



Octobre Rose 2022

Une femme sur cinq rechute encore du cancer du sein

A l'occasion d'Octobre rose, l'Institut Curie :

-  fait le point sur ses recherches pour mieux prévenir, anticiper, intercepter les récidives dans les cancers du sein et guérir toujours plus de femmes,
-  annonce le projet de création d'une structure dédiée pour lutter contre les cancers féminins.

Le cancer du sein touche chaque année **près de 60 000 femmes en France et 10 ans après le premier diagnostic, 15 à 20 % de ces cancers récidivent**. Parmi eux, les cancers du sein dits triple négatif sont les plus à risque. Le cancer peut récidiver au niveau du sein lui-même, on parle de récidive locale, ou à distance, dans d'autres organes ou tissus, ce sont les métastases. Le risque de récidive et la sévérité de celle-ci dépend de la taille de la tumeur initiale, de l'atteinte des ganglions, des traitements... Tous types de cancers confondus, on observe un pic de récidive locale ou d'apparition de métastases deux ans après les traitements.

« Imagerie, chirurgie de précision, analyse de la tumeur, traitements adjuvants, surveillance post-traitement... une prise en charge pluridisciplinaire est indispensable pour limiter les risques de rechute, avec une certitude : mieux les patientes sont traitées initialement, plus le risque de rechute diminue. »

Dr Paul Cottu, oncologue médical à l'Institut Curie¹

Une prise en charge sur tous les fronts à l'Institut Curie, 1^{er} centre européen de prise en charge du cancer du sein



A partir des résultats initiaux d'imagerie et du prélèvement par biopsie, les médecins repèrent la présence de récepteurs hormonaux et mesurent la densité de facteurs de croissance. Selon les résultats et en fonction d'autres paramètres (âge, poids, taille de la tumeur, apparence des cellules cancéreuses, atteinte des ganglions lymphatiques, signes inflammatoires...), différents traitements ou combinaisons de traitements dit adjuvants sont prescrits - en complément de la chirurgie - pour prévenir la récidive. Il s'agit de chimiothérapie, de radiothérapie, d'hormonothérapie, de thérapies ciblées et/ou d'immunothérapie. **Les espoirs sont nombreux d'aller encore plus loin dans la personnalisation des traitements selon des critères validés grâce à l'innovation.**

FICHES 1 et 2

¹ Responsable adjoint du département d'oncologie médicale de l'Institut Curie.



« Grâce à la pathologie numérique – qui associe numérisation des coupes très fines issues des prélèvements de tumeurs du sein et outils d'intelligence artificielle - nos diagnostics seront de plus en plus précis et les décisions thérapeutiques toujours plus pertinentes pour les femmes, en particulier pour celles qui sont le plus à risque de rechute. »

Dr Anne Vincent-Salomon, pathologiste à l'Institut Curie²

Recherche fondamentale : mettre au point les stratégies de demain

La compréhension des mécanismes à l'origine des rechutes et la manière de les éviter ou de les prédire est au cœur des préoccupations des équipes de recherche de l'Institut Curie. Par exemple, des projets sont en cours pour **améliorer l'utilisation du PET-scan afin de prédire efficacement l'envahissement tumoral**. Par ailleurs, de nombreuses équipes de l'Institut se consacrent à **décrypter les modes d'action de l'immunothérapie pour tenter d'en augmenter l'efficacité**. Pour cela, les chercheurs étudient notamment toutes les cellules impliquées dans l'immunité (macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques...) qui sont autant de pistes pour améliorer la prise en charge des cancers du sein et de leur risque de rechute. Les **processus épigénétiques** font aussi l'objet de travaux inédits, exploitant des techniques de pointe, telles que l'étude de « cellule unique » pour explorer de nouvelles stratégies thérapeutiques. **Autre piste : le fer - dont le rôle dans la résistance aux traitements est désormais démontré³.**

FICHE 3

Des essais cliniques innovants pour lutter contre les cancers à risque de récurrence

À la fois centre de recherche et centre hospitalier de pointe, l'Institut Curie dispose de tous les atouts pour mener de nombreux essais cliniques d'envergure internationale, en particulier contre les cancers les plus agressifs et les plus sujets à récurrence. Les pistes explorées à l'Institut Curie sont donc nombreuses à l'instar de l'essai PADA-1 coordonné par le **Pr François-Clément Bidard, oncologue médical à l'Institut Curie⁴**. Impliquant 83 centres en France et plus de 1000 patientes, cette étude a démontré qu'il **est possible retarder très significativement l'évolution du cancer en cours d'hormonothérapie en détectant une mutation de résistance à l'hormonothérapie (gène ESR1)** et en la ciblant par un changement de traitement. Les travaux se poursuivent désormais, notamment pour essayer de prédire quelles patientes pourraient développer de telles mutations du gène ESR1. Un autre projet révolutionnaire est mené à l'Institut Curie autour des fibroblastes, ces cellules dont on connaît l'implication dans la propagation métastatique et les résistances aux traitements. Ainsi, le [RHU CASSIOPEIA](#) porté le **Dr Fatima Mechta-Grigoriou, directrice de recherche Inserm à l'Institut Curie⁵** vise à **détecter et à cibler très spécifiquement les fibroblastes responsables des rechutes grâce à des thérapies totalement inédites**.

FICHE 4

Aider les femmes à éviter la rechute et à lutter contre l'appréhension du risque

Il convient d'**éliminer les facteurs de risque** bien connus que sont le tabac et l'alcool, lutter parfois contre le surpoids, via une alimentation équilibrée et une activité physique adaptée. L'**activité physique adaptée** fait désormais partie du plan de traitement et peut être prescrite. Des centaines d'essais cliniques lui sont consacrées, et il est prouvé qu'elle réduit de 24% le risque de rechute dans le cancer du sein. **Consultations de psycho-oncologie et approches complémentaires** (relaxation, médiation psycho-corporelle, de pleine conscience, auto-hypnose, EMDR...) sont également au programme pour lutter contre l'appréhension du risque de récurrence, les troubles anxieux voire dépressifs.

FICHE 5

² cheffe du pôle de médecine diagnostique et théranostique de l'Institut Curie.

³ [Une molécule mise au point à l'Institut Curie se révèle par exemple capable de contrer une résistance aux chimiothérapies.](#)

⁴ médecin et chercheur en oncologie médicale, responsable du groupe de recherche translationnelle Biomarqueurs tumoraux circulants à l'Institut Curie.

⁵ cheffe de l'équipe Stress et Cancer et directrice adjointe de l'unité Cancer, hétérogénéité, instabilité et plasticité (Inserm U830 / Institut Curie).

Témoignage Corinne F., 49 ans

« En 2016, je venais d'avoir 43 ans, j'ai été diagnostiquée d'un cancer du sein et prise en charge à l'Institut Curie. A l'issue des traitements (chimiothérapie, chirurgie et radiothérapie), mon médecin m'a proposé de rentrer dans un essai clinique pour éviter la rechute, c'est-à-dire la survenue de métastases. Au début, j'hésitais mais lorsque j'ai compris l'importance de l'essai, j'ai suivi le protocole qui a duré 18 mois. Cet essai (randomisé) consistait à prendre des médicaments et ni mon médecin ni moi ne savions si je recevais le traitement ou le placebo. J'avais très fréquemment des analyses et un suivi très régulier. Et puis à l'issue des 18 mois, tous les traitements étant terminés, j'ai pu faire une reconstruction mammaire.

Pendant tous ces mois de traitements, je n'ai jamais cessé de travailler. C'était vital pour moi. Mon employeur a aménagé mon poste pour que je puisse continuer mon activité tout au long de mon parcours de soins. Côté Institut Curie, il y avait aussi une très grande souplesse pour adapter ma prise en charge.

Dans le cadre de ma prise en charge, j'ai par ailleurs été orientée vers le programme d'activité physique adaptée de l'Institut Curie qui est proposé aux femmes ayant été soignées pour un cancer du sein dans l'objectif de réduire le risque de récurrence. Le sport a tellement de vertus qu'il est indispensable.

J'ai eu l'opportunité également de participer à des ateliers avec des socio-esthéticiennes, de faire l'hypnose pour ma première chimiothérapie, de bénéficier de l'acupuncture pendant la radiothérapie et d'être soutenue par les associations de patientes, et tout cela est aussi très important. J'ai toujours cherché le meilleur sans le pire – je n'ai par exemple jamais regardé Internet ! - et j'ai appris à vivre au jour le jour. Aujourd'hui, je sais qu'il faut en parler et être à l'écoute car il existe de nombreuses solutions pour mieux supporter les traitements et éviter la récurrence. »

Les cancers du sein à l'Institut Curie en 2021

7 500
femmes
en cours de traitement

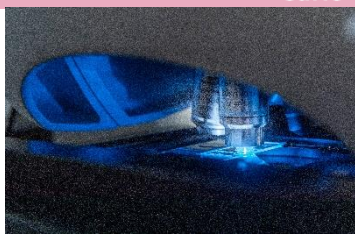
3 400
nouveaux cas
de cancers du sein
sont pris en charge

Une quarantaine
d'essais thérapeutiques
concerne le cancer du sein



centre de prise en charge
des cancers du sein en Europe

institut
Curie



L'Institut Curie, expert des cancers féminins, l'Université PSL et leurs partenaires s'engagent dans le projet de création d'une structure dédiée aux femmes

Avec plus de 76 000 nouveaux cas chaque année en France, les cancers de la femme sont un véritable enjeu de santé publique. Pour y répondre, l'Institut Curie, ses tutelles académiques et l'Université PSL s'engagent dans un projet ambitieux : créer une structure entièrement dédiée aux cancers féminins qui associera toutes les expertises médicales, paramédicales et scientifiques aux côtés des entreprises et des associations de patientes.

Objectif : considérer les cancers des femmes dans leur globalité et les mettre au centre de l'innovation et des expertises de recherche et de soins afin de mieux les comprendre, les soigner et d'en guérir toujours plus, aujourd'hui et demain.

Placer la femme et les spécificités de leurs cancers au cœur de la recherche et de la prise en charge

« Les cancers de la femme sont un enjeu de santé publique que nous estimons prioritaire. Sur le plan social, nous partons du double constat qu'il existe de fortes disparités dans leurs prises en charge, et que le cancer est un facteur aggravant des situations de précarité des femmes, qui engendre d'ailleurs plus d'arrêts de travail et plus d'aménagements du temps de travail que pour les hommes. Sur le plan médical et scientifique, si les avancées des dernières décennies sont indéniables, il nous faut maintenant avoir une vision davantage globale de ces cancers avec des recherches ciblées selon l'âge des femmes, depuis le micro-environnement tumoral jusqu'à l'individu dans son environnement », précise le **Dr Anne Vincent-Salomon**.

Piloté par le Dr Anne Vincent-Salomon, pathologiste, spécialiste des cancers féminins, responsable du pôle de médecine diagnostique et théranostique de l'Institut Curie, ce projet de structure intégrée va mobiliser toutes les forces vives de l'Institut Curie et des établissements de l'Université PSL et apporter des réponses innovantes pour améliorer la prévention, les traitements et la prise en charge selon les différents stades des pathologies et les contextes individuels. Il sera soumis pour financement à l'Appel à Projets pour créer de nouveaux IHU (Instituts Hospitalo-Universitaires) prévu dans le Plan France 2030 et se clôturant le 7 novembre 2022.

Voir FOCUS

« Deux tiers des collaborateurs de l'Institut Curie travaillent déjà directement ou indirectement sur les cancers féminins, qui représentent 70% des malades pris en charge dans nos hôpitaux. Côté recherche, ce ne sont pas moins de 30 équipes qui étudient les mécanismes en jeu dans les tumeurs de la femme », indiquent le Pr Steven Le Gouill, directeur de l'Ensemble hospitalier, et le Pr Alain Puisieux, directeur du Centre de recherche. « Appuyé sur les forces pluridisciplinaires de l'Institut Curie, de l'Université PSL et de nos tutelles ce grand projet doit nous permettre de renforcer les synergies entre chercheurs, médecins, soignants et entreprises avec la promesse d'innovations de rupture ouvrant de nouvelles voies pour réduire la mortalité par cancers des femmes. »



Contacts presse

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

Elsa Champion – elsa.champion@curie.fr – 07 64 43 09 28

Myriam Hamza – myriam.hamza@havas.com – 06 45 87 46 51

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 3 700 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement. Fondation 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



L'Institut Curie, expert des cancers féminins, s'engage avec l'Université PSL et leurs partenaires dans la création d'une structure dédiée aux femmes

Mieux comprendre les cancers des femmes de tous âges et à tous les stades pour mieux les guérir aujourd'hui et demain

Placer les femmes et les spécificités de leurs cancers au cœur de la recherche et de la prise en charge : c'est le projet de rupture et d'envergure international dans lequel s'engage l'Institut Curie, l'Université PSL et leurs partenaires en créant une structure intégrée dédiée aux cancers féminins. L'enjeu est un véritable enjeu de santé publique avec plus 76 000 femmes diagnostiquées chaque année en France. Basé sur son expertise de recherche et de soins de 1^{er} plan, cette initiative originale et inédite fédère non seulement les associations de patientes mais également un réseau de partenaires hospitaliers et de collaborations industrielles pour faire de la France un leader de l'innovation contre les cancers féminins. Un objectif : mieux comprendre les cancers féminins, les étudier au travers de programmes innovants, pour mieux les guérir pour créer un pôle d'excellence en matière de recherche, de soin, de prévention, de formation et de transfert de technologies.

« Deux tiers des collaborateurs de l'Institut Curie travaillent déjà directement ou indirectement sur les cancers féminins, qui représentent 70% des malades pris en charge dans nos hôpitaux. Côté recherche, ce ne sont pas moins de 30 équipes qui étudient les mécanismes en jeu dans les tumeurs de la femme », indiquent le **Pr Steven Le Guill, directeur de l'Ensemble hospitalier**, et le **Pr Alain Puisieux, directeur du Centre de recherche**. « Appuyé sur les forces pluridisciplinaires de l'Institut Curie, de l'Université PSL et de nos tutelles, ce grand projet doit nous permettre de renforcer les synergies entre chercheurs, médecins, soignants et entreprises avec la promesse d'innovations de rupture ouvrant de nouvelles voies pour réduire la mortalité par cancers des femmes. »

Objectifs

- A **tous les âges des femmes** : comprendre l'impact des spécificités de l'horloge biologique des femmes sur les cancers (chez l'enfant, chez les jeunes adultes / préservation de la fertilité, situation de grossesse, impact de la ménopause, femmes âgées...).
- Prendre en compte les **pathologies dans leur globalité** : du micro-environnement tumoral (échelle cellulaire à tissulaire) à l'individu dans son environnement (contexte socio-économique, éloignement géographique...).
- Apporter des **réponses innovantes** : améliorer la prévention, les traitements et la prise en charge selon les différents stades des pathologies et les contextes individuels.

« Les cancers de la femme sont un enjeu de santé publique que nous estimons prioritaire. Sur le plan social, nous partons du double constat qu'il existe de fortes disparités dans leurs prises en charge, et que le cancer est un facteur aggravant des situations de précarité des femmes, qui engendre d'ailleurs plus d'arrêts de travail et plus d'aménagements du temps de travail que pour les hommes. Sur le plan médical et scientifique, si les avancées des dernières décennies sont indéniables, il nous faut maintenant avoir une vision davantage globale de ces cancers avec des recherches ciblées selon l'âges des femmes, depuis le micro-environnement tumoral jusqu'à l'individu dans son environnement » précise le Dr Anne Vincent-Salomon.

Piloté par le Dr Anne-Vincent Salomon, pathologiste, spécialiste des cancers féminins, responsable du pôle de médecine diagnostique et théranostique de l'Institut Curie, cette structure va mobiliser toutes les forces vives de l'Institut Curie, de l'Université PSL et de leurs partenaires.

Une structure spécialisée et intégrée au sein de l'Institut Curie

➤ Pour répondre aux enjeux scientifiques et médicaux des cancers féminins d'aujourd'hui et de demain

- **Mieux prévenir l'apparition des cancers**, notamment chez les patientes à risque.
- Répondre à la nécessité de nouvelles options thérapeutiques ajustées à la localisation anatomique, à la biologie, à l'âge des femmes pour **faire diminuer les taux de mortalité**, notamment des formes rares.
- Faire émerger des solutions pour **dépister plus précocement**, notamment les cancers de l'ovaire afin de diminuer l'incidence des stades les plus meurtriers et **prévenir les rechutes et la résistance aux traitements**.
- Adapter la prise en charge, notamment aux **âges extrêmes** pour réduire l'impact du cancer sur la qualité de vie des femmes.
- **Mieux former les professionnels** aux enjeux spécifiques de ces cancers et accompagner les nouveaux métiers issus de **la transformation numérique** de la recherche et des soins

➤ Pour répondre aux transformations des systèmes de soins et aux enjeux sociétaux

- **Construit avec les équipes**, l'ensemble des soignants, notamment infirmiers qui sont des acteurs majeurs des soins spécialisés en cancérologie et porteurs de projet de recherche et d'innovations
- **Ouvert vers les partenaires régionaux et nationaux** pour une prise en charge spécifique, notamment via un réseau de partenaires hospitaliers et de collaborations pour accompagner les évolutions de la prise en charge
- **Travaillant avec les associations de patientes** pour co-construire les projets de recherche et les parcours de soins innovants
- Avec une place importante accordée à la **valorisation de l'innovation** au travers de la création de start-ups, la collaboration avec des entreprises et la co-construction pour apporter des solutions dédiées.
- Le projet sera soumis pour financement à l'Appel à Projets pour créer de nouveaux IHU (Instituts Hospitalo-Universitaires) prévu dans le Plan France 2030 et se clôturant le 7 novembre 2022.

Chiffres clés

Plus de 76 000 nouveaux cas chaque année en France

Cancers du sein

- Cancer le plus fréquent chez les femmes
- 59 000 cas/an
- Âge médian au diagnostic : 63 ans
- 12 000 décès/an
- Survie à 5 ans : 87 % ; à 10 ans : 76 %
- Survie phase métastatique de 39 mois

Cancers de l'ovaire

- 5 200 cas/an
- Age médian au diagnostic : 68 ans
- 3 500 décès/an
- Survie 40% à 5 ans et 32% à 10 ans

Cancer de l'endomètre

- 8 220 cas/an
- Âge médian au diagnostic : 68 ans
- 2 336 décès /an
- Survie à 5 ans 75% et 68% à 10 ans

Cancer du col et du vagin, HPV induits

- 3 900 cas/an
- Age médian au diagnostic (col de l'utérus) : 53 ans
- Col : survie 86% à 5 ans et 76% à 10 ans
- Vagin : 65% de survie à 5 ans

Cancer de la vulve

- 1 000 cas/an
- Âge médian : 77 ans
- Survies contrastées en fonction du stade : stades I et II : 86% à 5 ans / Stades III et IV 57% et 17%

Source : Institut national du Cancer

A retenir : mieux comprendre pour mieux soigner les cancers féminins et en guérir toujours plus, aujourd'hui et demain

Un projet de rupture, inédit et différenciant à l'échelle internationale

- Dédié aux cancers féminins : un enjeu de santé publique nécessitant des travaux de recherche spécifiques et des prises en charge adaptées
- Qui place les femmes et les spécificités de leurs cancers au cœur de la recherche et de la prise en charge
- Basé sur l'expertise de recherche et de soins de l'Institut Curie, de l'Université PSL, de ses partenaires et des associations de patientes pour construire les projets de recherche et les parcours de soins innovants
- Au cœur d'un réseau de partenaires hospitaliers et de collaborations industrielles pour faire de la France un leader de l'innovation contre les cancers féminins
- Soumis pour financement en novembre 2022 à l'AAP IHU.

L'Institut Curie avec l'Université PSL : terreau idéal pour la croissance d'un tel projet

L'Institut Curie comprend 90 000 m² de laboratoires de recherche et dispose de 320 lits au cœur du Campus Urbain de l'Université PSL.

Labélisé *Comprehensive Cancer Center*, il s'appuie sur une recherche fondamentale multidisciplinaire, translationnelle et clinique, intègre des enjeux de parcours de soins, et paramédicaux, et dispose d'une forte capacité de transfert de la recherche (start-up, collaborations industrielles).

Centre de recherche (1 200 collaborateurs)

1^{er} centre de recherche français sur le cancer

- Épigénétique, ARN et dynamique du génome
- Biologie cellulaire et biologie du développement
- Biologie des tumeurs et immunologie
- Radiobiologie et imagerie moléculaire
- Physique des systèmes vivants et chimie-biologie
- Biologie computationnelle et biologie des systèmes

Ensemble hospitalier (2 500 collaborateurs)

1^{er} centre français de lutte contre le cancer en nombre de patients traités

- Plus de 15 cancers traités (sein, appareil respiratoire, gynécologique, digestif, appareil génital masculin, œil, sang, ORL, tumeur pédiatrique, sarcome et tumeur complexes, peau etc.)
- Leader européen dans la prise en charge des cancers du sein, premier centre UNICANCER pour les cancers gynécologiques

Une référence pour l'innovation : 28 spin-offs créées ; plus de 100 partenariats /an avec des entreprises)

Récidives, un deuxième front contre le cancer du sein

Epidémiologie : les cancers du sein qui récidivent

Quel type de cancer récidivent le plus ? Chez quelles patientes ? À quelle distance temporelle de la tumeur initiale ? Les données commencent à se structurer pour mieux comprendre ces phénomènes, et les contrer. Le point avec les médecins de l'Institut Curie.

Pour le **Dr Paul Cottu, chef adjoint du département d'oncologie médicale de l'Institut Curie**, il est très difficile de donner des chiffres sur la récurrence du cancer du sein, car il n'existe pas de registre national recensant ces rechutes. Néanmoins, on estime que « *dix ans après le premier diagnostic, 15 à 20 % des cancers du sein récidivent* ». Ce sont les cancers dits triple négatif qui sont les plus à risque, avec approximativement 20 à 30 % de rechute. « *Tous types de cancers confondus, on observe un pic de récurrence locale ou d'apparition de métastases deux ans après les traitements* », ajoute-t-il. Car le cancer peut récidiver au niveau du sein lui-même, on parle de récurrence locale, ou à distance, dans d'autres organes ou tissus, ce sont les métastases.

Une base de données pour recenser les cancers du sein métastatiques

Spécialiste en santé publique et épidémiologie à la direction de la recherche de l'Ensemble hospitalier de l'Institut Curie, le Dr Matthieu Carton travaille notamment sur le programme ESME (Épidémiologie-Stratégie Médico-Economique), conduit par Unicancer. Depuis 2008, cette base de données recense – entre autres – les cancers du sein métastatiques dans tous les centres de lutte contre le cancer en France. Elle a déjà donné lieu à plusieurs dizaines de publications scientifiques et continue à être alimentée et étudiée. En 2020, un de ces articles⁶, paru dans *l'European Journal of cancer*, permet de voir que 60 à 70 % des métastases se révèlent plusieurs mois ou années après la tumeur initiale. On parle alors de cancers du sein métastatiques récurrents par opposition à ceux diagnostiqués d'emblée à un stade métastatique, dits « *de novo* ». Les cancers du sein métastatiques récurrents sont aussi associés à un risque de décès 1,5 à 2 fois supérieur par rapport aux *de novo*. Le même article, met en évidence que, parmi les différents types de cancers du sein, les « triple négatif » sont ceux qui récidivent le plus à distance, et plus rapidement que les autres types tumoraux : 52,3 % des métastases de triple négatif sont découvertes entre 6 et 24 mois après la tumeur primitive, contre 24 % pour les HER2+ et 12 % pour les HR+HER2-, qui sont aussi d'emblée plus faciles à soigner que les triple négatif.

L'étude des cellules quiescentes, un enjeu de taille pour lutter contre les récurrences

Les récurrences, locales ou métastatiques, peuvent être le fait de cellules cancéreuses que les spécialistes appellent quiescentes, c'est-à-dire qui sont en dormance. Les chercheurs travaillent donc à une meilleure connaissance de ces cellules et à leur détection avant qu'elles ne se « réveillent ».

« Le risque de récurrence et la sévérité de celle-ci dépend bien sûr aussi de la taille de la tumeur initiale, de l'atteinte des ganglions, des traitements... Mieux on est traité initialement, moins on a de risque de récurrence », conclut le Dr Cottu.

Récidives, un deuxième front contre le cancer du sein

Prise en charge : les stratégies pour éviter et traiter les rechutes

L'Institut Curie bénéficie d'une expérience de longue date et sans cesse renouvelée dans le soin des cancers du sein. De nombreuses stratégies sont mises en œuvre pour éviter les rechutes, et quand elles ne peuvent être évitées, les prendre en charge le mieux possible.

À l'Institut Curie, la grande expertise des radiologues est une première garantie de prise en charge optimale des cancers et du risque de récurrence : « *un radiologue revoit systématiquement tous les dossiers et tous les clichés réalisés ailleurs avant l'entrée en traitement d'une patiente. Cela conduit à modifier la prise en charge dans environ 10 % des cas* », explique le **Dr Adriana Langer, radiologue dans le service de radiodiagnostic de l'Institut Curie**.

Chirurgie de précision et analyse de la tumeur

Les médecins tentent autant que possible de préserver le sein de la patiente, en enlevant uniquement la tumeur. « *On retire néanmoins une marge de sécurité de 5 mm à l'examen macroscopique autour des tissus malades. Un médecin anatomopathologiste examine la pièce opératoire directement au bloc afin de vérifier que ces marges sont suffisantes. S'il observe des tissus suspects à proximité de la limite de résection, le chirurgien retire une marge supplémentaire. Dans les jours qui suivent, les tissus retirés sont baignés de différents réactifs qui permettront aux anatomopathologistes de mettre en lumière les parties cancéreuses au microscope. Après cette seconde analyse plus fine, le chirurgien peut ré-intervenir si nécessaire* », détaille le **Dr Claire Bonneau, chirurgienne sénologue à l'Institut Curie**. Sauf contre-indication, un traitement par radiothérapie vient compléter l'opération. Même en cas de mastectomie totale, il existe un risque que les ganglions lymphatiques situés au niveau de l'aisselle soient atteints par la maladie. Aujourd'hui, la technique du ganglion sentinelle consiste à retirer seulement le ou les premiers relais ganglionnaires. En cas d'atteinte de ces ganglions sentinelles, l'exérèse de toute la chaîne ganglionnaire, le curage ganglionnaire axillaire, sera discutée au cas par cas.

Les bénéfices de la radiothérapie contre les récurrences

En cas de traitement conservateur, une radiothérapie vient compléter l'opération. Les radiothérapeutes disposent d'armes thérapeutiques contre la récurrence. Chez les patientes jeunes, à risque élevé, un boost de radiothérapie est appliqué au niveau du lit opératoire de la tumeur. Le **Dr Youlia Kirova et ses collègues radiothérapeutes de l'Institut Curie**, ont participé à de vastes études internationales qui ont permis d'en démontrer les bénéfices^{7,8}. Dans le cas d'une atteinte ganglionnaire axillaire, les autres aires ganglionnaires seront irradiées pour éviter le risque de récurrence. De même, en cas de mastectomie totale, une irradiation de la paroi thoracique est discutée au cas par cas. Toutes les précautions sont ainsi prises pour réduire le risque de récurrence et préserver les organes à risque. La radiothérapie est adaptée à l'âge, l'état général et l'anatomie de la patiente. Les patientes âgées peuvent par exemple être traitées en seulement cinq séances si elles sont à faible risque de récurrence. L'Institut Curie est par ailleurs le seul établissement dont le personnel est formé à la radiothérapie en décubitus latéral : la patiente étant allongée sur le côté, les rayons peuvent être appliqués sur le sein malade sans risquer d'atteindre d'autres organes.

7 Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27607734/>

8 Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500422/>

La surveillance post-traitement, premier outil d'alerte

Dans les cas de cancers hormonodépendants, l'accent doit être mis sur le suivi de l'hormonothérapie, à prendre pendant cinq à dix ans. Or, « *30 à 40 % des patientes ne vont pas au bout de leur traitement, notamment à cause des effets secondaires, ce qui souligne les besoins de prise en charge spécifique et d'éducation thérapeutique* », regrette le **Dr Cottu, chef adjoint du département d'oncologie médicale de l'Institut Curie**. L'Institut Curie tente donc de mieux convaincre les patientes et de soulager autant que possible les effets indésirables qu'elles peuvent subir.

Le suivi des patientes post-traitement, afin de détecter une éventuelle récurrence, passe également par l'imagerie, « *avec des mammographies annuelles ou une IRM pour les patientes à très haut risque, ainsi que des échographies selon les cas* », conclut le **Dr Langer**.

Quand, malgré toutes ces précautions, une récurrence survient au niveau du sein traité, une seconde intervention par mastectomie totale est préconisée qui peut être suivie par une reconstruction mammaire dans le même acte chirurgical selon la morphologie du sein et les antécédents médicaux de la patiente.

Récidives, un deuxième front contre le cancer du sein

Recherche fondamentale : comprendre les rechutes pour mettre au point les traitements de demain

La compréhension des mécanismes à l'origine des rechutes et la manière de les éviter ou de les prédire est également au cœur des préoccupations des équipes de recherche de l'Institut Curie.

Prédire l'envahissement tumoral

L'Institut Curie a plusieurs projets en cours pour mieux utiliser le PET-scan afin de prédire efficacement l'envahissement ganglionnaire à partir des images de la tumeur primaire, de son environnement, et des régions potentiellement envahies. « *Nous analysons les images de 600 patientes prises en charge à l'Institut Curie et dont on sait que leurs ganglions axillaires étaient le siège de métastases. Nous utilisons des méthodes d'intelligence artificielle pour identifier des signatures de cet envahissement : volume de la tumeur mammaire, nécrose, consommation de sucre de la tumeur... Le but est d'épargner aux patientes des biopsies aujourd'hui nécessaires pour faire ce diagnostic, le plus important étant de bien reconnaître les caractéristiques des tumeurs associées à un envahissement ganglionnaire*, décrit le **Dr Irène Buvat, directrice du laboratoire d'Imagerie translationnelle en oncologie (Inserm U1288 / Institut Curie)**. *Nous nous appuyons aussi sur les travaux du Dr Fatima Mechta-Grigoriou⁹ sur les protéines d'activation des fibroblastes (FAP) pour prédire et essayer de mettre en évidence sur des PET-scan du corps entier l'apparition de métastases non révélées par les marqueurs habituels, les métastases cérébrales en particulier.* »

Vers une compréhension de plus en plus pointue du fonctionnement des lymphocytes

L'équipe Immunothérapie translationnelle dirigée par le Dr **Eliane Piaggio, dans l'unité Immunité et cancer (Inserm U932 / Institut Curie)**, cherche de son côté à mieux comprendre les modes d'action de l'immunothérapie pour tenter d'augmenter l'efficacité de ces traitements. Elle a par exemple observé que, si les lymphocytes présents dans la tumeur sont neutralisés par l'environnement tumoral qui leur est néfaste, ils sont toujours actifs dans les ganglions lymphatiques, et que ces ganglions qui drainent la tumeur contiennent beaucoup de lymphocytes capables de faire régresser la tumeur². Dans une étude récente publiée dans la revue *Cell*³, son équipe a aussi mis en évidence l'importance d'un autre type de leucocytes, des macrophages qui produisent la protéine FOLR2, capables d'activer les lymphocytes T anti-tumoraux, facilitant ainsi l'élimination de la tumeur. Elle a aussi observé des différences dans le fonctionnement d'autres lymphocytes (CD4+ CD39+, NK, ILC...) chez les patientes atteintes de cancer du sein par rapport à des personnes en bonne santé. L'étude de toutes ces cellules impliquées dans l'immunité sont autant de pistes pour améliorer la prise en charge des cancers du sein et de leur risque de rechute.

⁹ [Cancer du sein triple négatif : vers une nouvelle génération de thérapies jamais explorées](#)

L'épigénétique, un levier pour contrer les résistances

Le Dr Céline Vallot et ses collègues « *étudient comment certaines cellules tumorales parviennent à se rendre invisibles aux traitements, et peuvent ainsi donner lieu à des rechutes* », explique la **cheffe de l'équipe Dynamique de la plasticité épigénétique dans le cancer au sein de l'unité Dynamique de l'information génétique : bases fondamentales et cancer (CNRS UMR3244 / Institut Curie / Sorbonne Université)**. Elle travaille sur l'épigénétique, c'est-à-dire comment les cellules modifient l'expression de leurs gènes, et a développé une grande expertise dans les techniques de « cellule unique », qui permettent d'observer les cellules une par une, stratégie indispensable pour détecter, parmi des milliers de cellules cancéreuses, les quelques-unes à l'origine de cet échappement aux traitements. Elle a même trouvé un moyen de les bloquer : « *En mars 2022, nous avons démontré, dans Nature Genetics¹⁰, qu'une molécule inhibitrice des modifications épigénétiques pouvait lever ces résistances aux traitements dans les cancers du sein triple négatif* », se félicite la chercheuse. Prochaine étape : trouver un autre inhibiteur capable de la même prouesse mais sans la toxicité manifestée par la molécule utilisée dans cette expérience.

L'importance des xénogreffes pour étudier les récidives

Les travaux du Dr Céline Vallot ainsi que bien d'autres à l'Institut Curie, n'auraient pu voir le jour sans l'expertise du Dr **Elisabetta Marangoni, chercheuse dans le laboratoire d'investigation pré-clinique du département de recherche translationnelle** concernant les xénogreffes. « *Ces modèles précliniques sont très précieux car ils sont les plus proches de la réalité médicale, explique-t-elle. Concrètement, les échantillons sont issus, avec le consentement éclairé des patientes, de pièces opératoires, de biopsies ou de prélèvements de cellules circulantes* ». Les chercheurs peuvent observer *in vivo* l'apparition de récidives ou analyser et comparer tumeurs d'origine et tissus issus de récidives locales ou de métastases. Ainsi, elle publiait en 2020 des découvertes importantes sur les métastases osseuses de cancer du sein dans *Nature Communications*¹¹.

Le rôle du fer dans la résistance aux traitements

Le Dr Raphaël Rodriguez, chef de l'équipe **Chemical Biology** dans l'unité **Chimie et biologie de la cellule (CNRS UMR3666 / Inserm U1143 / Institut Curie)** étudie un phénomène de résistance aux traitements, lié cette fois à un mécanisme d'absorption du fer dans les cellules cancéreuses. Et lui aussi a publié en mars dernier une avancée importante sur le sujet, dans *Cancer Discovery*¹² : une molécule qu'il a développée, l'ironomycine, se révèle capable de contrer une résistance aux chimiothérapies. Ces travaux portaient sur des leucémies, mais le chercheur a bon espoir qu'ils puissent s'appliquer à des tumeurs solides comme le cancer du sein. [Une molécule mise au point à l'Institut Curie se révèle par exemple capable de contrer une résistance aux chimiothérapies.](#)

10 H3K27me3 conditions chemotolerance in triple-negative breast cancer
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35410383>

11 PLK1 inhibition exhibits strong anti-tumoral activity in CCND1-driven breast cancer metastases with acquired palbociclib resistance : <https://www.nature.com/articles/s41467-020-17697-1>

12 Pharmacologic Reduction of Mitochondrial Iron Triggers a Noncanonical BAX/BAK-Dependent Cell Death : <https://curie.fr/publications/pharmacologic-reduction-mitochondrial-iron-triggers-noncanonical-baxbak-dependent-cell>

Récidives, un deuxième front contre le cancer du sein

Recherche clinique : des essais cliniques innovants pour lutter contre les rechutes

À la fois centre de recherche et centre hospitalier de pointe, l'Institut Curie dispose de tous les atouts pour mener de nombreux essais cliniques d'envergure internationale et contribuer ainsi de façon majeure aux progrès thérapeutiques, en particulier contre les cancers les plus agressifs et les plus sujets à récurrence.

L'Institut Curie a reçu l'an dernier un soutien majeur, de 9 921 000 €, du Programme d'investissements d'avenir afin de mettre au point de nouvelles thérapies cellulaires contre le cancer du sein et notamment les cancers dits triple négatif, particulièrement sujets aux récurrences. À partir de 2025, après une première phase de recherche appliquée menée en laboratoire et l'obtention de toutes les autorisations, dans le cadre d'un projet nommé EpCART, en collaboration avec le Dr Marion Alcantara de l'Ensemble hospitalier, 35 patientes de l'Institut Curie recevront leurs propres cellules immunitaires reprogrammées génétiquement afin de lutter contre leur cancer. « *Ces cellules appelées CAR-T ont montré des résultats spectaculaires contre certains cancers du sang. Cette fois, nous allons les mettre au service de la lutte contre les tumeurs solides en utilisant une stratégie nouvelle : les manipuler au niveau épigénétique pour augmenter leur persistance une fois injectées chez la patiente* », détaille le Dr **Sebastian Amigorena, directeur du centre d'Immunothérapie de l'Institut Curie**. Un domaine d'expertise dans lequel l'Institut Curie est reconnu au niveau international.

Une tentative de désescalade thérapeutique à l'aide de traitements plus ciblés

Toujours contre les cancers du sein dits triple négatif, l'Institut Curie compte déployer une autre stratégie, tout aussi innovante : « *Contre ces cancers agressifs, on utilise aujourd'hui des traitements eux aussi agressifs. Nous allons donc tenter une désescalade thérapeutique, avec des traitements plus ciblés et moins toxiques, sans chimiothérapie* », explique le Dr **Anne-Sophie Hamy-Petit, médecin gynécologue et oncologue à l'Institut Curie**. Avec le soutien du laboratoire AstraZeneca, une quinzaine de centres membres du réseau de l'EORTC sont en train de monter un essai baptisé NOBLE (EORTC 1984). Dans ce cadre, il est prévu que « *l'Institut Curie centralise les analyses moléculaires pour l'ensemble des 455 patientes concernées pour déterminer celles qui sont porteuses de mutations des gènes BRCA ou d'une anomalie HRD qui les rend particulièrement sensibles aux inhibiteurs de PARP. Une partie d'entre elles recevra alors une molécule appelée olaparib (inhibiteur de PARP) seule ou combinée au durvalumab (immunothérapie, inhibiteur de PD-L1)* », détaille le médecin. Ces deux médicaments devraient permettre à leur système immunitaire de mieux reconnaître les cellules cancéreuses et les combattre.

Les fibroblastes au cœur d'un nouvel essai clinique

Le Dr **Fatima Mechta-Grigoriou, cheffe de l'équipe Stress et Cancer et directrice adjointe de l'unité Cancer, hétérogénéité, instabilité et plasticité (Inserm U830 / Institut Curie)**, est la coordinatrice d'un projet soutenu par un investissement d'avenir de plus de 9 millions d'euros, baptisé CASSIOPEIA. Il se base sur son expertise de longue date sur les fibroblastes, cellules impliquées dans la propagation métastatique et les résistances aux traitements. « *La force de ce projet, c'est de détecter et cibler très spécifiquement les fibroblastes responsables des rechutes* », explique la spécialiste. Avec l'implication du Dr **François-Clément Bidard, médecin chercheur en oncologie médicale, responsable du groupe de recherche translationnelle Biomarqueurs tumoraux circulants à l'Institut Curie**, un premier volet du projet s'attachera à détecter ces fibroblastes, grâce à un radiotraceur jamais encore utilisé en France, le FAPI pour Fibroblast Activation Protein Inhibitor, et à le comparer à la mesure d'ADN tumoral circulant, une technique déjà utilisée.

Un deuxième volet du projet, mené en partenariat avec l'Institut Roche, combinera deux immunothérapies, le tiragolumab et l'atezolizumab, afin de mieux lutter contre les résistances à ces traitements. Enfin, un troisième volet évaluera une nouvelle approche thérapeutique ciblant les fibroblastes grâce à un nouveau marqueur, ANTXR1, breveté par l'Institut Curie, et surexprimé dans les fibroblastes liés à la résistance aux immunothérapies.

De nouvelles perspectives pour l'essai PADA-1

Enfin, avec 83 centres impliqués en France et plus de 1000 patientes incluses, l'essai PADA-1, coordonné par le **Pr François-Clément Bidard**, impressionne par son ampleur, tout autant que par ses perspectives : il a démontré que l'on pouvait retarder très significativement l'évolution du cancer en cours d'hormonothérapie en détectant une mutation de résistance à l'hormonothérapie et en la ciblant par un changement de traitement. Les chercheurs veulent maintenant en savoir plus sur les implications cliniques de ces mutations du gène ESR1 et essayer de prédire quelles patientes pourraient développer de telles mutations.

Récidives, un deuxième front contre le cancer du sein

Accompagnement : des programmes et des outils pour aider les femmes

L'appréhension du risque de récurrence est très présente pour beaucoup de femmes atteintes ou en rémission d'un cancer du sein. L'Institut Curie, grâce notamment à son département interdisciplinaire de Soins de support, ne cesse de multiplier programmes et outils d'accompagnement de cette crainte légitime. Par ailleurs, l'activité physique adaptée et la nutrition sont au cœur de l'accompagnement des femmes pour les inciter à adopter des comportements qui peuvent fortement diminuer le risque de rechute.

En fonction de ce que le médecin leur a dit, de ce qu'elles ont lu sur internet, des expériences du cancer qu'elles ont pu vivre autour d'elles, la plupart des patientes sont au courant du risque de rechute locale ou à distance. *« À l'annonce d'un cancer, elles se disent "non seulement je vais devoir accepter des traitements lourds, mais quelque chose a définitivement changé dans ma vie". Elles se sentent vulnérables et ont perdu ce sentiment d'immortalité avec lequel on naît. L'équipe de psycho-oncologie de l'Institut Curie essaye de répondre à cette appréhension bien légitime »*, explique le **Dr Sylvie Dolbeault, psychiatre, cheffe du service Psycho-oncologie et social**. Des consultations avec un psychiatre ou psychologue peuvent être mises en place pour les patientes qui souffrent de troubles anxieux en lien avec cette peur de la récurrence et qui, lorsqu'elle dure, est à risque d'entraîner des troubles dépressifs. L'Institut Curie propose également des groupes de relaxation accueillant 6 à 8 patientes, accompagnées par un psychologue, qui permettent de découvrir différentes approches de médiation psycho-corporelle : respiration et relaxation, auto-hypnose, méditation de pleine conscience, EMDR (une technique qui consiste à travailler sur des expériences de vie perturbantes ou traumatisantes en s'appuyant sur des mouvements oculaires) ...

Le service du Dr Dolbeault travaille toujours en étroite relation avec les médecins oncologues et radiothérapeutes afin que la question de la récurrence soit abordée au décours des traitements et non seulement en fin de traitement : *« Les femmes ont d'autant plus de préoccupations anxieuses qu'elles n'ont pu anticiper la période du post-traitement. Les traitements d'hormonothérapie qui peuvent être prescrits pour cinq ou dix ans diminuent le risque de récurrence mais ne l'annulent pas complètement. Cette notion doit être bien explicitée »*. C'est pourquoi une unité de « délégation de la surveillance » a été mise en place. *« En plus de leur médecin référent, les patientes rencontrent une secrétaire médicale ou une infirmière formée spécifiquement qui leur remet des informations sur l'agenda de leur suivi post-traitement, l'alternance entre le suivi à l'hôpital et leur gynécologue de ville ; et qui permet de diminuer le sentiment d'abandon souvent décrit par les femmes à ce moment particulier »*, décrit le Dr Dolbeault. *« Un livret d'une quinzaine de pages leur est également remis qui contient toutes ces explications sur les traitements hormonaux, leur but, leurs effets secondaires ainsi que les contacts disponibles pour en parler ou compléter leur prise en charge »*, complète le **Dr Carole Bouleuc, cheffe de département de Soins de support pour le patient en oncologie (DISSPO)**.

Pour les femmes inactives ou sédentaires, l'Institut Curie propose un programme d'activité physique adaptée pour initier les femmes à une pratique régulière dont on connaît les bénéfices sur la diminution du risque de récurrence, la réduction de la fatigue et l'amélioration de la qualité de vie. L'activité physique adaptée fait désormais partie du plan de traitement et peut être prescrite. Des centaines d'essais cliniques lui sont consacrées, et il est d'ores et déjà prouvé qu'elle réduit de 24% le risque de rechute dans le cancer du sein.