

LE JOURNAL

HORS SÉRIE

DE **L'INSTITUT CURIE**

COMPRENDRE POUR AGIR CONTRE LE CANCER



Le « modèle Curie »
L'alliance au
bénéfice des patients

LE « MODÈLE CURIE » : UNE PASSERELLE ENTRE RECHERCHE ET SOIN



À l'Institut Curie, les laboratoires de recherche jouxtent les services hospitaliers : des conditions idéales pour que les innovations bénéficient sans tarder aux patients.

Pedro Lombardi/Institut Curie

SOMMAIRE

- ➔ **Interview croisée**
Collaboration médecin-chercheur :
deux protagonistes de l'Institut Curie témoignent p. 4
- ➔ **Générosité**
Contre les cancers de l'enfant, ensemble,
on est plus forts p. 6

L'étroite collaboration entre médecins et chercheurs, modèle de l'Institut Curie, lui permet d'occuper aujourd'hui une place mondialement reconnue dans la prise en charge des jeunes patients atteints d'une tumeur d'Ewing. La réflexion commune des pédiatres oncologues, des généticiens et des biologistes a en effet permis d'améliorer considérablement le diagnostic ainsi que le traitement de ce cancer.

C'est une histoire qui a plus de 30 ans. Dans les années 1970, les services de pédiatrie et de médecine oncologique de l'hôpital de l'Institut Curie étaient déjà reconnus pour leur compétence dans la prise en charge des patients atteints d'une **tumeur (ou sarcome) d'Ewing**. À l'époque, on ne savait pourtant que très peu de chose de cette maladie qui s'attaque aux os des enfants et des adolescents. C'était sans compter le travail formidable qu'allaient entreprendre médecins et chercheurs de l'Institut, main dans la main, pour mieux comprendre et mieux lutter contre cette maladie.

Dès 1984, en étudiant des tumeurs prélevées chez des patients traités à l'Institut Curie, une équipe de généticiens, menée par Alain Aurias, découvre l'altération génétique à l'origine des tumeurs d'Ewing. Il s'agit d'une translocation, c'est-à-dire la migration d'un fragment de chromosome qui vient fusionner avec un autre chromosome. Neuf années seront ensuite nécessaires avant qu'Olivier Delattre, pédiatre faisant de la recherche son activité à temps plein, parvienne à caractériser précisément cette anomalie avec son équipe Inserm. La même année, le laboratoire de transfert de l'Institut Curie, véritable passerelle entre la recherche et la médecine, invite le Dr Delattre à développer sans attendre des outils de diagnostic clinique à partir de ses premiers résultats sur les signatures génétiques.

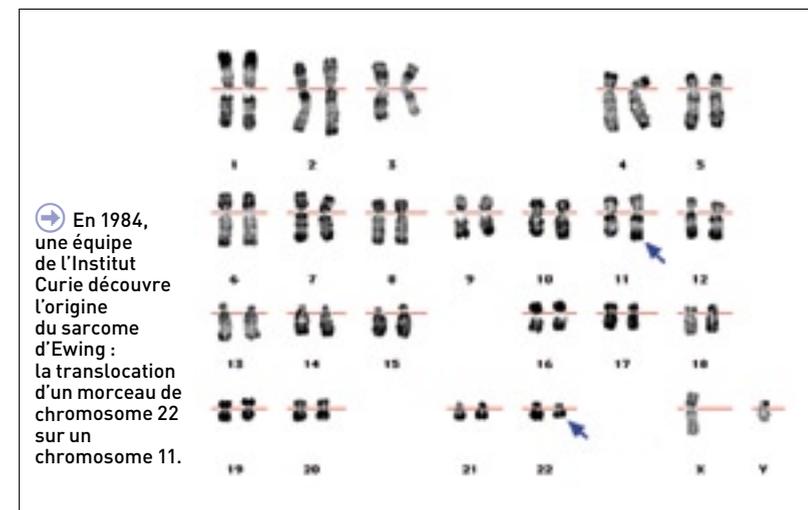
L'origine de la maladie élucidée

Pour comprendre l'histoire même de la maladie, les chercheurs décident alors de s'intéresser à la protéine qui n'existe que lorsque cette erreur génétique se produit. Pour cela, ils observent le comportement d'autres gènes lorsque cette « protéine pathologique » existe ou non. C'est ainsi qu'en 2004, l'équipe « Génétique et biologie des tumeurs pédiatriques » d'Olivier Delattre identifie 86 gènes dont l'expression est modifiée en l'absence de cette protéine anormale ! Cependant, un gène retient particulièrement leur attention : il s'agit d'IGFBP-3. Ce gène, au nom de code barbare, ne remplit pas son rôle dans les cellules tumorales, tandis qu'il est rétabli en l'absence de la protéine pathologique.

La protéine issue du gène IGFBP-3 est connue pour sa mission importante dans le contrôle des messagers cellulaires. Elle régule notamment ■■■

La tumeur d'Ewing ou sarcome d'Ewing

- Deuxième cancer des os le plus fréquent : 80 à 120 nouveaux cas par an en France.
- Survient le plus souvent entre 10 et 20 ans.
- Localisée dans les os du bassin, côtes, fémurs, tibias, péronés.
- Fort pouvoir invasif.



J. Couturier/Service de génétique/Institut Curie



A. Les cure/Institut Curie

➔ L'Institut Curie se classe parmi les experts mondiaux de la tumeur d'Ewing, un cancer qui s'attaque aux os des enfants et des adolescents.

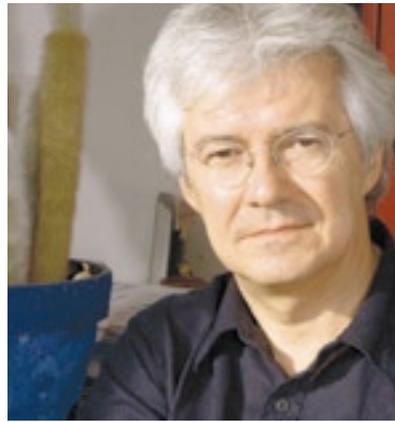
INTERVIEW CROISÉE

Collaboration médecin-chercheur : deux protagonistes de l'Institut Curie témoignent



S. Laure/Institut Curie

LE D^R OLIVIER DELATTRE
DIRIGE L'UNITÉ DE RECHERCHE
« GÉNÉTIQUE ET BIOLOGIE DES
CANCERS » INSERM/INSTITUT CURIE.



A. Lescure/Institut Curie

LE D^R JEAN MICHON
DIRIGE LE DÉPARTEMENT
DE PÉDIATRIE ONCOLOGIQUE
DE L'INSTITUT CURIE.

Dans quelles conditions s'exerce votre collaboration ?

O. D. : Si chacun d'entre nous est très impliqué dans son domaine, nous avons aussi une culture commune qui est essentielle. Plusieurs pédiatres ont une formation scientifique qui leur permet de comprendre ce qui se fait au laboratoire, et certains chercheurs ont une bonne connaissance des maladies traitées dans le service.
J. M. : Il existe aussi des passerelles humaines : certains pédiatres passent régulièrement du temps, sous forme de stages ou durant leur thèse, dans le laboratoire d'Olivier Delattre. Ils sont donc au fait de la manière dont on mène des recherches.

Auriez-vous pu engager une telle collaboration sans résider sous le même toit ?

O. D. : Cela aurait été plus difficile, il ne faut pas se voiler la face. Rapprocher la recherche et la médecine au plus près du malade permet une bien meilleure collaboration, ce sont des conditions optimales !
J. M. : Nous avons, en effet, beaucoup de chance de pouvoir collaborer au sein d'une même institution, mais ce n'est pas le cas partout. Des relations entre recherche et médecine peuvent être mises en place sous forme de réseaux de travail, même en des lieux géographiques différents. D'ailleurs, concernant la tumeur d'Ewing, il n'y a pas seulement l'Institut Curie, mais aussi d'autres équipes de recherche françaises et toutes les équipes médicales

concernées de la Société française de lutte contre les cancers de l'enfant qui nous ont aidés au fur et à mesure de ces travaux.

Quelle est la place réservée aux malades ?

J. M. : Ils sont, bien entendu, au centre de notre collaboration ! Nous, médecins, apportons des cas cliniques, du matériel biologique et posons beaucoup de questions à nos collègues chercheurs.
O. D. : Dans notre travail sur la tumeur d'Ewing, les retombées immédiates de ce projet assez fondamental étaient d'abord d'ordre diagnostique : comment mieux identifier ce cancer chez les malades ? Maintenant, nous nous orientons vers la recherche de nouvelles thérapies. L'un des objectifs est donc de conduire des essais cliniques avec les malades et en partenariat avec l'industrie pharmaceutique.

La cancérologie se prête-t-elle facilement à cette forme de collaboration entre recherche et médecine ?

O. D. : Ce n'est pas aussi évident qu'il y paraît ! En effet, c'est une discipline très vaste et qui exige des connaissances variées, tant en médecine que dans plusieurs domaines de la biologie fondamentale (génétique, biologie cellulaire...). Le recouvrement entre ces deux domaines reste encore très mince. Il est donc difficile d'imaginer qu'une seule personne puisse maîtriser ces multiples dimensions. Il faut donc collaborer. Par contre, des disciplines comme l'immunologie ou l'endocrinologie, mieux définies et plus focalisées, semblent beaucoup plus à même de voir émerger des personnes capables de combiner activité de recherche et activité médicale.

Propos recueillis par Émilie Gillet

■ ■ ■ un facteur de croissance (IGF-1) essentiel dans des mécanismes comme la prolifération et la mort des cellules. Les chercheurs de l'Institut Curie viennent donc de mettre la main sur une étape clé du développement d'une tumeur d'Ewing : la protéine pathologique empêche le bon fonctionnement du régulateur du cycle cellulaire, et conduit ainsi à une prolifération excessive des cellules. Mais il reste encore de nombreux mystères. Jusqu'à il y a peu de temps, on ne savait encore rien du type de cellule dans lequel l'altération génétique opère. Ce n'est que cette année, en 2007, que l'équipe

d'Olivier Delattre l'a identifié : il s'agit des cellules du mésenchyme, le tissu de soutien aux autres organes. Cette découverte permettra, entre autres, de construire un modèle animal de la tumeur d'Ewing, étape essentielle à la mise au point de nouveaux traitements.

Sur la voie d'un pronostic plus fiable

Lors du diagnostic des tumeurs d'Ewing, 20 à 30 % des patients ont déjà des métastases, tumeurs secondaires qui se développent principalement au niveau des poumons, des os et de la moelle ■ ■ ■

UN ESPOIR THÉRAPEUTIQUE POUR DE NOMBREUX AUTRES MALADES

Comme le facteur IGF-1 se trouve fréquemment altéré, y compris dans d'autres cancers, de l'adulte, l'industrie pharmaceutique est très intéressée par ces recherches.

■ ■ ■ osseuse. Ces métastases sont des facteurs de mauvais pronostic de ce cancer. Chez les 70 à 80 % des patients dont le sarcome ne s'est pas disséminé (forme localisée), il est aujourd'hui très difficile de connaître quels sont ceux qui risquent de développer des métastases. Pour dresser un pronostic, les médecins n'ont que deux indicateurs à leur portée : la taille de la tumeur, sa localisation auxquelles s'ajoute, en cours de traitements, sa sensibilité aux thérapeutiques. À la demande des cliniciens, les chercheurs sont donc en quête d'un « marqueur biologique » qui leur permettrait d'établir un pronostic plus fiable dès le diagnostic. En effet, identifier le plus tôt possible les patients qui risquent de développer des métastases permet de leur proposer un traitement adapté au plus vite. Depuis plusieurs années, les équipes de l'Institut Curie étudient ainsi la valeur prédictive de la présence de cellules tumorales dans la circulation sanguine ou dans la moelle osseuse au moment du diagnostic. Pour cela, il a tout d'abord été mis au point un test spécifique pour détecter l'altération

génétique caractéristique de la tumeur d'Ewing. Puis, les chercheurs ont développé une méthode pour reconnaître cette signature moléculaire dans un échantillon de sang ou de moelle osseuse. Il est ainsi possible de repérer la présence d'une seule cellule tumorale parmi un million d'autres cellules ! D'après les premières études, il semble que la présence de cellules malignes au niveau de la moelle osseuse indique le risque d'une rechute précoce. Par ailleurs, chez les patients ayant une tumeur localisée et des cellules tumorales circulantes, l'évolution de la maladie et la survenue de rechutes sont comparables à celle de patients qui ont déjà des métastases.

Un plan de traitement qui s'affine sans cesse

En trente ans, la prise en charge de la tumeur d'Ewing, à l'origine essentiellement basée sur la radiothérapie, a profondément évolué. Aujourd'hui, les patients atteints de formes localisées sont le plus souvent opérés avant de se voir proposer une ■ ■ ■

GÉNÉROSITÉ

Contre les cancers de l'enfant, ensemble, on est plus forts

Les soutiens financiers de l'Institut Curie sont très diversifiés. C'est ce qui fait sa force et sa réactivité. La mobilisation autour de la lutte contre la tumeur d'Ewing, et contre les cancers de l'enfant en général, est de plus en plus importante. De nombreuses initiatives individuelles deviennent rapidement de belles aventures collectives, permettant aux équipes de l'Institut Curie de monter des projets et de les réaliser pour le plus grand bénéfice des enfants soignés pour un cancer. Ces initiatives complètent les gestes solidaires de dizaines de milliers de donateurs et les actions de nombreuses associations telles que Réagir, Oligocytes, la Course de Timo, Hubert-Gouin, Les Bagouz' à Manon, le Rotary Club de Suresnes, les associations Christelle-Bouillot et Olivier-Chappe, Couleur Jade, Rétinostop, l'Apaesic (Association des parents et amis d'enfants soignés à l'Institut Curie), La Ligue contre le cancer, la Fondation pour la recherche médicale, la Fondation de France et l'Association pour la recherche sur le cancer. Toutes soutiennent régulièrement des jeunes chercheurs et des projets axés sur les enfants ou adolescents atteints de



DR/Institut Curie

↑ Tout comme l'association Les Bagouz' à Manon, de nombreuses initiatives collectives soutiennent la recherche sur les tumeurs de l'enfant menée à l'Institut Curie par ses équipes médicales et de recherche.

cancer. Depuis 2003, la Fédération française de rugby et le XV de France se sont également engagés en faveur de la campagne de solidarité et d'appel aux dons « Ensemble, gagnons le match contre les cancers de l'enfant », avec l'appui du Stade de France, de France

Télévisions et de nombreux médias. Chaque année, l'ensemble de ces soutiens à la lutte contre les cancers de l'enfant menée à l'Institut Curie finance à hauteur d'environ 500 000 euros des programmes de recherche ou d'amélioration de la qualité de vie des jeunes patients.

Participer à une étude clinique

Le consentement des parents est obligatoire pour toute étude impliquant leur enfant.



Noak/Le bar Floréal/Institut Curie

LA PARTICIPATION OU INCLUSION DU PATIENT

Précisés pour chaque essai clinique, les critères permettant la participation des personnes soignées sont stricts et encadrés par la loi.

Les médecins-investigateurs, aidés par tous les membres de l'équipe hospitalière, vérifient les critères (paramètres cliniques, biologiques et d'imagerie) pour inclure ou non un patient. Dès qu'il l'estime possible, le médecin impliqué dans une étude peut proposer à des patients d'y participer.

Le patient qui a connaissance d'une étude menée dans un établissement de soins peut demander à y participer.

L'INFORMATION ET LE CONSENTEMENT

Depuis 1988 (loi Huriot-Sérusclat), le recueil du « consentement libre, éclairé et exprès » de toute personne participant à une recherche biomédicale est obligatoire. Pour un mineur, le consentement est demandé aux parents (lire ci-contre).

- **Consentement libre** : cette participation est volontaire et n'est en aucun cas obligatoire.
- **Consentement éclairé** : l'investigateur doit faire « toute la lumière » sur l'étude par une information claire et complète. L'investigateur explique au malade les objectifs de l'essai, ses modalités (protocole), ses bénéfices, ses effets secondaires possibles, ses contraintes et ses risques éventuels. Un document d'information, reprenant l'essentiel des données, est ensuite remis au malade pour réflexion.
- **Consentement exprès** : le recueil du consentement doit être fait par écrit. S'il est d'accord, le patient formalise donc son choix en signant, en même temps que le médecin-investigateur, une sorte de partenariat. La signature du médecin ne le dégage pas de ses responsabilités. Le patient peut, à tout moment, revenir sur sa décision et retirer son consentement sans avoir à se justifier. Dans ce cas, la personne soignée continuera de bénéficier des traitements connus les plus adaptés.

PENDANT L'ÉTUDE CLINIQUE

Le patient est protégé par la loi ; une assurance est souscrite pour garantir sa responsabilité civile. Le protocole de l'essai ne peut être modifié qu'avec l'accord des autorités de santé. Régulièrement informées, celles-ci peuvent, à tout moment, suspendre, voire interdire l'essai si elles le jugent inefficace, toxique, ou s'il y a violation majeure du protocole. L'essai est pratiqué sous surveillance médicale constante. Souvent, des questionnaires doivent être remplis par ou avec le patient pour évaluer sa qualité de vie (effets secondaires, douleur...).

APRÈS L'ESSAI CLINIQUE

Attentif aux revendications des malades, le législateur a introduit, en 2002, une nouvelle obligation : la diffusion des résultats globaux de l'étude auprès des patients partenaires qui le souhaitent.

Le cas des enfants

Le mineur ne peut être tenu à l'écart des décisions. L'information fournie aux parents est également donnée à leur enfant d'une manière adaptée à son âge ; la remise d'un document est possible selon son âge et son souhait. Le consentement est donné par les parents ou le(s) titulaire(s) de l'autorité parentale. Le recueil de celui-ci est obligatoire, mais le médecin ne peut passer outre l'éventuel refus du mineur. La signature du mineur n'est pas obligatoire. Dans cette démarche de recherche, comme dans toute la démarche de soins dans laquelle elle s'intègre, c'est bien l'indispensable alliance thérapeutique qu'il faut chercher à établir et maintenir entre les patients, les parents et les soignants.

L'information fournie aux parents l'est aussi à leur enfant d'une manière adaptée à son âge.



A. Lescaire/Institut Curie

POUR EN SAVOIR PLUS
Guide de la recherche clinique
sur www.curie.fr

P^r FRANÇOIS DOZ
DIRECTEUR DÉLÉGUÉ POUR L'ENSEIGNEMENT ET LA RECHERCHE À L'HÔPITAL DE L'INSTITUT CURIE

Le transfert : un véritable catalyseur d'avancées médicales

Le Centre de recherche de l'Institut Curie est le socle qui assure l'approfondissement des connaissances, l'avancée de la recherche fondamentale. L'hôpital de l'Institut expérimente et valide, quant à lui, de nouvelles stratégies thérapeutiques avec la participation des patients, et veille à la diffusion de ces innovations. À la jonction de ces deux mondes, s'exerce une discipline qu'on appelle le transfert. Ses objectifs ? Mettre au plus vite les résultats scientifiques au service de la médecine, participer à la validation d'hypothèses, être un catalyseur d'avancées, un passeur de découvertes.

Pour ce faire, ses équipes et ses plates-formes technologiques de pointe sont au service des projets dirigés par des médecins et des chercheurs sur des thématiques proches de l'application médicale. Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique dispose, par exemple, d'anticorps qui pourraient « interagir » et bloquer les éléments cellulaires altérés dans les tumeurs d'Ewing. Tous les ingrédients d'un rapprochement efficace sont disponibles : des patients, demandeurs d'essais thérapeutiques, l'hôpital disposant d'un savoir-faire, le Centre de recherche fort de son expertise dans ce domaine de la signalisation cellulaire. Des essais cliniques initiés il y a quelques mois visent à savoir identifier au préalable les malades qui seront réceptifs au traitement. En effet, proposer aux patients une thérapie lourde — et coûteuse — est éthiquement — et économiquement — raisonnable, dès lors que son

efficacité est démontrée et que les critères de prescription visant le seul bénéficiaire de la personne soignée sont respectés. Son bénéficiaire, c'est ce que vise notre engagement quotidien face aux tumeurs d'Ewing, comme face aux autres affections cancéreuses sur lesquelles nous nous penchons à l'Institut Curie.

Sergio Roman-Roman, chef du Département de transfert et de recherche préclinique de l'Institut Curie.



Pedro Lombardi/Institut Curie

Passeur de découvertes, Sergio Roman-Roman (à droite) dirige le Département de transfert et de recherche préclinique qui tâche de transformer les avancées scientifiques en applications médicales.

■■■ chimiothérapie. Grâce à cette association, le taux de survie à 5 ans est passé de 10 % à la fin des années 1960, à 60 % actuellement ! Mais aucun plan de traitement n'est aussi efficace face aux formes métastatiques, pour lesquelles le taux de survie reste mauvais, surtout en cas de métastases osseuses ou de la moelle.

Il faut améliorer les traitements contre les métastases.

Tout récemment, les pédiatres de l'Institut Curie ont participé à une vaste étude nationale suggérant qu'une amélioration de la survie chez certains de leurs jeunes patients à haut risque était possible grâce à une chimiothérapie à haute dose. Dès lors, les spécialistes du Département d'oncologie médicale de l'Institut Curie se sont demandé si le recours à cette forme de chimiothérapie présentait aussi un avantage chez les patients adultes. D'après une étude rétrospective portant sur 46 malades traités à l'Institut entre 1987 et 2000, il semble bien que ce protocole particulier soit synonyme

d'un meilleur taux de survie. Les médecins et les pédiatres tentent désormais, en participant à une grande étude internationale, de démontrer la pertinence de cette approche chez les patients plus jeunes. Face à cette pathologie, les progrès réalisés grâce à la collaboration entre médecins et chercheurs sont donc considérables, mais il reste encore beaucoup à faire. Et les équipes ne relâchent pas leurs efforts. Alors que les médecins vont bientôt démarrer des essais cliniques pour évaluer l'intérêt d'une thérapie ciblant le facteur de croissance IGF-1, les chercheurs travaillent pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Ils espèrent aussi parvenir à caractériser le profil génétique de chaque tumeur, établir des corrélations avec l'efficacité des traitements, et ainsi pouvoir personnaliser de plus en plus la prise en charge des malades. Car c'est bien leur devenir qui motive le travail de l'ensemble des équipes de l'Institut.

Dossier réalisé par **Émilie Gillet**

LE JOURNAL DE L'INSTITUT CURIE COMPRENDRE POUR AGIR CONTRE LE CANCER EST ÉDITÉ PAR L'INSTITUT CURIE, 26 RUE D'ULM, 75248 PARIS CEDEX 05 - JOURNAL.CURIE@CURIE.FR - WWW.CURIE.FR - DIRECTEUR DE LA PUBLICATION : P^r CLAUDE HURIOT - RÉDACTRICE EN CHEF : NATHALIE BOISSIÈRE - ICONOGRAPHIE : CÉCILE CHARRÉ (01 44 32 40 51) - DONS ET ABBONNEMENTS : YOVAN VUJOSEVIC (01 44 32 40 80) - ABBONNEMENT POUR 4 NUMÉROS/AN : 6 € - PHOTO DE COUVERTURE : CÉCILE CHARRÉ/PEDRO LOMBARDI/INSTITUT CURIE - GOODSHOOT - CRÉATION ET RÉALISATION : CITIZEN PRESS (01 53 00 10 00) - FABRICATION : TC GRAPHITE (MONTREUIL/BOIS) - IMPRESSION : VINCENT - 26 AVENUE CHARLES-BEDAUX 37000 TOURS - NUMÉRO DE COMMISSION PARITAIRE : 0907H82469 - DÉPÔT LÉGAL DU HORS SÉRIE N° 7 : DÉCEMBRE 2007 - CE NUMÉRO A ÉTÉ IMPRIMÉ À 155 000 EXEMPLAIRES.

institut Curie
Ensemble, prenons le cancer de vitesse.