois d'entre eux.



DR Institut Curie

## COVID DISEASE MAP

### Un référentiel informatique mondial

**F**ace à la crise sanitaire, mieux connaître le virus SARS-CoV-2, son cycle de vie, les mécanismes par lesquels il interagit avec l'organisme et comment celui-ci se rétablit, est indispensable pour mettre au point traitements et vaccins. Le projet Covid-19 Disease Map, qui réunit 150 chercheurs de 24 pays, dont les chercheurs de l'unité Cancer et génome dirigée par Emmanuel Barillot, a pour objectif de développer un référentiel de connaissances normalisé et exhaustif. Mise à la disposition de la communauté scientifique mondiale, cette ressource servira également de base à l'élaboration de modèles de calculs nécessaires aux tests et à la simulation de la réponse aux médicaments, tout en tenant compte des facteurs de risque et des prédispositions du patient.

## CANCER DU SEIN

### Pas de surmortalité liée au Covid-19 chez les patientes

**D**es travaux menés par l'Institut Curie révèlent, pour la première fois, que le Covid-19 n'est pas plus fréquent chez les patientes atteintes de cancer du sein que dans la population générale. L'infection par le SARS-CoV-2 ne constitue pas non plus un facteur d'aggravation et ne provoque pas de surmortalité. D'autre part, il n'a pas été retrouvé d'association entre la gravité de la maladie et le type de traitement antitumoral en cours (chimiothérapie, radiothérapie ou autre). En cours de soumission mais accessibles en ligne au moment où nous rédigeons ces lignes, ces travaux menés sur près de 200 malades montrent que la surveillance et la prise en charge du Covid-19 chez ces patientes sont primordiales mais ne doivent pas mettre au second plan la prise en charge du cancer.

Pour en savoir + : <https://medrxiv.org/cgi/content/short/2020.05.14.20101576v1>

## CURIE-O-SA

### Une étude pour mieux connaître la réponse immunitaire

**D**ans cette étude inédite, menée grâce au volontariat des personnels hospitaliers et non hospitaliers de l'Institut Curie, médecins et chercheurs souhaitent identifier la nature des anticorps anti-SARS-CoV-2 et observer leur évolution. Outre l'analyse de la persistance des différents anticorps au cours du temps, Curie-O-SA a pour objectif de constituer une collection de sérums à partir de prises de sang et valider une technique sérologique de détection fiable. « Il s'agit avant tout d'un bénéfice collectif afin de mieux comprendre, au moment de la pandémie, la prévalence et l'évolution dans le temps de la réponse immune sérologique dirigée contre le SARS-CoV-2 dans une population active, en capacité d'exercer son activité professionnelle, hospitalière ou non. Et ce, en dehors de tout épisode infectieux aigu par le virus », explique le Dr Olivier Lantz, immunologiste clinique et investigateur coordinateur de l'étude.

### À vos écouteurs !

Dans ce hors-série du podcast Curi(e)osité, les spécialistes de l'Institut Curie expliquent de quelle façon, dans ce contexte de pandémie, ils ont poursuivi et poursuivent coûte que coûte la lutte contre le cancer aux côtés des patients.



<https://podcast.ausha.co/curi-e-osite>



COVID-19

## Plus de 2 millions de chirurgies de cancer annulées



**E**n 12 semaines, 2,3 millions de chirurgies liées à des cancers auraient été annulées ou reportées dans le monde au cours de la pandémie de Covid-19, selon une modélisation d'épidémiologistes de l'Université de Birmingham. Et avec elles, ce sont la prise en charge et les parcours de soins de plusieurs millions de patients atteints de maladies chroniques, dont les cancers,

qui auraient été interrompus pour limiter leur risque d'exposition et répondre plus largement aux besoins hospitaliers inédits. Depuis, la Haute Autorité de santé a publié une fiche destinée aux patients atteints de maladies chroniques afin de les aider à évaluer leur état de santé avec l'équipe de soins et à adapter leur mode de vie. De son côté, l'Institut national du cancer a publié sur son site une foire aux questions autour du Covid-19 pour répondre aux interrogations des patients atteints d'un cancer, en cours de traitement.

Source : *Nature Immunology*.

Pour en savoir + : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr), [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

CANCER COLORECTAL

## Un essai clinique démontre l'efficacité de l'immunothérapie



**P**résentée lors du congrès américain de cancérologie Asco 2020, l'étude internationale KEYNOTE-177 démontre l'intérêt d'un traitement d'immunothérapie, le pembrolizumab (un inhibiteur de PD-1), chez des patients atteints d'un type de cancer colorectal métastatique dit « micro satellite instable » (MSI). Ces travaux, menés par le Pr Thierry André, directeur du service d'oncologie médicale de

l'hôpital Saint-Antoine (AP-HP), révèlent une amélioration significative de la survie, sans progression de la maladie, et une meilleure tolérance au traitement chez les patients qui ont reçu le pembrolizumab par rapport à un traitement standard de chimiothérapie. Cette avancée majeure pourrait faire du pembrolizumab un traitement standard d'immunothérapie pour les patients au profil « MSI » : près de 1250 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en France.

Source : AP-HP

DÉTECTION DES TUMEURS

## Le CHU de Caen à la pointe



**E**n se dotant d'un générateur pour produire les radiotraceurs sur place, le CHU de Caen propose à ses patients, depuis fin avril, de bénéficier de la dernière technologie d'imagerie : la tomographie à émission de positons (TEP) au gallium-68. Couplé à un scanner (TEP-Scan), cet examen permet d'observer en direct le fonctionnement des organes grâce au suivi d'un traceur faiblement radioactif (le gallium-68 lié à une molécule choisie pour se fixer sur ce que l'on veut examiner) préalablement injecté au patient. En oncologie, le TEP-Scan permet de visualiser une tumeur maligne ou des métastases dans l'organisme : elles sont révélées soit par leur métabolisme plus important par rapport aux cellules saines, soit par la fixation anormale de la molécule injectée sur un organe. Cet examen pointu est ainsi utilisé pour le diagnostic, le bilan d'extension, le suivi thérapeutique et la recherche de récurrence. Dans ce cadre, le gallium-68 apporte un gain en termes de précision, mais aussi de rapidité du diagnostic.

Pour en savoir + : [www.chu-caen.fr](http://www.chu-caen.fr)



TUMEURS CÉRÉBRALES

## Comprendre les mécanismes de résistance aux traitements



**L**es gliomes, ces tumeurs cérébrales malignes primitives, les plus fréquentes chez l'adulte, sont difficiles à traiter et récidivent presque systématiquement. Une étude d'ampleur inédite révèle les mécanismes moléculaires en cause

**dans la résistance au traitement de certains gliomes.**

Une équipe internationale de chercheurs associant des scientifiques français de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière et de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris, et des scientifiques américains a analysé plus de 10 000 échantillons de gliomes. Elle s'est penchée en particulier sur un phénomène associé à certaines récurrences : l'existence d'une hypermutation de la tumeur, c'est-à-dire un nombre de mutations excessivement élevé par rapport à la moyenne des tumeurs.

Les chercheurs ont notamment découvert que le traitement par témozolomide, chimiothérapie la plus souvent utilisée dans ce type de cancer, même s'il était efficace dans un premier temps, pouvait induire l'hypermutation et la récurrence tumorale. En cause, l'inactivation de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN. De plus, ces tumeurs restent réfractaires à l'immunothérapie. À l'avenir, cette avancée pourrait être utilisée pour prédire la réponse au traitement et l'adapter en conséquence.

Source : *Nature*.

GPS CANCER

## Une plateforme d'information pour mieux vivre avec le cancer

**A**ujourd'hui, 3 millions de personnes ont vécu ou vivent avec un cancer en France. Aux côtés de leurs 5 millions d'aidants, ils cherchent parfois en vain des conseils sur leur parcours de vie. Pour combler ce manque et pour centraliser les informations de référence, neuf associations de patients et d'aidants se sont réunies pour créer le premier site d'information à destination des patients et des aidants : GPS CANCER (Guide Patients/Proches Santé CANCER). Riche de nombreux témoignages et conseils, le site s'articule autour de 11 grandes étapes de la vie avec un cancer. Il s'est doté d'un comité d'experts chargé de veiller au sérieux, à la qualité et à la rigueur de ses contenus.

Pour en savoir + : <https://gpscancer.fr>

IMMUNOTHÉRAPIE

## Un lymphocyte T capable de combattre toutes les cellules tumorales



**U**ne équipe de chercheurs britanniques a découvert un nouveau type de cellule immunitaire prometteur pour mettre au point une immunothérapie anticancer. Il s'agit d'un lymphocyte T – un type de globule

blanc – identique chez tous les individus et capable de s'attaquer à tous les types de cellules cancéreuses. En effet, contrairement aux lymphocytes T déjà connus, qui sont spécifiques d'un individu et de sa tumeur, celui-ci possède un récepteur qui scanne et reconnaît n'importe quelle cellule tumorale, via l'interaction avec une protéine à sa surface, appelée MR1. Cette protéine, présente à la surface de toutes les cellules, semble indiquer au lymphocyte T un changement de métabolisme, caractéristique des cellules malignes. Avec pour effet l'activation du lymphocyte qui conduit à la destruction de la cellule cancéreuse. En injectant ces lymphocytes T à des souris atteintes de leucémie, les scientifiques sont parvenus à faire régresser la maladie. Ainsi, ces nouveaux lymphocytes pourraient potentiellement être utilisés pour une immunothérapie universelle. Auparavant, il s'agit encore de comprendre par quel mécanisme précisément ils ciblent les cellules tumorales.

Source : *Nature Immunology*.



# Mieux connaître le cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent en France. Avec 12 000 décès en 2018, c'est la première cause de décès par cancer chez les femmes. Quelles formes prend-il ? Quels sont les traitements et comment le prévenir ?

## Les différents cancers

### > Les adénocarcinomes

Ils représentent 95 % des cancers du sein.

• **Formes :**

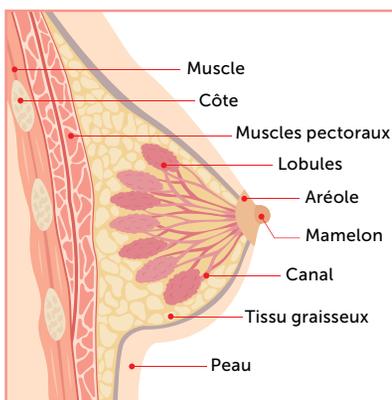
- le carcinome localisé au niveau du lobule ou du canal, appelé carcinome « *in situ* » ;
- le carcinome dit infiltrant, qui se propage vers d'autres tissus, avec un risque de développer des métastases.

Les progrès récents permettent de distinguer plusieurs types de tumeurs qui se caractérisent par des différences moléculaires. En déterminant le type de tumeur, il est possible aujourd'hui de proposer des traitements plus adaptés.

- **Diagnostic :** après mammographie et échographie, il est posé à l'examen de la biopsie.

Le cas échéant, des examens complémentaires d'imagerie et de biologie sont réalisés pour un bilan d'extension et un bilan médical général.

- **Traitement :** il est adapté à chaque type de tumeur et au risque de récurrence. À la chirurgie peuvent être associées une radiothérapie, une hormonothérapie, une chimiothérapie, des thérapies ciblées. Une inclusion dans un essai clinique peut être proposée.



### > D'autres cancers, plus rares

- **Lymphome, sarcome :** ils représentent moins de 5 % des cancers du sein. Ils sont pris en charge différemment.

- **Cancers du sein masculins :** ils représentent 1 % des cas.

**80 %  
DES CANCERS  
DU SEIN SURVIENNENT  
APRÈS 50 ANS**

d'où l'importance de participer au dépistage organisé.

Pour en savoir + : <https://cancersdusein.e-cancer.fr>

## PRÉVENTION ET DÉPISTAGE



Évitez l'alcool, le surpoids et l'obésité.



Pratiquez une activité physique régulière (30 minutes par jour).



Faites pratiquer une palpation des seins par un médecin ou une sage-femme tous les ans à partir de 25 ans.



Participez au programme national gratuit de dépistage du cancer du sein entre 50 et 74 ans.



Faites-vous suivre spécifiquement en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein.



Consultez au plus vite si vous remarquez un changement au niveau des seins (grosseur dans le sein ou au niveau des aisselles) ou une anomalie de la peau ou du mamelon.



IMMUNOTHÉRAPIE

---

# Sur la voie du progrès

---

Depuis une dizaine d'années, l'immunothérapie a révolutionné la prise en charge de certains cancers comme le mélanome ou le cancer du poumon. Mais les essais et les succès se multiplient aussi pour d'autres tumeurs, même s'ils sont moins médiatisés. C'est notamment le cas dans le domaine du cancer du sein et des cancers pédiatriques.

-  
Par Émilie Gillet







Pedro Lombardi

La stratégie de combinaison chimiothérapie + immunothérapie est intéressante pour les cancers du sein dit triple négatifs.

**A**vant 2010, l'immunothérapie était un domaine de recherche encore confidentiel dans la lutte contre le cancer. Cette stratégie, qui consiste à aider le système immunitaire pour qu'il soit plus efficace contre les cellules cancéreuses, a connu ses premiers résultats encourageants en 2011 contre les mélanomes et deux ans plus tard contre les cancers du poumon métastatiques. Un véritable tournant dans la discipline ! D'ailleurs, en 2013, la très sérieuse revue *Science* a classé l'immunothérapie comme découverte scientifique la plus importante de l'année. Et, en 2018, celle-

ci a valu un prix Nobel à l'Américain James Allison et au Japonais Tasuku Honjo, pour leurs découvertes fondamentales qui ont permis l'émergence de cette nouvelle stratégie thérapeutique.

### UNE EFFICACITÉ À GÉOMÉTRIE VARIABLE

L'immunothérapie est efficace chez 25 à 40 % des malades atteints d'un cancer. Mais, en réalité, « cela dépend beaucoup du type de tumeur : elle est efficace chez moins de 10 % des cancers de la prostate ou de la thyroïde, chez 40 à 50 % des mélanomes et jusqu'à 80 % des patients atteints de maladie de Hodgkin, précise le Pr Éric Tartour,



chef du service d'immunologie biologique à l'Hôpital européen Georges-Pompidou (AP-HP, Paris). *Par ailleurs, parmi les différents critères de réponse clinique, la survie globale semble plus adaptée à l'évaluation de l'efficacité de l'immunothérapie que la diminution du volume tumoral, utilisé dans les autres traitements anticancer.* » Plus que l'organe touché, ce sont des caractéristiques biologiques et génétiques qui vont déterminer si une tumeur va répondre ou non à l'immunothérapie : *« Les tumeurs peu infiltrées par les cellules immunitaires répondent moins bien, comme celles qui présentent peu de mutations ou d'instabilité génétiques. »* Pour améliorer l'efficacité de l'immunothérapie, l'heure est désormais aux recherches permettant une meilleure compréhension des mécanismes de résistance pour guider les combinaisons thérapeutiques. *« Il y a beaucoup de candidats médicaments dans les tuyaux des industries pharmaceutiques, ce qui est plutôt prometteur et nous conduit vers des immunothérapies de plus en plus personnalisées »,* analyse le Pr Tartour.

### SUCCÈS CONTRE LES CANCERS DU SEIN TRIPLE NÉGATIFS

*« Dans le domaine du cancer du sein, l'immunothérapie n'est pas en retard »,* affirme le Dr Marie-Paule Sablin, oncologue médical à l'Institut Curie. Mais les résultats des premiers essais cliniques étaient un peu décevants comparés à ceux observés dans les autres types tumoraux, avec des taux de réponse plus faibles. Pour les chercheurs, il a donc

L'IMMUNOTHÉRAPIE EST  
EFFICACE CHEZ

**25 à 40 %**

DES MALADES ATTEINTS  
D'UN CANCER.

fallu réfléchir à améliorer la stratégie et mieux cibler les patientes pouvant bénéficier d'un tel traitement. *« Nous avons compris que l'immunothérapie de type anti-checkpoints [qui empêche les cellules cancéreuses d'inhiber le système immunitaire, voir infographie p. 12] n'est pas assez efficace seule. Donc, très vite, nous nous sommes intéressés aux combinaisons chimiothérapie + immunothérapie. »*

Depuis 2018, plusieurs essais internationaux auxquels l'Institut Curie a participé ont ainsi donné des résultats très encourageants. Cette stratégie de combinaison est particulièrement intéressante pour les cancers du sein dit triple négatifs, c'est-à-dire ne présentant ni récepteurs hormonaux ni récepteurs HER2. De fait, ces cancers triple négatifs ne peuvent être traités ni par hormonothérapie ni par une thérapie ciblée anti-HER2. Ils représentent environ 15 % de l'ensemble des tumeurs du sein, surviennent souvent chez des femmes plus jeunes et sont associés à un pronostic moins favorable. *« Grâce aux résultats positifs des essais de combinaison [chimiothérapie + immunothérapie anti-checkpoints] dans les cancers du sein triple négatifs, nous avons pu changer*



### RECHERCHE

#### Les cellules CAR-T, une stratégie « haute couture »

Parmi les innovations thérapeutiques dans le domaine de l'immunothérapie, les cellules CAR-T suscitent beaucoup d'espoir. Elles étaient d'ailleurs les grandes stars de l'Asco 2019, le congrès mondial annuel de cancérologie. Cette approche se situe à la lisière de la thérapie cellulaire et de la thérapie génique. Concrètement, il s'agit de prélever un type particulier de cellules immunitaires chez un malade, précisément les lymphocytes T, puis de les modifier génétiquement au laboratoire pour qu'ils soient capables de reconnaître et détruire spécifiquement les cellules cancéreuses, et enfin de les réadministrer au patient lui-même. Actuellement, cette stratégie est utilisée pour combattre certains cancers du sang, comme des leucémies de l'enfant et du jeune adulte ou des lymphomes de l'adulte, avec parfois des résultats très spectaculaires. Il n'en reste pas moins que c'est une thérapie quasiment haute couture, puisque fabriquée à façon pour chaque patient. Deux traitements de ce type sont déjà disponibles aux États-Unis et en Europe. Mais leur coût, avoisinant les 350 000 euros par injection, et les potentiels effets secondaires graves, a incité la Haute Autorité de santé à surveiller de très près leur intérêt thérapeutique. Cela n'empêche pas les chercheurs de travailler dès maintenant à leur développement pour d'autres types de cancers, notamment les tumeurs dites solides (par opposition aux cancers du sang).



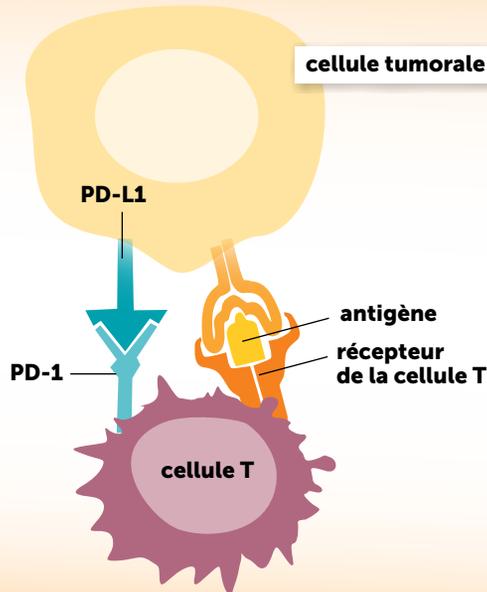
GRÂCE  
À VOUS

### Le premier Centre d'immunothérapie des cancers en France

L'Institut Curie a inauguré en 2018 le premier Centre d'immunothérapie des cancers en France. Financé en grande partie grâce aux donateurs de l'Institut Curie, il réunit tous les acteurs clés de l'immunothérapie afin de favoriser les interactions, le transfert de connaissances, et accélérer la transformation des découvertes fondamentales en applications cliniques.

# L'immunothérapie de type anti-checkpoints

Comment les inhibiteurs de checkpoints rétablissent l'immunité antitumorale ?



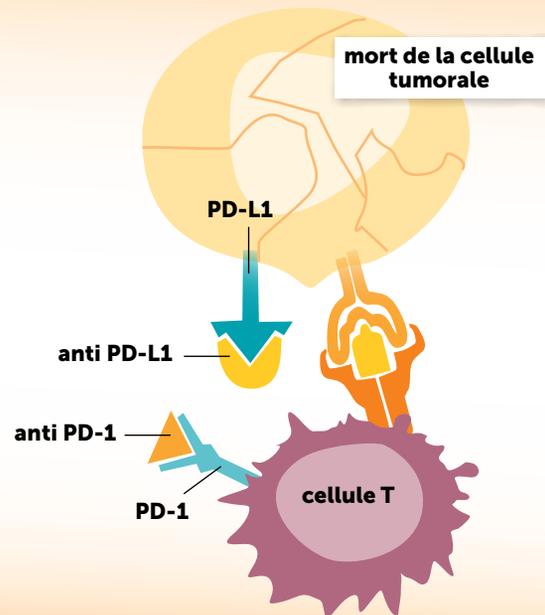
## Les checkpoints immunitaires

**Liaison des checkpoints = inhibition de l'action antitumorale**

Il existe plusieurs récepteurs à la surface des cellules cancéreuses et des cellules immunitaires qui, lorsqu'ils interagissent, ont une action de « point de contrôle », c'est-à-dire que cela inhibe l'action antitumorale du système immunitaire. Tout se passe comme si les cellules cancéreuses devenaient invisibles au système immunitaire.

**Concrètement, il s'agit des :**

- récepteurs PD-1 présents à la surface des cellules immunitaires de type lymphocyte T et qui interagissent avec les récepteurs PD-L1 présents à la surface des cellules cancéreuses et à la surface d'autres cellules immunitaires de type cellule présentatrice d'antigènes ;
- récepteurs CTLA-4 présents à la surface des lymphocytes T et qui interagissent avec les cellules présentatrices d'antigènes.



## Les médicaments anti-checkpoints

**Blocage des checkpoints = rétablissement de l'action antitumorale**

Les médicaments de type anti-checkpoints sont des anticorps fabriqués en laboratoire qui ciblent précisément certains récepteurs présents à la surface des cellules immunitaires ou des cellules cancéreuses. Ils bloquent l'interaction entre la cellule tumorale et la cellule immunitaire et rétablissent ainsi l'action antitumorale du système immunitaire.

**Concrètement, il s'agit essentiellement des :**

- anti-PD-1 type nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab ;
- anti-PD-L1 type atezolizumab, avelumab, durvalumab ;
- anti-CTLA-4 type ipilimumab.

L'immunothérapie anti-checkpoints permet une amélioration très importante de la maladie sur environ 20 à 45 % des patients souffrant de mélanomes avancés, de certains cancers du poumon, de cancers du rein, de cancers colorectaux et de cancers des voies urinaires principalement.



Stock

➤ nos pratiques pour certaines de nos patientes, précise le Dr Sablin. L'année dernière, nous avons également obtenu des résultats encourageants de ces associations dans des formes précoces de ces mêmes cancers triple négatifs. »

### S'ADAPTER AUX PARTICULARITÉS DES CANCERS PÉDIATRIQUES

D'autres formes d'immunothérapie ont d'abord connu un succès chez les plus jeunes : « Les premiers résultats spectaculaires des cellules CAR-T [lire l'encadré p. 11] ont été observés chez des enfants atteints de formes graves, récidivantes ou réfractaires, de leucémie aiguë lymphoblastique, précise le Pr François Doz, pédiatre à l'Institut Curie et directeur adjoint du centre Soins, innovation, recherche, en oncologie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune (Siredo). Les essais d'immunothérapie anti-checkpoints ont été commencés chez l'enfant un peu plus tardivement que chez l'adulte, comme cela est souvent le cas pour la plupart des agents anticancéreux, du fait de la rareté de ces pathologies et de la complexité de la réalisation de ces essais. » Toutefois, aujourd'hui,

les industriels du médicament sont à la fois de plus en plus incités et contraints à faire des études de développement précoce des médicaments anticancéreux chez l'enfant, tant en Europe qu'en Amérique du Nord.

Dans le cas de certaines maladies semblables chez l'enfant et chez l'adulte, comme les formes réfractaires ou récidivantes de maladie de Hodgkin mais également d'autres types de lymphomes, les résultats des anti-checkpoints ont été analogues chez l'enfant à ceux observés chez l'adulte, remarquables en termes de réponse tumorale et de contrôle de la maladie. Mais la plupart des autres cancers de l'enfant ont moins réagi à ces médicaments que les formes sensibles de cancers de l'adulte. « Très probablement parce que les cancers pédiatriques sont différents de ceux de l'adulte, et qu'ils ne mettent pas en jeu les mêmes mécanismes de stimulation et de blocage de la réponse immunitaire contre le cancer », résume le Pr Doz. C'est pourquoi les chercheurs travaillent sur d'autres stratégies, notamment celles visant les cellules immunitaires de type macrophages et non les lymphocytes T, ou des combinaisons de plusieurs immunothérapies. ➤

Les premiers résultats des cellules CAR-T ont été observés chez des enfants atteints de formes graves de leucémie.



GRÂCE  
À VOUS

### Tumeurs rhabdoïdes : de nouvelles pistes de traitements

Bousculant les idées reçues, l'équipe « Recherche translationnelle en oncologie pédiatrique - Tumeurs rhabdoïdes » du Dr Franck Bourdeaut a observé que ces tumeurs sont capables de stimuler le système immunitaire, mais en même temps de le bloquer. Les travaux ouvrent des perspectives, et notamment des pistes de traitement, fondées sur la stimulation de la réponse immunitaire par des approches innovantes afin de diminuer la toxicité de la chimiothérapie et de la radiothérapie actuellement utilisées pour traiter ces enfants.



PAROLE  
D'EXPERT

**DR<sup>R</sup> EMANUELA ROMANO,  
DIRECTRICE MÉDICALE DU CENTRE  
D'IMMUNOTHÉRAPIE DES CANCERS  
DE L'INSTITUT CURIE**



**Comment un patient peut-il aujourd'hui bénéficier d'une immunothérapie ?**

*Il y a deux principales voies d'accès : soit le*

*médicament dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour des indications précises, et le patient rentre dans le cadre de l'une de ces situations médicales. Alors le traitement est pris en charge par la Sécurité sociale. Soit le patient participe à un essai clinique, et là aussi, il doit répondre à certains critères comme le type et le stade d'évolution de la maladie et l'absence de contre-indications majeures. Dans les deux cas, – comme pour tout médicament – il faut respecter des critères cliniques pour pouvoir bénéficier d'une immunothérapie.*

**Existe-t-il par ailleurs des dispositions particulières d'utilisation ?**

*En effet, lorsqu'un médicament a démontré son efficacité mais n'a pas*

*encore obtenu d'AMM, l'ANSM peut donner une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) entre-temps. C'est le cas par exemple en ce moment pour une immunothérapie de type anti-checkpoints combinée à une chimiothérapie pour un sous-type de cancer du sein triple négatif en stade avancé.*

**Qu'en est-il de l'usage compassionnel ?**

*Cette démarche permet de traiter des malades qui n'ont aucun autre recours et qui n'ont pas non plus le temps d'attendre la fin des essais cliniques et du processus d'autorisation. Cette prescription ne relève d'aucune expérience, d'aucun essai clinique, mais vise à traiter une personne qui a besoin d'une nouvelle solution thérapeutique pour mieux maîtriser la maladie. C'est une disposition très particulière et d'utilisation rare qui s'apprécie au cas par cas. Dans ce cas, grâce à des fonds institutionnels entre autres, une immunothérapie peut en effet être proposée à titre d'usage compassionnel.*



RECHERCHE

**Un nouvel anti-checkpoints prometteur**

Il existe actuellement trois grandes familles d'anticorps de type anti-checkpoints, c'est-à-dire qui lèvent les mécanismes de blocage de l'immunité anticancer : les médicaments dits anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4. Mais d'autres voies d'approches sont à l'essai. Parmi elles, les anticorps anti-LAG-3, développés sous le nom de relatlimab. Le récepteur LAG-3 est exprimé à la surface de certaines cellules immunitaires de type lymphocytes T. Il facilite la liaison entre cellules cancéreuses et lymphocytes T, ce qui inhibe l'action anticancer de ces derniers. De fait, en bloquant le récepteur LAG-3, le relatlimab est théoriquement censé améliorer l'action du système immunitaire contre la tumeur. Depuis 2018, il fait l'objet d'une trentaine d'essais cliniques de phase II ou III dans le monde, seul ou bien en association avec d'autres médicaments anti-checkpoints. Il est ainsi testé pour améliorer notamment le traitement du mélanome, de cancers du rein, du poumon, de l'estomac, du côlon, du foie et de la sphère ORL mais aussi de glioblastomes et de cancers du sang. Comme tous les autres anti-checkpoints, le relatlimab est administré par voie intraveineuse.

cancer du poumon chez les personnes les plus à risques.

**DES ESSAIS TRÈS NOMBREUX**

L'immunothérapie est une discipline en pleine expansion : près de 3 500 essais cliniques sont en cours dans le monde. Certes, le bénéfice ne concerne pas encore tous les patients, mais lorsqu'il existe, il est durable. De quoi inciter les chercheurs à ne pas se décourager et à mettre au point des stratégies associant plusieurs thérapies et à identifier des indices biologiques permettant de mieux déterminer quels sont les patients pouvant le mieux bénéficier de tel ou tel traitement. Comme pour les autres thérapies anticancer, l'avenir est sans aucun doute à une plus grande personnalisation des traitements d'immunothérapie.

**L'IMMUNITÉ, UN OUTIL COMPLET DANS LA LUTTE ANTICANCER**

« Aujourd'hui, il n'est plus question de mettre en doute l'importance cruciale de l'immunité dans la lutte anticancer », déclare le Dr Jérôme Galon, du Centre de recherche des Cordeliers (Paris). De nombreuses immunothérapies sont déjà utilisées pour soigner certains cancers, ou en cours d'essai pour évaluer leur intérêt pour d'autres types de tumeurs. Mais il est aussi indispensable de mieux comprendre le fonctionnement de ces nouvelles thérapies et tous les mécanismes de l'immunité anticancer. Pour Jérôme Galon, « il faut s'intéresser au système immunitaire d'un malade dès les pre-

mières étapes de sa prise en charge ». Avec ses collègues du laboratoire d'immunologie et cancérologie intégrative, ils ont ainsi mis au point en 2018 le test Immunoscope qui permet de prédire « l'évolution d'un cancer du côlon et sa réponse à la chimiothérapie en fonction de la présence de lymphocytes T dans la tumeur ». Et l'année dernière, ils ont par ailleurs montré que, lors d'un cancer du poumon, la réponse immunitaire s'active dès l'apparition de lésions précancéreuses, mais aussi les mécanismes chargés de la bloquer et donc de favoriser la progression du cancer. Dès lors, on pourrait envisager d'utiliser l'immunothérapie à des stades très précoces afin de lutter contre le développement de



## VOTRE FONDATION

L'Institut Curie étant une fondation reconnue d'utilité publique, aucun droit n'est prélevé au moment de la transmission de l'assurance-vie. Ainsi, l'assurance-vie contribue entièrement au financement de la recherche contre le cancer.

# Mon assurance-vie pour soutenir les chercheurs de l'Institut Curie

BRIGITTE L. (MORBIHAN)



iStock

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

« À la naissance de mon fils, j'avais contracté un contrat d'assurance-vie par souci de sécurité. Mon fils a 54 ans et n'a pas besoin de cet argent, ayant une très belle situation. J'ai décidé, en fin de compte, d'inscrire l'Institut Curie comme bénéficiaire. Mon choix était évident. J'ai été soignée à l'Institut Curie et aujourd'hui je vais très bien. C'est ma façon de remercier les chercheurs et les médecins. Grâce à eux, j'ai pu voir grandir mes petits-enfants, voyager, partager de beaux

moments avec mon mari, mes amis et ma famille. Je suis très heureuse de savoir que mon assurance-vie pourra être investie dans de nouveaux programmes de recherche innovants et servir aux avancées contre le cancer. »

### Le saviez-vous?

Depuis 2005, les assureurs sont dans l'obligation de rechercher les bénéficiaires des assurances-vie.

## VOTRE CONTACT

**Catherine Ricatte, responsable des relations testateurs, se tient à votre disposition pour toute question sur les donations, legs et assurances-vie consentis à l'Institut Curie, par téléphone ou sur rendez-vous.**

Tél. : 01 56 24 55 34  
catherine.ricatte@curie.fr



SOLIDARITÉ

## L'association Androu aux côtés de l'Institut Curie

**E**n décembre dernier, l'association Androu a remis un chèque de 167 950 euros à Olivier Ayrault, chef d'une équipe de recherche sur le médulloblastome à l'Institut Curie.

Androu a été diagnostiqué d'un médulloblastome, une tumeur pédiatrique du cerveau, en 2015 alors qu'il avait 5 ans. Après deux neurochirurgies, une radiothérapie et trois chimiothérapies qui n'ont pas empêché la maladie de progresser, la famille d'Androu avait placé ses derniers espoirs dans un traitement expérimental aux États-Unis. Afin de réunir la somme pour financer le voyage et le protocole, famille, amis, élus et bien d'autres se sont mobilisés à travers l'organisation d'événements sportifs, artistiques... Malheureusement, Androu a été emporté par la maladie en octobre 2019, et ses parents ont souhaité verser l'argent collecté à l'équipe de recherche Signalisation, développement et tumeurs cérébrales, dirigée par Olivier Ayrault à l'Institut Curie. Ils souhaitent ainsi poursuivre la lutte contre ce cancer et apporter de l'espoir aux familles des enfants touchés. Ils expriment leur reconnaissance à toutes les personnes qui ont participé à cet élan de solidarité.

## 12 000 rubans pour Octobre rose 2020

Chaque année, 59 000 femmes apprennent qu'elles sont atteintes d'un cancer du sein. Malgré les nombreux progrès des dernières décennies, 12 000 d'entre elles décèdent encore chaque année. C'est pourquoi l'Institut Curie invite chacun et chacune à confectionner des petits rubans roses, symbole international de la lutte contre les cancers du sein, pour soutenir toutes les femmes qui combattent le cancer. Les créations seront offertes aux patientes pendant Octobre rose.

**Pour en savoir + :**

<https://curie.fr/actualite/octobre-rose/octobre-rose-2020-linstitut-curie>

CANCERS DE L'ENFANT

## Faire avancer la recherche avec l'association Hubert Gouin



Xavier Ripollès

**L'**association Hubert Gouin - Enfance & cancer, créée par Anne et Olivier Gouin en novembre 2004 à la suite du décès de leur fils Hubert, soutient activement l'Institut Curie et la recherche sur les cancers de l'enfant. En pratique, elle contribue au financement de plusieurs programmes de recherche. Cette année, elle soutient plus particulièrement deux programmes en oncologie pédiatrique menés par Gudrun Schleiermacher et Isabelle Janoueix-Lerosey. 60 000 euros ont été versés pour participer au financement d'un essai thérapeutique inédit, ouvert dans cinq pays européens, visant à évaluer l'efficacité de traitements innovants en immunothérapie. Le second projet, supporté pour un montant de 40 000 euros, est consacré au neuroblastome, un cancer de l'enfant qui présente une grande hétérogénéité. Les travaux de l'Institut Curie montrent que les cellules de neuroblastome peuvent exister sous deux états différents, associés à des modifications spécifiques de la chromatine et à une sensibilité différente à la chimiothérapie. Ce projet a pour but de comprendre les mécanismes permettant le passage d'un état à l'autre et de caractériser les cellules tumorales présentant ces deux états au sein d'échantillons de patients.

**Pour en savoir + :** [www.enfance-et-cancer.org](http://www.enfance-et-cancer.org)



COUP DE CŒUR

## Julien pédale contre le cancer

**J**eune cuisinier d'à peine 22 ans, Julien Chaput a terminé début 2020 son tour de France à vélo afin de récolter des fonds au profit de la recherche contre le cancer à l'Institut Curie.

Pendant près d'un an, le jeune homme est parti à la rencontre de producteurs locaux et de grands chefs aux quatre coins de France. Tous l'ont accueilli et intégré à leur brigade pendant plusieurs jours. L'objectif : établir un menu en commun et, sur chaque couvert servi, reverser 1 euro à la cagnotte lancée en faveur de l'Institut Curie. Des personnes rencontrées sur la route ont aussi participé à la collecte. Au final, Julien a parcouru 10 000 km et récolté près de 4 000 euros. Pour découvrir



Julien Chaput

son aventure, rendez-vous sur la page Facebook de son projet « En chemin avec Julien ». Bravo et merci à lui !

**Pour en savoir + :** <https://macollecte.curie.fr/projects/en-chemin-avec-julien>



# 533 000 euros

**ONT ÉTÉ COLLECTÉS CETTE ANNÉE**

grâce à l'opération une Jonquille contre le cancer. Malgré le contexte sanitaire lié au Covid-19, vous vous êtes mobilisés! Merci à toutes et tous d'avoir ainsi contribué à financer la lutte contre le cancer. Nous avons besoin, plus que jamais, de la générosité du public pour poursuivre notre combat.

ÉVÈNEMENT

## Brigitte Macron en visite à l'Institut Curie

**L**e 11 juin dernier, Brigitte Macron, présidente de la Fondation Hôpitaux de Paris-Hôpitaux de France, s'est rendue à l'Institut Curie. Reçue par le Pr Thierry Philip, président du Directoire, le Pr Alain Puisieux, directeur du Centre de recherche et le Pr Pierre Fumoleau, directeur de l'Ensemble hospitalier, Brigitte Macron a notamment assisté à une présentation des projets innovants menés par l'Institut, comme le projet « e-santé », sur la gestion des data médicales, ou encore le projet « patient partenaire » qui vise à impliquer davantage les patients dans les orientations médicales. La première dame a terminé sa visite par une rencontre avec des soignants et des patients de l'unité Adolescents et jeunes adultes. À l'issue de la rencontre, elle a tenu



Thibaut Voisin / Institut Curie

à remercier l'ensemble des collaborateurs de l'Institut pour leur investissement sans faille lors de la crise sanitaire et en particulier les soignants qui ont lutté contre le Covid-19 et assuré la continuité de la prise en charge des patients atteints de cancer.

## Participez à la Course des Lumières !



Vincent Krieger

Le 21 novembre 2020, venez nombreux ! Au programme, une marche de 4 km ou une course de 10 km, de nuit et dans une ambiance conviviale, entre amis ou en famille. Chacun pourra être « porteur de lumière » en arborant un symbole d'espoir lumineux et contribuer ainsi à accélérer la recherche contre le cancer menée à l'Institut Curie. En 2019, 7 500 marcheurs et coureurs avaient collecté près de 220 000 euros pour financer la recherche médicale et l'innovation.



# Tous mobilisés dans la lutte contre le Covid-19 !

De l'émission TV de Cyril Lignac au centre François-Baclesse de Caen, en passant par les boulangeries Paul ou les chercheurs de l'Institut, les soutiens n'ont cessé d'affluer pour saluer et épauler la mobilisation quotidienne des soignants ! Retour sur les initiatives solidaires et touchantes qui ont rythmé ces derniers mois de lutte contre le Covid-19.

 **institut\_curie**  
17 avril



**#Mobilisation** ❤️ MERCI INFINI à **@cyril\_lignac** qui a accueilli notre super personnel soignant 🙌 dans l'émission **#TousEnCuisine** 🍳 hier soir sur **@m6officiel**. Un partage touchant qui permet de saluer leur incroyable dévouement aux côtés de nos patients dans la lutte contre le **#COVID19** et **#ContreLeCancer** ! 🙌  
L'occasion aussi pour eux de vous adresser un petit message : « Nous gardons le sourire derrière nos masques, alors prenez soin de vous et **#RestezChezVous** ! ». 🍪 Découvrez vite le replay de l'émission dans notre story à La Une 📺 «Mobilisation»

👍 🗨️ 🔄

 **Institut Curie**  
mai 2020



[Mobilisation] Chercheur au sein de notre Centre de recherche, **Giacomo Groppero** s'est servi d'imprimantes 3D pour produire plusieurs pièces servant à la ventilation de patients positifs au Covid-19 de l'**Hôpital Paris Saint-Joseph** !  
Extrêmement fiers de ce formidable élan de solidarité en collaboration avec l'**Institut Pierre-Gilles de Gennes** et l'**ESPCI Paris - PSL** !

👍 🗨️ 🔄

 **Institut Curie**  
17 avril



[Mobilisation] ❤️ Grâce à la générosité des boulangeries Paul France 🍞, le personnel soignant de notre hôpital de Saint-Cloud profite chaque matin d'un généreux petit-déjeuner ! 🙌 Une initiative réconfortante qui apporte force et courage à nos soignants mobilisés quotidiennement contre l'épidémie de Covid-19. Mille mercis pour ce soutien si précieux. 🙏

👍 🗨️ 🔄

 **institut\_curie**  
8 avril



Cela nous tenait à ❤️ d'adresser un merci TRÈS spécial au **@BaclesseCaen** et particulièrement à **Françoise**, infirmière 🩺 au bloc opératoire, qui a rejoint nos équipes pour les aider à faire face à la crise du **#COVID19** 🙌  
Partout où l'effort se fait sentir, la solidarité émerge 🙌

👍 🗨️ 🔄

 **institut\_curie**  
12 mai



En cette **#JournéeInternationale DesInfirmières**, nous tenions à remercier les formidables **#infirmières** et **#infirmiers** mobilisés au quotidien auprès de nos patients dans la lutte contre le **#COVID19** et **#ContreLeCancer** 🙌 Ils sont un maillon essentiel dans la chaîne de soins. ❤️

👍 🗨️ 🔄

# Samar ALSAFADI

MANAGER DE L'ÉQUIPE  
MÉLANOME UVÉAL

Depuis 2016, Samar Alsafadi est à la tête du Groupe de recherche translationnelle mélanome uvéal, une équipe soutenue par le Siric<sup>1</sup>. Un poste sur mesure pour cette chercheuse qui place au cœur de son activité la collaboration interdisciplinaire. Ses principales missions consistent à structurer la recherche translationnelle sur le mélanome uvéal et à identifier des pistes thérapeutiques potentielles. Avec un objectif ultime : réaliser des essais précliniques qui permettront par la suite de proposer des essais cliniques précoces aux patients.

## UN CONTINUUM RECHERCHE-SOINS

« Nous travaillons beaucoup avec les équipes de recherche fondamentale, c'est crucial » souligne Samar Alsafadi.

« Pour l'instant, on connaît peu le mélanome uvéal : pour trouver de nouveaux traitements, il faut donc commencer par mieux comprendre la maladie. Nous travaillons côte à côte avec les cliniciens et les biologistes aux niveaux national et international. »

Avec 500 à 600 nouveaux cas par an en France, le mélanome uvéal est une tumeur oculaire rare pour laquelle l'Institut Curie est référent national. Beaucoup de progrès restent à faire quant à la connaissance de cette pathologie et aux traitements disponibles. C'est ce à quoi s'attache Samar Alsafadi, avec l'appui de nombreux partenaires, internes et externes.

« Disposer de toutes les expertises en interne permet une grande réactivité. Finalement, ce groupe est très représentatif du fameux continuum recherche-soins, qui est l'âme de l'Institut Curie », conclut la chercheuse.

1. Site de recherche intégrée sur le cancer.

Pedro Lombardi / Institut Curie

## PARCOURS

2003

Docteure en pharmacie, Université de Damas

2010

PhD. en pharmacologie et biologie moléculaire et cellulaire, Université de Paris-Sud

2010-2014

Chercheuse postdoctorante sur les biomarqueurs de cancer du sein à l'Institut Gustave-Roussy

2014-2016

Chercheuse postdoctorante sur la génétique de mélanome uvéal à l'Institut Curie

2016

Manager du Groupe de recherche translationnelle mélanome uvéal

