

LE JOURNAL

DE **L'INSTITUT CURIE**

COMPRENDRE POUR AGIR CONTRE LE CANCER

ACTUALITÉS

**Pr Jean-Nicolas Munck
au fil des expériences**

ENTRE NOUS

**Réduisez votre impôt
de solidarité sur la fortune
en soutenant l'Institut Curie**

DOSSIER

**Recherche
appliquée :
toujours plus loin
pour les patients**



RECHERCHE APPLIQUÉE

TOUJOURS PLUS LOIN POUR LES PATIENTS

Médecins, chercheurs, industriels mais aussi patients sont les acteurs incontournables de la recherche clinique. Mieux identifier les tumeurs, les combattre avec plus de précision, tout comme améliorer la qualité de vie des malades sont les défis à relever. Des défis face auxquels la France se place parmi les leaders mondiaux en cancérologie.

Dossier réalisé par Émilie Gillet

Ll était une fois un traitement révolutionnaire, l'Herceptin. Le Dr Patricia Tresca, oncologue médicale à l'Institut Curie, raconte : « Dans les années 1980, l'essor important de la recherche a permis d'identifier le récepteur Her2 à la surface des cellules de certains cancers du sein. Présent dans 20 % des cas, il était associé à un risque élevé de récurrence. Ce récepteur étant impliqué dans la prolifération des cellules tumorales, il constituait une excellente cible thérapeutique. » En 1990, l'entreprise américaine Genentech, devenue depuis un leader mondial dans le secteur des biotechnologies, met au point une molécule qui bloque ce récepteur Her2. C'est la naissance de l'Herceptin.

Une recherche accélérée

« Les premiers essais cliniques ont débuté deux ans plus tard, avec le laboratoire Roche, poursuit le Dr Tresca. À l'Institut Curie, avec d'autres établissements hospitaliers, nous y avons participé. En parallèle, des recherches étaient menées pour améliorer la détection d'Her2 chez les patientes et mieux comprendre le fonctionnement de ce récepteur ». En 1998, les résultats sont sans équivoque : « C'était la première fois dans l'histoire de la cancérologie qu'une molécule présentait une telle efficacité, et c'était d'autant plus important qu'auparavant nous n'avions quasiment aucune solution thérapeutique pour ces femmes », s'enthousiasme le Dr Tresca. La même année, l'Herceptin obtient une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et deux ans plus tard en France. Jamais le développement d'un médicament en oncologie ne fut aussi rapide.

« La molécule a ensuite été testée en traitement adjuvant, c'est-à-dire tout de suite après une chirurgie ; et elle a montré une amélioration de la survie de 50 %, ce qui nous a permis de l'utiliser à un stade plus précoce de la maladie. » Aujourd'hui, la recherche sur cette molécule continue :



C. Charrière/Institut Curie

⬆ Le Plan cancer II a fixé un objectif ambitieux : que 10 % des patients puissent bénéficier d'un essai clinique.

**DR TRESCA,
ONCOLOGUE MÉDICALE
À L'INSTITUT CURIE**

« Avant l'Herceptin, nous n'avions quasiment aucune solution thérapeutique pour certaines femmes. »

DROITS DES PATIENTS

La protection des participants à la recherche clinique

La notion de protection des personnes participant aux recherches médicales et scientifiques est née au sortir de la Seconde Guerre mondiale, avec la déclaration internationale de Nuremberg, insistant sur le caractère volontaire de cette participation. En France, dans les années 1980, c'est le Pr Claude Huriot, aujourd'hui président de l'Institut Curie, qui, alors sénateur, s'est battu pour qu'un débat parlementaire ait lieu à ce sujet. Sa démarche a conduit à l'adoption en 1988 de la loi dite Huriot-Serusclat relative à la protection des personnes participant à la recherche. Une grande première mondiale ! Ce texte législatif repose sur le consentement « libre, éclairé et exprès » du patient à participer à un essai clinique : « libre » signifie qu'il doit être formulé en dehors de toute contrainte ou pression, « éclairé » parce qu'il doit être précédé d'une information la plus claire et complète possible sur les bénéfices et les risques du traitement testé ainsi que sur l'usage des éventuels prélèvements biologiques effectués durant l'essai, enfin « exprès » car ce consentement doit être exprimé de manière explicite, consciente et volontaire. Aujourd'hui, cette notion de consentement s'est étendue à tout acte médical, les soins mais aussi les tests diagnostiques ou l'usage des prélèvements pour d'éventuelles recherches. Cela signifie que l'information préalable du patient est désormais à la base de la relation de confiance qui doit s'instaurer avec le médecin.

« On teste des associations médicamenteuses, notamment avec d'autres thérapies ciblées. Comme c'est une molécule plutôt bien tolérée, les essais sont nombreux et portent sur une utilisation de plus en plus précoce », explique le Dr Tresca.

De nombreux acteurs

Comme pour l'Herceptin, plus de 70 % des essais cliniques concernant des médicaments sont initiés par des laboratoires pharmaceutiques qu'on appelle alors « promoteurs ». Ils s'allient avec des « investigateurs » : des médecins qui vont ■■■

(Suite p. 11)

Chimiothèque et tumorothèque : le cancer pris en tenaille

L'Institut Curie a constitué des collections précieuses et complémentaires au service de la recherche appliquée. Parmi celles-ci, la chimiothèque, qui rassemble des milliers de molécules possédant un potentiel intérêt biologique, et la tumorothèque qui, elle, regroupe des dizaines de milliers d'échantillons de tumeurs. Recherche de nouvelles substances thérapeutiques d'un côté, études biologiques ou génétiques des cancers de l'autre : grâce à ces outils, chimistes et biologistes prennent le cancer en tenaille.

OÙ : dans les locaux de l'Institut Curie situés sur le campus de l'université d'Orsay (Essonne)

QUAND : depuis 2001

COMBIEN :

8560 molécules

QUI : Florence Mahuteau, chercheuse CNRS chimiste, gestionnaire de la chimiothèque + 1 assistant ingénieur + 3 personnes ponctuellement.

➔ LA CHIMIOTHÈQUE

LA CHIMIOTHÈQUE de l'Institut Curie est la plus importante des chimiothèques académiques de France. Elle rassemble toutes les molécules élaborées à l'Institut Curie et auparavant éparpillées dans les laboratoires. Certaines remontent à près de 50 ans ! Elles sont désormais contrôlées, purifiées si nécessaire, référencées et stockées dans des conditions optimales. Leurs propriétés

physiques, chimiques et toutes les informations disponibles sont également enregistrées dans une base de données informatisée. Pour être facilement utilisables, des échantillons sont mis en solution avant d'être stockés au froid. Une quarantaine de projets de recherche ont déjà fait appel à la chimiothèque, afin de tester les effets biologiques de ces molécules. Quand une substance d'intérêt est



Citizen Press/Institut Curie

découverte à l'issue d'un test biologique, les chimistes vont en synthétiser des variantes afin d'augmenter son efficacité ou sa tolérance.

OÙ : sur le site de l'Institut Curie à Paris

QUAND : depuis 1988

COMBIEN :

25000 tumeurs

QUI : Odette Mariani, ingénieur, responsable de la tumorothèque au sein du CRB + 3 techniciens à temps-plein + 1 mi-temps.

➔ LA TUMOROTHÈQUE



C. Charrière/Institut Curie

LA TUMOROTHÈQUE fait partie d'un des deux Centres de ressources biologiques (CRB) de l'Institut Curie ; celui de Paris fut le premier CRB certifié de France (selon

la norme NF S96-900). Les CRB regroupent également des collections de sérums et d'autres substances biologiques. Toutes les tumeurs retirées aux patients soignés à l'Institut y sont conservées. Les tumeurs sont stockées sous forme congelée ou incluses sous forme de blocs de paraffine. Elles sont étudiées dans un but diagnostique et conservées à des fins de recherche¹. Dans le cadre de ces études, leur matériel génétique (ADN et ARN) est extrait

et analysé par différentes technologies. Toutes les tumeurs sont référencées en fonction de la localisation de la tumeur, de son type et des données – anonymisées – du dossier médical du patient : traitement, récurrence... Depuis 2005, 82 projets de recherche ont étudié ces collections à la recherche de nouveaux protocoles thérapeutiques ou diagnostiques contre le cancer.

Valérie Devillaine

1. Sauf si le patient s'y oppose.

GRÂCE
À VOUS

Une recherche clinique de meilleure qualité



C. Charre/Institut Curie

Dr Véronique Diéras,
responsable de l'UIC,
à l'Institut Curie

La générosité de milliers de donateurs a permis en 2001 la création à l'Institut Curie d'une Unité d'investigation clinique (UIC), dédiée aux essais médicamenteux précoces. Il s'agissait alors non pas d'en mener plus, mais de les mener mieux. Aujourd'hui, forte des résultats concrets, et s'appuyant sur une structure de gestion et d'analyse renforcée — là encore, en partie grâce à la générosité envers l'Institut Curie (lire p. 17) —, cette unité s'agrandit, passant de 4 à 6 lits d'hospitalisation. Dotée d'une équipe soignante composée de quatre infirmières et trois oncologues, ses ressources humaines vont également s'accroître

car « le temps passé au chevet d'un patient y est très important, explique le Dr Véronique Diéras, responsable de l'UIC depuis sa création. Évaluer de nouveaux traitements demande une surveillance très rapprochée et la réalisation de nombreux examens complémentaires. » Cet investissement est nécessaire pour bien suivre le devenir d'un candidat-médicament et permettre l'accès des patients aux innovations thérapeutiques plus précocement.

Nathalie Boissière



C. Charre/Institut Curie

↑ Créée grâce à la générosité des donateurs, l'Unité d'investigation clinique de l'Institut Curie s'agrandit, passant de 4 à 6 lits.

[Suite de la p. 9]

■■■ diriger et surveiller la réalisation des essais. Première étape, une étude de phase I permet de vérifier l'innocuité ou du moins la tolérance de la molécule. Puis une phase II évalue si le rapport bénéfice/risque du traitement est favorable aux malades et tente de déterminer la dose optimale. Enfin, les essais de phase III, qui impliquent plusieurs investigateurs et des centaines voire des milliers de patients, déterminent précisément les conditions d'usage du nouveau médicament. Ce n'est qu'à l'issue de ces trois phases que le traitement peut obtenir son autorisation de mise sur le marché (AMM). Bien souvent, des essais de phase IV sont réalisés après cette commercialisation, permettant un suivi à plus long terme et à grande échelle. Durant toutes ces étapes, les pouvoirs publics à travers l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et le Comité de protection des personnes (CPP) exercent un encadrement et un contrôle très stricts.

Sans recherche, pas de progrès. Les essais cliniques sont un moteur essentiel de l'innovation thérapeutique. Et sans patients, pas de recherche

clinique. L'Institut national du cancer (INCa) ne s'y est pas trompé, en plaçant le développement de la recherche comme un axe majeur du Plan cancer II. Principal objectif de ce plan, donc : qu'au moins 10 % des malades atteints de cancer puissent bénéficier d'un essai clinique. « Cet objectif ambitieux est essentiel pour maintenir la France au premier rang mondial du développement de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie », explique un rapport de l'INCa. À l'Institut Curie, en 2008, près de 3 000 malades étaient inclus dans environ 160 essais, soit 11 % des patients de l'Institut, dont l'objectif est quant à lui d'arriver à 15 % en 2012.

Vaste champ de recherche

En France, environ 20 % des essais cliniques concernent la cancérologie. Bien sûr, il y a la mise au point de nouveaux médicaments (chimiothérapies, antidouleurs, antiangiogéniques¹...), ■■■

1. Médicaments ciblés qui luttent contre l'angiogenèse, c'est-à-dire la vascularisation des tumeurs, les privant d'oxygène et de nutriments.

**VRAI
OU FAUX?**
**LA RECHERCHE
CLINIQUE NE PORTE
QUE SUR DES
MOLÉCULES.**

Faux, tous les domaines sont concernés : la radiologie, la chirurgie, la radiothérapie mais aussi la prise en charge de la douleur, la psychologie... On travaille aussi sur de nouvelles méthodes de diagnostic et de prévention.

TÉMOIGNAGE

ALICE DE LA BRIÈRE,
INFIRMIÈRE
ET CHERCHEUSE



C. Charré/Institut Curie

Dans le monde de la recherche clinique, les infirmiers sont eux aussi des acteurs essentiels pour améliorer la qualité des soins, le confort et le bien-être des patients. Alice de la Brière, infirmière référente douleur à hôpital parisien de l'Institut Curie, nous présente son projet.

Sur quel thème travaillez-vous ?

A. B. : Les patients atteints de cancer qui doivent être traités par chimiothérapie se voient très souvent poser une chambre implantable : placé sous la peau dans la partie supérieure du thorax, c'est un boîtier qui permet d'accéder au système sanguin central sans piquer une veine périphérique à chaque séance de chimiothérapie et à chaque prise de sang. Or certains patients nous rapportent que la pose de ce boîtier est douloureuse. Pour eux, elle marque aussi concrètement l'entrée dans la maladie et son traitement.

En quoi va consister votre étude ?

A. B. : Actuellement, il existe de nombreuses méthodes de prise en charge de la douleur

lors de ce geste, allant de l'anesthésie à l'hypnose par exemple. Nous voudrions dans un premier temps faire un état des lieux de la douleur et de l'anxiété des patients juste après la pose de ce boîtier pour comparer ces prises en charge.

Et ensuite ?

A. B. : Notre objectif est de tester l'intérêt d'un accueil infirmier à l'hôpital de jour de chirurgie, consacré spécifiquement aux informations sur ce geste. Nous voudrions évaluer l'impact que peut avoir cet entretien préalable sur la douleur et l'anxiété liées à cet acte. Ce projet de recherche en soins infirmiers est né d'une réflexion commune entre patients, infirmiers, anesthésistes et oncologues.

↓ VRAI OU FAUX ?

LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES SONT LES SEULS À LANCER DES ESSAIS CLINIQUES.

Faux, dans 70 % des cas, les promoteurs sont des centres de lutte contre le cancer, des CHU, des équipes de recherche, des associations de médecins ou de patients...

→ Née il y a bientôt un siècle à l'Institut Curie, la radiothérapie fait sans arrêt l'objet de recherches et donc de perfectionnements.



Pedro Lombardi/Institut Curie

■ ■ ■ mais les autres champs thérapeutiques sont aussi concernés. La chirurgie par exemple, avec des essais pour réduire les marges d'exérèse (portion de tissus sains ôtée par précaution autour d'une tumeur lors de son retrait), et la radiothérapie, avec l'évaluation de la tomothérapie notamment. La qualité de vie est également explorée à l'instar de l'évaluation des crèmes réparatrices des brûlures cutanées parfois provoquées par la radiothérapie. La psycho-oncologie et les soins de support ne sont pas en reste : « *Dans nos disciplines aussi, nous nous devons d'évaluer nos pratiques en vue de les améliorer*, explique le Dr Sylvie Dolbeault, chef du département des soins de support et responsable de l'unité de psycho-oncologie à l'Institut Curie. *Cela consiste par exemple à étudier les mécanismes psychologiques qui sont à l'œuvre lors d'un cancer ou à évaluer les méthodes de communication entre soignants et malades. Récemment, nous avons ainsi mené une étude randomisée [c'est-à-dire avec une répartition au hasard des participants] pour évaluer si participer à un groupe structuré d'information au décours de la radiothérapie pouvait ou non*

réduire l'anxiété des femmes atteintes d'un cancer du sein. C'est la première fois qu'une étude de ce genre est conduite en France, preuve qu'une approche de recherche clinique est tout à fait applicable en psycho-oncologie. »

Des financements multiples

La plupart des essais cliniques sont de type interventionnel, c'est-à-dire qu'ils visent à évaluer chez des patients volontaires un traitement ou une procédure innovante que l'on compare à la prise en charge standard (ou à un placebo lorsque aucun traitement n'existe déjà), mais on compte aussi des essais dits observationnels, qui consistent à observer un groupe de malades pris en charge de façon standard et homogène. Enfin, la recherche clinique s'intéresse aussi au développement de nouvelles méthodes de diagnostic, de suivi et de prévention des cancers.

Si les champs d'investigation sont très vastes, le financement l'est aussi. On estime que la mise au point d'un nouveau médicament coûte autour de 900 millions d'euros ! En France, une part importante de la recherche clinique est financée par le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) piloté par le ministère de la Santé, et par l'Agence nationale de la recherche. Dans le domaine de la cancérologie, l'INCa est le principal financeur. Il existe par ailleurs de nombreuses bourses de recherche, privées ou publiques, des subventions d'origine institutionnelle ou de la Commission européenne. Quant à l'Institut Curie, plus de la moitié des quelque 60 millions d'euros de budget annuel de recherche provient de fonds propres constitués en partie de dons et de legs.

Continuité entre recherche et soins

À l'Institut Curie, qui dispose du plus grand centre de recherche sur le cancer en France, l'accent est mis sur le continuum entre recherche fondamentale, recherche clinique et soins aux patients. Avec son ensemble hospitalier, à Paris, Orsay et Saint-Cloud, l'Institut développe une expertise dans des cancers fréquents, comme les cancers du sein, mais aussi pour des tumeurs rares, comme celles de l'œil ou les tumeurs de l'enfant.

La recherche clinique de l'Institut Curie s'articule autour de quatre axes :

- l'identification de nouvelles cibles pharmacologiques, le développement et l'évaluation des médicaments ciblés ;



↑ La chirurgie aussi se perfectionne sans cesse. Ces dernières années, les marges d'exérèse (tissus sains retirés autour de la tumeur par sécurité) ont pu être considérablement réduites.

Pedro Lombardi/Institut Curie

↓ VRAI OU FAUX ?

LES NOUVEAUX TRAITEMENTS SONT COMPARÉS À DES PLACEBOS.

Vrai, parfois on compare l'association thérapie ciblée + chimiothérapie versus placebo + chimiothérapie, par exemple. Ainsi les molécules ou dispositifs thérapeutiques testés sont toujours comparés au traitement qui fait référence au moment de l'essai mais jamais à un placebo seul.

GÉNÉROSITÉ

Le « temps protégé »

Être « soignant-chercheur » est une réalité à l'Institut Curie. Chaque année, plus d'une dizaine de soignants (médecins, infirmiers, psychologues...) passent à mi-temps. Non pas pour réduire leur activité, mais pour s'y investir encore plus ! En effet, depuis 2005, l'Institut Curie leur permet de dégager du « temps protégé » pour mener des essais cliniques avec des patients, ou participer à des recherches dites translationnelles avec des généticiens, des biologistes ou des biochimistes. En 2010, grâce au soutien de ses donateurs, l'Institut Curie investira près de 1,4 million d'euros pour financer ce « temps protégé ». Ainsi, d'autres professionnels prennent le relais auprès des patients pendant ces « parenthèses » consacrées à la recherche clinique.

Nathalie Oudar

BREVETS

Déjà plus de cent familles

L'Institut Curie met en œuvre des moyens importants pour permettre à ses recherches de déboucher rapidement sur des applications. Pour que les résultats se transforment en « produits » (médicaments, appareillages, tests de diagnostic...) mis à la disposition des malades, les industriels doivent prendre le relais pour les phases de développement, de fabrication, puis de commercialisation. Compte tenu des investissements à réaliser par ces derniers, il est indispensable que les inventions soient protégées par des brevets, afin de sécuriser la rentabilité de l'opération. Ainsi, l'Institut Curie compte plus de 100 familles de brevets, dont une trentaine fait l'objet de licence auprès d'industriels (contrat autorisant un tiers à exploiter un brevet en échange d'une rémunération). Par ailleurs, l'Institut Curie est engagé dans une quarantaine de contrats de recherche collaborative avec des industriels. Ceux-ci portent sur des sujets très divers et durent parfois jusqu'à 5 ans, ce qui permet des explorations très poussées. Les résultats sont la copropriété des partenaires, et les brevets sont déposés en commun. De plus, suivant l'exemple de quelques aînées, de jeunes entreprises issues des travaux de recherche de l'Institut Curie ont été récemment créées, dans des domaines aussi variés que le développement et la commercialisation de supports pour la culture cellulaire, la recherche ou le développement de nouvelles classes de molécules capables d'augmenter l'efficacité de certaines radiothérapies et chimiothérapies, etc.



Noak / Le Bar Floréal / Institut Curie

 VRAI OU FAUX ?

LES ESSAIS CLINIQUES INCLUENT DES PERSONNES SAINES.

Vrai, durant certaines études de phase I des essais, lorsqu'on vérifie l'innocuité d'un traitement. Dans le domaine de la cancérologie, c'est notamment le cas avec les nouvelles thérapies ciblées. Toutefois, les essais de phase I en cancérologie sont encore souvent effectués avec la participation de personnes malades.



- la mise au point de stratégies permettant de réduire les effets secondaires, épargner les tissus sains et conserver les organes ;
- l'adaptation des traitements aux caractéristiques de chaque tumeur et de chaque patient ;
- le développement de la médecine prédictive.

Une réussite collective

Un sondage Ifop publié début février révèle que près de la moitié des Français se déclarent prêts à participer à une étude clinique, et que 90 % des interviewés pensent que les essais cliniques constituent une chance pour les malades de bénéficier de traitements innovants. Enfin, 3 personnes sur 4 estiment que les essais cliniques devraient concerner en priorité le cancer. Ces chiffres encouragent le développement de la recherche clinique française en cancérologie afin qu'elle se maintienne au meilleur niveau.

Un objectif auquel l'Institut Curie participe activement, et ce notamment grâce à sa fusion au début de l'année avec le centre de lutte contre le cancer René-Huguenin de Saint-Cloud. « *Un ambitieux projet institutionnel de recherche sur les cancers du sein, alliant recherche fondamentale et recherche translationnelle², va accélérer l'innovation diagnostique et thérapeutique pour cette pathologie* », confirme le P^r Daniel Louvard, à la tête du centre de recherche. En unissant leurs forces, les deux hôpitaux vont mettre leurs compétences au service de davantage de patients et constituer ainsi une masse critique d'autant plus intéressante pour mener à bien des projets de recherche.

Émilie Gillet

2. Encore appelée recherche de transfert, elle vise à transformer les découvertes fondamentales en applications cliniques et trouver des réponses aux questionnements concrets des cliniciens.