

Cancers du sein

La désescalade thérapeutique : une priorité dans la prise en charge à l'Institut Curie pour limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie des femmes

Avec 87% de femmes qui guérissent du cancer du sein, l'objectif est désormais de proposer une désescalade thérapeutique quand cela est possible, tout en garantissant une même efficacité, pour améliorer la qualité de vie pendant et après la maladie: moins de séquelles physiques et psychiques des traitements, meilleure vie sociale, familiale et intime, retour au travail facilité....

- Selon une étude réalisée par Viavoice pour l'Institut Curie, **83% des Français estiment que proposer la désescalade thérapeutique est important pour la qualité de vie des patientes.**
- **1er centre européen de prise en charge des cancers du sein**, l'Institut Curie propose dans certaines formes de cancer du sein, une désescalade thérapeutique favorisant des **traitements moins nocifs tout en garantissant la même efficacité** : **décisions de chimiothérapies ajustées au mieux à la biologie de la tumeur et au contexte clinique, radiothérapies plus courtes ou moins dosées, chirurgies conservatrices...** Des stratégies thérapeutiques moins lourdes permettant de **réduire les séquelles physiques ou psycho-sociales.**
- L'Institut Curie développe la **pathologie numérique associée à l'intelligence artificielle au service de diagnostics toujours plus précis et donc de choix thérapeutiques les plus pertinents possibles.**
- **Une imagerie innovante couplée à des algorithmes**, capable de **détecter les métastases précocement** quand on a encore les moyens de les traiter, va faire l'objet d'un essai clinique.

«*La désescalade s'adresse aux femmes chez qui la tumeur est localisée, ne présentant pas de métastases, ou chez qui le risque de récurrence est estimé faible. Cela représente 10 à 15% des personnes ayant une tumeur localisée*», précise le **Dr Paul Cottu, oncologue, chef adjoint du département d'oncologie médicale de l'Institut Curie.**

Le cancer du sein est désormais, dans la majorité des cas, une maladie de bon pronostic. En France, on estime la survie globale à plus de 87 % à 5 ans et à plus de 76 % à 10 ans ([source Inca](#)). Ces bons résultats sont à la fois imputables aux progrès des traitements (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie, hormonothérapie...) et au dépistage organisé qui permet une prise en charge précoce.

Témoignage : Michèle, 67 ans

« Comme beaucoup de femmes, c'est lors d'un simple examen de contrôle que l'on m'a suspecté un cancer du sein. Quelques jours plus tard, le diagnostic était confirmé. Ma prise en charge à l'Institut Curie a été rapide : en 5 mois, j'ai été dépistée, opérée et soignée. Et surtout durant toute cette période, j'ai mené une vie absolument normale. Je n'ai pas ressenti de fatigue particulière, juste quelques douleurs très supportables, car j'ai pu bénéficier de traitements allégés qui ont permis de conserver ma qualité de vie. En effet, les médecins se sont appuyés sur les dernières avancées scientifiques pour rendre le traitement le moins invasif possible. Par exemple, j'ai pu éviter la chimiothérapie, car l'analyse de la tumeur et du ganglion sentinelle prélevés lors de ma mastectomie partielle, ont révélé une très faible probabilité de récurrence de mon cancer. Eviter ce traitement, qui peut être très difficile à supporter, a contribué à ce que je vive cette épreuve avec optimisme, sérénité et recul. C'est une chance pour moi d'avoir pu profiter de cette expertise dans la prise en charge du cancer du sein ».

Pour les cancers localisés, majoritaires, les traitements visent à la fois à retirer la tumeur (chirurgie) et à réduire le risque d'éventuelles récidives. De plus en plus de données suggèrent qu'il est possible d'atteindre ces objectifs en allégeant les protocoles de soins de certaines femmes, considérées à faible risque. Cette désescalade thérapeutique¹ repose sur une meilleure compréhension des mécanismes d'action des traitements et sur l'identification dans la tumeur des facteurs de faible risque de récurrence.

Les études qui évaluent les effets des traitements montrent que les patientes souffrent des séquelles biologiques et psychologiques dues aux traitements, mais aussi de répercussions du cancer sur leur vie familiale, professionnelle ou spirituelle². Réduire les traitements permet de limiter ces effets.

« **La qualité de vie de nos patientes est une priorité**, indique le **Dr Carole Bouleuc, chef du département interdisciplinaire de soins de support**. **L'étude menée avec Viaoice à l'occasion d'Octobre Rose nous montre que les Français plébiscitent à la fois la désescalade thérapeutique et un renfort de l'accompagnement** ».

Les espoirs sont nombreux d'aller encore plus loin dans la personnalisation des traitements selon des critères validés, notamment grâce aux futurs développements de l'intelligence artificielle.

Un des enjeux est de pouvoir caractériser les tumeurs de façon toujours plus précise afin d'identifier les femmes qui peuvent bénéficier de la désescalade, tout en poursuivant l'innovation thérapeutique et les recherches de pointe en biologie, immunothérapie, chimie, génétique... pour toutes les formes de cancers du sein.

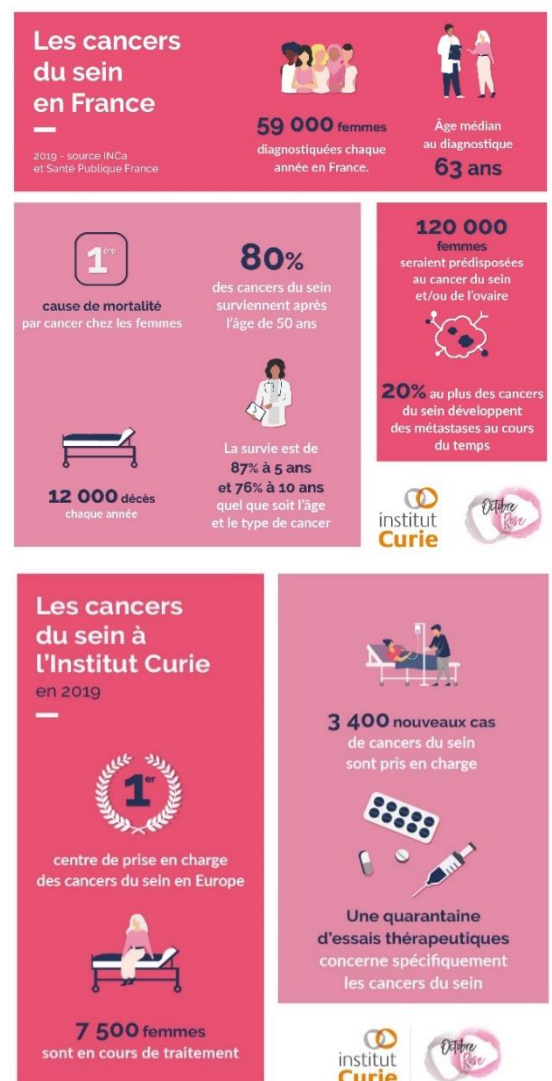
« **La pathologie numérique, qui consiste à numériser les lames histologiques (coupes très fines des prélèvements) de tumeurs du sein, couplée aux outils d'intelligence artificielle pour réaliser des diagnostics toujours plus précis, va nous permettre d'aller encore plus loin dans le choix des stratégies thérapeutiques les plus pertinentes possibles pour chaque femme** », se réjouit le **Dr Anne Vincent-Salomon, cheffe du service de pathologie de l'Institut Curie**.

Dès la fin de l'année 2021, les lames des prélèvements (biopsies ou pièces opératoires) des femmes prises en charge à l'Institut Curie pour un cancer du sein seront numérisées et pourront bénéficier d'une double analyse, par ces algorithmes d'intelligence artificielle et par les médecins spécialistes. « **Ces algorithmes travaillent très vite, jour et nuit sans discontinuer, ils peuvent réaliser une pré-analyse des images. Le regard du pathologiste sera alors guidé vers les zones les plus significatives à examiner, et il pourra valider facilement les indications de l'algorithme et affiner son diagnostic** », ajoute le Dr Vincent-Salomon.

De son côté, **Irène Buvat, directrice du laboratoire d'Imagerie translationnelle en oncologie de l'Institut Curie**, au-delà des enjeux de la désescalade thérapeutique pour les femmes atteintes de tumeurs localisées, s'intéresse aux femmes à plus haut risque de récurrence dans la détection précoce des métastases.

Elle développe une nouvelle imagerie et des algorithmes capables de repérer et de cartographier quantitativement des cellules associées aux cancers du sein et à leurs métastases : « **Détecter les métastases précocement, quand on a encore les moyens de les traiter chirurgicalement ou par radiothérapie est particulièrement utile** ».

Testée pour la première fois en France cette imagerie de pointe fera l'objet d'un essai clinique en 2022.



¹ La désescalade thérapeutique fait partie des axes prioritaires de la [stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030](#), présentée en février dernier par le président de la République

² En France il s'agit de [l'étude Canto](#)

Contacts presse

Laure Calixte - laure.calixte@havas.com - 06 33 81 81 17

Elsa Champion – elsa.champion@curie.fr - 01 72 38 93 52

Catherine Goupillon-Senghor - catherine.goupillon-senghor@curie.fr – 06 13 91 63 63

A propos de l'Institut Curie

L'Institut Curie, 1er centre français de lutte contre le cancer, associe un centre de recherche de renommée internationale et un ensemble hospitalier de pointe qui prend en charge tous les cancers y compris les plus rares. Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble sur 3 sites (Paris, Saint-Cloud et Orsay) plus de 3 600 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement. Fondation privée reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades. Pour en savoir plus :

curie.fr



Etude sur la qualité de vie des femmes : les Français plébiscitent la désescalade thérapeutique et un renfort de l'accompagnement

L'étude de Viavoice pour l'Institut Curie met en évidence une prise de conscience générale sur les traitements contre le cancer qui sont efficaces tout en étant parfois nocifs pour les malades. Le temps du traitement à tout prix est fini. La qualité de vie est un enjeu essentiel et doit encore faire l'objet de progrès. La désescalade thérapeutique est ainsi perçue comme une vraie solution d'avenir en complément d'un accompagnement renforcé contre les séquelles physiques et la douleur.

Les progrès en terme de qualité de vie sont perçus mais il reste du chemin à parcourir

Pour près de deux tiers des Français, 64%, les progrès réalisés ces dernières années en termes de qualité de vie des femmes atteintes d'un cancer du sein sont importants.

En revanche parmi eux, seuls 11% les trouvent « très importants » et 16% ne se prononcent pas sur le sujet. Les jeunes de 18 à 24 ans expriment les perceptions les plus en retrait (explicable par leur probable distance avec ce type de pathologie).

On observe une perception générale élevée sur les progrès réalisés, mais les 11% montrent qu'il y a une réelle marge de manœuvre pour progresser dans l'amélioration de la qualité de vie.

Détérioration de la qualité de vie : Impacts physiques et conséquences sur la vie quotidienne en tête

80% des Français mentionnent l'impact physique (effets secondaires des traitements et douleur physique) comme élément détériorant la qualité de vie.

73% mentionnent des éléments sur les conséquences de la maladie sur le quotidien (vie de famille, obligations de la vie courante, impact financier).

Enfin, **un Français sur deux (55%) mentionne les peurs et les angoisses liées aux conséquences de la maladie.**

Amélioration de la qualité de vie : de meilleurs traitements et un renforcement de l'accompagnement plébiscités

79% des Français citent des traitements moins nocifs comme un élément fort permettant d'améliorer la qualité de vie des patientes

Une perception particulièrement importante parmi les générations les plus âgées, donc les plus concernées par les pathologies cancéreuses.

72% citent le renfort de l'accompagnement des patientes (face aux douleurs physiques et psychologiques). A noter que l'amélioration de la lutte contre la douleur et les effets secondaires est mentionnée par 55% des Français et que le renfort du soutien psychologique est cité par 34% des personnes interrogées.

La désescalade thérapeutique : une évidence pour plus de 8 Français sur 10

83% des Français estiment que proposer la désescalade thérapeutique est important pour la qualité de vie des patientes.

Les perceptions des jeunes sont plus en retrait, celles des plus âgées plus affirmées sur le sujet.

Etude Viavoice pour l'Institut Curie

Interviews réalisées en ligne du 26 au 30 août 2021 auprès d'un échantillon de 1000 personnes représentatif de la population française âgée de 18 ans et plus. Représentativité assurée par la méthode des quotas appliquée aux critères suivants : âge, sexe, catégorie socio professionnelle de l'interviewé par région et catégorie d'agglomération. **Détail de l'étude disponible**

Désescalade thérapeutique, mode d'emploi

« La désescalade thérapeutique est déjà une réalité pour un certain nombre de femmes atteintes de cancer du sein. Nous la mettons en œuvre chaque fois que cela est possible à l'Institut Curie en évitant des chimiothérapies, en réduisant les doses de radiothérapie et en proposant des chirurgies moins invalidantes. Et les espoirs d'aller encore plus loin à l'avenir sur la personnalisation des traitements sont importants, de nombreux essais cliniques sont en cours à l'Institut Curie. » **Pr Jean-Yves Pierga, chef du département d'Oncologie médicale de l'Institut Curie, spécialiste des cancers du sein.**

Chimiothérapie

La désescalade des traitements médicaux concerne aujourd'hui principalement les chimiothérapies adjuvantes, c'est-à-dire les traitements proposés après l'ablation de la tumeur. Cette tendance repose sur l'identification des patientes à faible risque de récurrence sur des critères biologiques. **Dr Paul Cottu, oncologue, chef adjoint du département d'oncologie médicale de l'Institut Curie** : « Les 2/3 des patientes qui bénéficient d'une signature génomique échappent à la chimiothérapie adjuvante. Cela correspond environ à 10 à 15 % des patientes présentant une tumeur localisée. »

Pr Jean-Yves Pierga : « Les signatures génomiques nous aident à prendre des décisions dans une zone grise, à sélectionner les personnes qui pourront éviter la chimiothérapie sans modifier leur survie globale. »

D'autres approches évaluent aussi la substitution de la chimiothérapie par d'autres associations thérapeutiques. C'est le cas de la nouvelle étude RIBOLARIS, menée par Unicancer qui cherche à évaluer le remplacement d'une chimiothérapie par une association d'hormonothérapie et de traitements ciblés.

Hormonothérapie

La désescalade n'est ici qu'au stade de recherche. [Des travaux](#) visent à évaluer s'il est possible de réduire les durées de traitements par hormonothérapie chez des patientes de très bon pronostic, sans impacter l'efficacité à long terme.

Dr Paul Cottu : « Ces études démarrent tout juste. Elles impliquent de recruter plusieurs milliers de patientes pour un suivi à long terme. Nous n'aurons pas de résultats avant 10 ou 15 ans. »

Chirurgie

Grâce aux progrès des techniques chirurgicales, associées à ceux de l'imagerie, du diagnostic et des autres approches thérapeutiques, il est de moins en moins nécessaire d'effectuer une ablation totale du sein, la mastectomie.

Dr Delphine Hequet, gynécologue et chirurgienne à l'Institut Curie : « Nous réalisons désormais 85 % de chirurgies conservatrices. Et grâce aux approches d'oncoplastie, les déformations du sein dues à l'ablation de la tumeur peuvent être limitées. »

Signature génomique : mesurer le risque de récurrence

La signature génomique est une analyse biologique proposée aux patientes lorsque l'étude anatomopathologique de la tumeur, réalisée après l'opération chirurgicale, ne suffit pas à établir si la patiente est à risque ou non de développer des tumeurs récidivantes.

Il s'agit de la recherche d'un panel de marqueurs dans le génome de la tumeur. Selon les types de test, entre 20 et 50 marqueurs génétiques tumoraux peuvent être recherchés. Le résultat est ensuite délivré à l'oncologue sous forme de risque de récurrence à 10 ans : faible, intermédiaire ou élevé.

Cette information, associée aux autres données cliniques, permet aux médecins de décider s'ils doivent ou non proposer à la patiente de s'engager dans une chimiothérapie additionnelle à l'hormonothérapie et à la chirurgie. On parle alors de chimiothérapie adjuvante. Grâce à ces tests, des patientes qui recevaient une chimiothérapie adjuvante auparavant peuvent désormais s'en passer, sans perte de chance. 10 à 15 % des patientes présentant une tumeur localisée bénéficie ainsi de cette désescalade.

Dr Delphine Hequet : « Les patientes sont rassurées que l'on fasse des tests complémentaires, avec un autre niveau d'analyse, afin de leur éviter un sur-traitement. »

Bien que réalisés en routine, ces tests ne sont pas inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale. Ils sont pris en charge par le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN). **Dr Paul Cottu** : « C'est un problème car comme le remboursement dépend de l'enveloppe RIHN, il pèse sur le budget des établissements hospitaliers, ce qui peut entraîner des disparités sur le territoire. »

Autre exemple, la technique du ganglion sentinelle qui consiste à enlever, en même temps que la tumeur, le ganglion lymphatique le plus proche de la zone cancéreuse pour évaluer le risque d'essaimage des cellules cancéreuses. Lorsque le ganglion sentinelle est dépourvu de cellules anormales, une chirurgie ultérieure des ganglions des aisselles, dite curage axillaire, voire des chimiothérapies et radiothérapies adjuvantes, peuvent être épargnées aux patientes. Si la technique est utilisée en routine depuis longtemps, les indications s'étendent de plus en plus, même après une chimiothérapie précédant la chirurgie ou en cas de récurrence.

Radiothérapie

La radiothérapie, proposée aux patientes après une chirurgie conservatrice, réduit le risque de récurrence mammaire de plus de 70%, et le risque de toute rechute de plus de 50 %.

Les progrès conjoints des techniques de radiothérapie et d'imagerie ont progressivement permis de réduire le nombre de séances en préservant l'efficacité globale du traitement. Cette approche est appelée radiothérapie hypofractionnée. **Dr Alain Fourquet, radiothérapeute à l'Institut Curie** : « Nous sommes progressivement passés d'un traitement standard en 25 séances à 15 séances. Pour certaines patientes, chez qui le risque est particulièrement faible, nous pouvons même ne prescrire que 5 séances pour le même résultat à long terme. »

D'autres pistes de désescalade sont aussi à l'étude. Pour des patientes de très bon pronostic, présentant un cancer très précoce, dit carcinome canalaire in situ, l'essai [ROMANCE](#) cherche à mesurer s'il est possible d'épargner complètement la radiothérapie sans risquer de hausse du taux de récurrence à 10 ans.

Dr Alain Fourquet : « Si on identifie des patientes chez qui la radiothérapie est inutile, on pourra leur épargner les risques associés de déformation du sein, de fibrose, de douleur ou de dilatation de vaisseaux. »

Par ailleurs, des irradiations partielles peuvent être réalisées durant la chirurgie d'ablation de la tumeur, en dose unique. Comme la radiothérapie est administrée exactement sur la zone opérée, on évite d'irradier le cœur ou les poumons. Ces approches sont encore en cours d'évaluation.

Renforcer les soins de support pour augmenter les bénéfices de la désescalade thérapeutique

Les soins de support rassemblent toutes les prises en charge centrées sur la personne et non sur sa tumeur. Il peut s'agir de consultations en psychologie, en gestion de la douleur, en médecine sexuelle, de la fertilité mais aussi de soins sociaux esthétiques, d'éducation thérapeutique, d'activité physique adaptée, de conseils en nutrition ou de médecines complémentaires.

L'Institut Curie est particulièrement en pointe dans les soins de support*.

Ils visent à traiter les séquelles, soulager les symptômes et réduire le stress. Globalement, ils allègent le poids et l'impact des traitements sur la vie personnelle, familiale, sociale et professionnelle de la patiente.

Dr Carole Bouleuc, cheffe du département de soins de support de l'Institut Curie :

« L'énergie épargnée en réduisant l'agressivité des traitements peut être redistribuée en faveur des soins de support. Chaque personne vit la maladie à sa manière. En offrant une prise en charge globale, nous aidons les patientes à reprendre le contrôle de leur vie et de leur parcours de soins. C'est important d'un point de vue éthique, mais pas seulement... Des études montrent qu'une personne qui se sent actrice de sa prise en charge présente une amélioration de son bien-être psychologique et mental, et de l'estime de soi. »

* [Dossier complet sur les soins de support](#) à retrouver sur curie.fr

La pathologie numérique et l'intelligence artificielle au service des meilleurs choix thérapeutiques



Numériser tous les prélèvements de tumeurs du sein de l'Institut Curie et mettre l'intelligence artificielle **au service de diagnostics toujours plus précis et donc de choix thérapeutiques les plus pertinents possibles, tels sont les ambitions des projets que mène le Dr Anne Vincent-Salomon, cheffe du service de pathologie de l'Institut Curie.**

Le diagnostic précis des cancers du sein repose principalement sur l'examen au microscope, par des médecins spécialisés (pathologistes), de lames de verre portant des coupes très fines des tissus mammaires prélevés lors de biopsies ou d'interventions chirurgicales. Ces lames dites histologiques peuvent aujourd'hui être transformées en images numériques grâce à des scanners de lames.

Les méthodes informatiques de *deep learning* (apprentissage profond) sont en plein développement pour fournir des outils d'analyse des lames numérisées aux pathologistes. Ces algorithmes, mis au point avec l'expertise des médecins pathologistes, peuvent faire gagner à ces derniers un temps précieux dans l'analyse de ces images. *« Ces programmes d'intelligence artificielle, entraînés par les annotations médicales que nous leur fournissons, sont capables de retrouver dans une nouvelle image ce que nous leur avons déjà montré sur d'autres »*, explique le **Dr Anne Vincent-Salomon, cheffe du service de pathologie à l'Institut Curie.**

Le service de Pathologie de l'Institut Curie, grâce à la générosité du public, s'équipe de scanners de lames à haut débit et d'un système de gestion des images fourni par la société Sectra, indispensables pour visualiser et interpréter les lames numériques des patientes en lien avec leurs données cliniques. Anne Vincent-Salomon a noué un partenariat avec la société Ibex Medical Analytics, spécialisée dans ce type de programmes informatiques.

Dès la fin de l'année 2021, les lames des prélèvements biopsiques ou des pièces opératoires des femmes prises en charge à l'Institut Curie pour un cancer du sein seront numérisées et pourront bénéficier d'une double analyse, par ces algorithmes d'intelligence artificielle et par les médecins spécialistes. *« Ces algorithmes travaillent très vite, jour et nuit sans discontinuer, ils peuvent réaliser une pré-analyse des images. Le regard du pathologiste sera alors guidé vers les zones les plus significatives à examiner, et il pourra valider facilement les indications de l'algorithme et affiner son diagnostic »*, ajoute le Dr Vincent-Salomon.

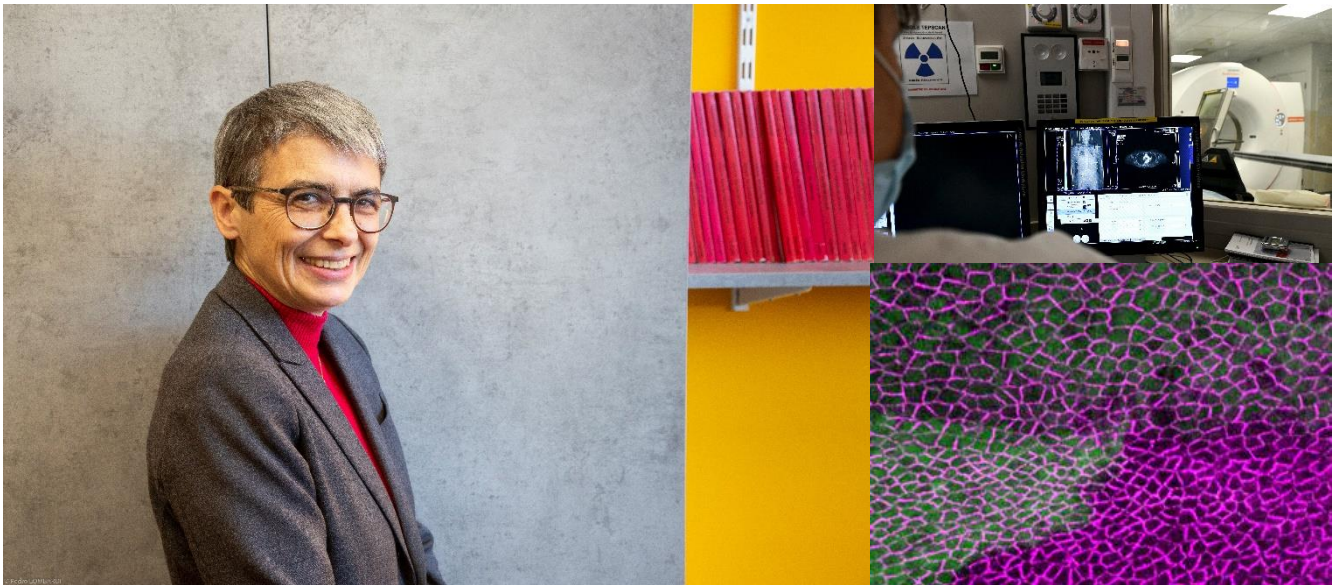
À raison de 3 400 patientes par an et une quinzaine de lames scannées par patiente, cela représente environ 51 000 lames de microscope par an. *« L'Institut Curie fait partie des quatre premiers hôpitaux en France à numériser ses lames. D'ici le premier trimestre 2022, tout sera numérisé. Après la numérisation des images en radiologie, c'est maintenant la pathologie numérique qui est en train de voir le jour »,* s'enthousiasme Anne Vincent-Salomon. Pour cela, l'Institut Curie réfléchit à de nouvelles solutions de stockage. En effet, les lames numérisées sont en couleur, contrairement au noir et blanc des clichés radiographiques. Les fichiers-images peuvent peser jusqu'à 4 Go (gigaoctets, milliards d'octets). Cela représente donc également un énorme enjeu de stockage informatique, de l'ordre de 120 To (téraoctets, mille milliards) par an.

Les images obtenues sont analysées par le programme d'intelligence artificielle, Galen Breast, d'Ibex Medical Analytics, et en parallèle par plusieurs pathologistes de l'Institut Curie. Ainsi, le programme informatique va apprendre de ces spécialistes et améliorer sans cesse ses performances... *« tout comme les médecins pathologistes continuent à apprendre tout au long de leur carrière, tient à préciser le Dr Vincent-Salomon. Le livre de classification des cancers du sein est passé de 240 pages en 2012 à 357 pages en 2021... et il n'y a aucune raison que ça s'arrête ! »* L'intelligence artificielle peut sans aucun doute aider les médecins dans ces décryptages.

Un des enjeux est de proposer aux femmes les traitements les moins « lourds » possible. En effet, certaines tumeurs peuvent s'avérer résistantes à certaines thérapies, qui seraient alors inutiles voire délétères. Dans ce cadre, les programmes d'intelligence artificielle mis en œuvre à l'Institut Curie vont très vite bénéficier à l'amélioration des traitements et notamment à la « désescalade thérapeutique », cette démarche qui consiste à administrer le juste traitement : le plus efficace, avec le moins d'effets secondaires, en fonction de la pathologie et du profil de chaque patiente.

L'Institut Curie travaille notamment avec le centre de lutte contre le cancer Léon-Bérard, à Lyon, et la start-up Owkin, également spécialisée dans l'intelligence artificielle au service de la biologie, pour améliorer la prédiction de la réponse à la chimiothérapie grâce à l'analyse d'images. Par ailleurs, l'Institut Curie a monté un essai clinique multicentrique appelé [Romance](#) pour évaluer la possibilité d'une désescalade de la radiothérapie pour certains carcinomes in situ du sein en se basant là aussi sur la reconnaissance par les pathologistes du phénotype luminal (exprimant les récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone, avec une faible prolifération et une absence de surexpression de HER2). Cet essai a démarré et prévoit l'inclusion de 666 patientes au total. Il est coordonné au niveau national par Unicancer, et à l'Institut Curie par les Drs Alain Fourquet et Kim Cao en radiothérapie et les Drs Anne Vincent-Salomon et Lounes Djerroudi en pathologie.

Une imagerie intelligente pour détecter et traiter précocement les métastases



Au-delà des enjeux de la désescalade thérapeutique pour les femmes atteintes de tumeurs localisées, un enjeu majeur chez les femmes à plus haut risque de récurrence est de détecter précocement les métastases quand on a encore les moyens de les traiter, ce qui augure aussi d'une meilleure qualité de vie.

Irène Buvat et son équipe de l'Institut Curie développent une nouvelle imagerie et des algorithmes capables de repérer et de cartographier quantitativement des cellules associées aux cancers du sein et à leurs métastases.

Les tumeurs ne sont pas que des amas de cellules cancéreuses, elles abritent aussi des cellules immunitaires, des cellules de vaisseaux sanguins, des cellules de soutien.... Parmi ces dernières, les fibroblastes associés au cancer, et en particulier les protéines activatrices des fibroblastes (FAP), sont connus pour être impliqués dans la progression des tumeurs et la migration du cancer vers d'autres organes où il forme des métastases, ainsi que dans la résistance à l'immunothérapie.

Les métastases sont la plus grande menace dans les tumeurs du sein. Quand le cancer est diagnostiqué tôt, à un stade où il est encore localisé, il peut être soigné dans près de 9 cas sur 10. Mais lorsqu'il s'est disséminé, le pronostic s'assombrit.

« Détecter les métastases précocement, quand on a encore les moyens de les traiter chirurgicalement ou par radiothérapie est donc particulièrement utile, notamment pour les petites métastases cérébrales, souvent difficiles à repérer », explique **Irène Buvat, directrice du laboratoire d'Imagerie translationnelle en oncologie de l'Institut Curie.**

Elle a donc réuni autour d'elle un large groupe d'experts de différentes spécialités pour travailler sur ce sujet : radiochimistes, médecins nucléaires, biologistes, pathologistes, physiciens, spécialistes de l'analyse des données et bien sûr, oncologues. *« L'écosystème de l'Institut Curie, qui associe médecins et chercheurs de toutes disciplines, est unique en ce qu'il permet ces travaux hautement pluridisciplinaires »*, tient-elle à souligner.

Une molécule capable de se fixer sur les FAP, couplée à un élément radioactif émetteur de positons, le gallium 68, a été mise au point en Allemagne pour obtenir des images de l'expression des FAP à partir d'un examen d'imagerie par TEP (tomographie par émission de positons, ou PET scan). L'intérêt de ce traceur radioactif n'a cependant pas encore été largement étudié dans le cancer du sein, alors que les

travaux de biologistes de l'Institut Curie (équipe de Fatima Mechta-Grigoriou) suggèrent qu'il pourrait apporter des éléments déterminants pour la prise en charge des patientes. Les radiochimistes et radiopharmaciens de l'Institut Curie vont donc produire cette molécule radioactive.

« C'est la première fois qu'elle sera testée en France et elle n'a encore jamais été utilisée sur un grand nombre de patientes atteintes de cancer du sein », relève Irène Buvat.

Injectée par voie intraveineuse aux patientes, cette molécule s'accumulera dans les zones riches en FAP. L'imagerie TEP réalisée dans l'heure qui suivra l'injection (la radioactivité du traceur disparaît en effet très rapidement) permettra de détecter et de localiser, de façon non invasive, leur présence dans tout l'organisme.

Irène Buvat et son équipe ont développé et validé des algorithmes qui permettent d'identifier automatiquement tous les foyers dans lesquels la molécule s'accumule, et ainsi de mesurer des paramètres qui caractérisent leur volume total, leur dissémination dans l'organisme, ou encore leur agressivité : *« Un examen du corps entier par TEP produit plusieurs centaines d'images complexes ! Les médecins nucléaires peuvent en faire une lecture qualitative et l'interpréter en termes de diagnostic au moyen de mesures très simples, mais seul un ordinateur peut extraire toute la richesse des informations quantitatives contenues dans les images »,* explique encore la chercheuse.

La réalisation d'un essai clinique exploitant cette molécule très prometteuse passe par l'obtention des moyens financiers et d'autorisations nécessitant la soumission de dossiers qui mobilisent tous les acteurs impliqués dans ce projet. 80 patientes qui viennent d'être diagnostiquées d'un cancer localisé, 80 dont le cancer a été repéré à un stade métastatique et 90 autres dont le cancer a été traité et pour lesquelles des biomarqueurs sanguins suggèrent une récurrence vont être incluses. Toutes bénéficieront de ce nouveau type d'examen pour la caractérisation de leur maladie et son suivi, dans le but d'anticiper et localiser plus précocement les récurrences afin de pouvoir les traiter à temps. Différents indicateurs, comme la survie globale et la survie sans progression de la maladie, seront comparés à ceux d'autres femmes atteintes de cancers n'ayant pas bénéficié de tels examens. L'espoir est évidemment de montrer que ce nouvel examen d'imagerie, non invasif, doit être proposé pour améliorer la détection précoce et le traitement des métastases.

L'équipe de recherche de Fatima Mechta-Grigoriou à l'Institut Curie³ a démontré qu'une quantité importante de FAP est associée à un risque élevé de récurrences et de métastases à distance. *« Par ailleurs, mon équipe a mis en évidence qu'une partie des cellules positives pour FAP est aussi associée à une résistance à l'immunothérapie, cette stratégie antitumorale récente qui vise à aider les défenses naturelles d'un patient à lutter contre la maladie. Une meilleure détection des FAP par imagerie TEP, associée à des algorithmes d'intelligence artificielle tels que ceux développés dans le laboratoire dirigé par Irène Buvat, pourrait donc permettre de prédire la réponse à l'immunothérapie et contribuer à une désescalade thérapeutique, qui consiste à proposer ces traitements parfois lourds et coûteux aux seules patientes qui peuvent en bénéficier »,* explique Fatima Mechta-Grigoriou.

Enfin, ce nouveau marqueur de FAP pourrait également être couplé à un autre élément radioactif comme le lutétium-177, capable de détruire les cellules (là où le gallium utilisé en TEP permet uniquement de détecter les FAP). Cette autre combinaison pourrait, elle, irradier la tumeur de l'intérieur de manière très ciblée. On parle alors de radiothérapie moléculaire ou radiothérapie interne vectorisée. La nouvelle stratégie étudiée par Irène Buvat et ses collègues ne serait alors plus seulement diagnostique mais théranostique, c'est-à-dire associant diagnostic et traitement. Les FAP étant présents dans un grand nombre de cancers, ces nouvelles stratégies pourraient bénéficier à un grand nombre de patients, non seulement dans le cancer du sein, mais aussi du poumon, de l'ovaire, du pancréas... Mais avant d'en arriver là, il va falloir attendre les premiers résultats de ce nouvel outil diagnostique dans le cancer du sein. Début de l'essai clinique prévu à l'été 2022.

³ Unité Cancer, Hétérogénéité, Instabilité et Plasticité (Institut Curie, Inserm)