



**INSTITUT PAOLI-CALMETTES**  
un cancer Marseille

Retrouvez l'équipe de recherche d'oncologie prédictive de l'IPC sur  
[www.ledefirose.fr](http://www.ledefirose.fr)

**CONTRE LES MÉTASTASES DU CANCER DU SEIN,  
NOS CHERCHEURS ONT BESOIN DE VOUS.**

**Ensemble,  
relevons  
le Défi Rose.**

*Vos dons sur*  
**[www.ledefirose.fr](http://www.ledefirose.fr)**

ou par chèque à l'ordre de "IPC Défi Rose", à :  
Institut Paoli-Calmettes  
232, bd Ste-Marguerite - 13009 Marseille  
Un reçu fiscal vous parviendra après encaissement de votre don.

INSTITUT PAOLI-CALMETTES - 20190901

MARSEILLE bleu bleu OMA RTM LaProvence

**L'IPC lance la 6<sup>ème</sup> édition du Défi Rose :**

**« Contre les métastases du cancer du sein,  
la Recherche a besoin de vous »**

**Soutenez le Défi Rose sur  
[www.ledefirose.fr](http://www.ledefirose.fr)**

**Le nouveau défi des chercheurs :**  
**« Contre les métastases du cancer du sein,  
 la Recherche a besoin de vous »**

À l'occasion de la 6<sup>ème</sup> édition du Défi Rose, une campagne d'appel aux dons pour soutenir la recherche contre le cancer du sein, l'Institut Paoli-Calmettes (IPC) et ses partenaires appellent le public de la région à soutenir la recherche sur les cancers du sein métastatiques qui représentent plus d'1 cancer du sein sur 10.

*Des métastases très hétérogènes  
 qui mutent sans cesse  
 pour résister aux traitements.  
 Malgré de réelles avancées,  
 les traitements disponibles doivent  
 encore progresser.*



• **Les métastases, principale cause de décès par cancer du sein**

Un peu plus d'une femme sur 10 risque au cours de sa vie d'être touchée par un cancer du sein qui, avec plus de 50 000 nouveaux cas par an, reste le plus fréquent des cancers chez la femme. Aujourd'hui, un cancer du sein pris en charge à un stade précoce, de petite taille, est guéri dans 9 cas sur 10. Mais pour les 10 % de femmes touchées par un cancer du sein évoluant vers le stade métastatique, comme pour celles diagnostiquées à un stade déjà avancé, l'arsenal thérapeutique est insuffisant, expliquent médecins et chercheurs. Or les métastases qui envahissent les autres organes sont la principale cause de décès chez les personnes atteintes d'un cancer du sein.

• **Une recherche d'une ampleur inédite sur 617 cancers métastatiques**

Le nombre de mutations retrouvées dans l'ADN des cellules tumorales varie de quelques dizaines à des centaines de milliers, mais seules quelques-unes sont responsables de l'évolution du cancer. Il est maintenant établi que les mutations responsables de la progression des cancers sont acquises au cours de l'évolution de la maladie.

Le groupe de recherche d'oncologie prédictive codirigé par le Pr François Bertucci, Professeur à Aix-Marseille Université et praticien hospitalier à l'IPC et le Dr Daniel Birnbaum, Directeur de Recherche à l'Inserm, cherche à dresser la carte d'identité des métastases pour mieux les comprendre, préciser les mutations associées, prédire quelles patientes sont susceptibles de résister aux traitements, optimiser les choix thérapeutiques et développer de nouveaux médicaments.

En collaboration avec le laboratoire du Pr Fabrice André de l'Institut Gustave Roussy, membre de la Fédération Unicancer comme l'IPC, ils ont séquencé 617 cancers du sein métastatiques dans le cadre d'un essai clinique. C'est une première mondiale par le choix de centrer l'étude sur les métastases mais aussi par l'ampleur du séquençage.

### • De nouvelles classes de tumeurs identifiées comme résistantes

Ils ont ainsi pu identifier de nouvelles classes de tumeurs définies par des mutations de gènes qui prédisent la résistance aux traitements standard. Ces résultats ont donné lieu à une publication dans la prestigieuse revue Nature. Les hypothèses soulevées par leur recherche vont maintenant être approfondies pour exploiter les pistes de recherche mises en évidence. Pour y parvenir, l'équipe de recherche a besoin du soutien des donateurs privés et des mécènes dans notre région.

## LES 4 GRANDES DÉCOUVERTES DES ÉQUIPES DE RECHERCHE

- Pour tous les sous-types de cancer du sein (hormonodépendant, HER2+, triple négatif), il y a plus d'altérations dans les métastases que dans les cancers primaires localisés.
- Les métastases des cancers hormonodépendants présentent un nombre particulièrement important d'altérations qui leur permettent de résister aux traitements. Parmi ces mutations mises en évidence, plusieurs sont déjà ciblées par des médicaments déjà sur le marché et utilisés dans d'autres cancers. Donc, ils devraient être utilisés le plus tôt possible au cours de l'évolution de la maladie avant que de nouvelles mutations, et de nouvelles résistances aux traitements, n'interviennent.
- L'évolution de la maladie vers un stade métastatique est associée à une augmentation des signatures mutationnelles liées à des facteurs cancérigènes ou à des défauts de réparation de l'ADN. Certaines de ces signatures ont été mises en évidence du fait de leur nombre important.
- Le nombre de mutations dans la tumeur, ou « charge mutationnelle » s'avère beaucoup plus important dans les métastases que dans les cancers localisés. Cette charge, liée à la résistance aux traitements et à la progression de la maladie, devrait créer des conditions favorables à une bonne réponse à l'immunothérapie.

Le laboratoire de recherche d'oncologie prédictive de recherche translationnelle est spécialisé dans le cancer du sein. Le laboratoire est labellisé par la Ligue nationale contre le cancer pour ses travaux sur le cancer du sein.

**À terme, il sera possible d'identifier les patientes dont la métastase est susceptible de résister à tel ou tel traitement, de mieux les traiter, plus tôt, au cours de l'évolution de la maladie.**

SS



### LE CANCER DU SEIN EN CHIFFRES

- Un cancer à la hausse : en 30 ans, le nombre annuel de cancers du sein a presque doublé.
- Le 1<sup>er</sup> cancer féminin : près de 4 500 nouveaux cas chaque année dans notre région.
- La 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer chez la femme.

## LES AUTRES VOIES PROMETTEUSES DE LA RECHERCHE CONTRE LES CANCERS DU SEIN GRAVES ET/OU MÉTASTATIQUES À L'IPC

« On sait aujourd'hui que les tumeurs du sein sont extrêmement hétérogènes, explique le Pr Patrice Viens, Directeur général de l'IPC, non seulement entre elles mais aussi au sein d'une même tumeur. L'un des axes de la recherche translationnelle consiste donc à améliorer notre connaissance de ces tumeurs afin de trouver de nouveaux biomarqueurs qui puissent améliorer leur classification, mais aussi constituer de nouvelles cibles à double visée diagnostique et thérapeutique. »

À partir des échantillons collectés, dédiés à la recherche, chaque tumeur est caractérisée afin d'identifier les défauts génétiques à l'origine de la maladie et les cellules prioritairement touchées par ces altérations.

« On cherche ensuite à cibler les anomalies en développant des essais précliniques et cliniques innovants. En particulier pour les tumeurs résistant aux traitements ciblés actuels et pour les tumeurs de mauvais pronostic, l'objectif est de trouver de nouvelles combinaisons thérapeutiques susceptibles de cibler simultanément plusieurs catégories de cellules et différents mécanismes biologiques : réparation de l'ADN, voies de signalisation, réaction du microenvironnement tumoral, récepteurs aux androgènes... ».

### • Médecine prédictive et de précision

Le développement des outils d'analyse génomique rend désormais possible, en routine et dans un délai compatible avec la prise en charge personnalisée des patientes, l'obtention d'une cartographie quasi complète des altérations présentes dans leur tumeur.

La plateforme de médecine moléculaire et prédictive (MMP) de l'IPC a été lancée en 2014 à l'occasion de la première édition du Défi Rose. Elle est impliquée dans de nombreux programmes de recherche notamment contre les cancers du sein graves et/ou métastatiques. Des Réunions de concertation pluridisciplinaires spécialisées MMP sont organisées chaque semaine. Plus de 1 000 dossiers ont été étudiés (cancers du sein et autres tumeurs solides) depuis.

« Nous avons lancé plusieurs programmes de « médecine de précision », d'abord essentiellement dédiés aux cancers du sein métastatiques, actuellement élargis à d'autres pathologies récidivantes ou très avancées, grâce auxquels les analyses moléculaires sont réalisées alors que les patientes sont en cours de traitement, afin d'intégrer ces analyses génomiques à la décision thérapeutique», explique le Pr Anthony Gonçalves, chef du département d'oncologie médicale.

### • L'immunothérapie : un champ de recherche à l'IPC

Mieux comprendre les stratégies qu'utilisent les cellules tumorales pour échapper aux cellules immunitaires qui les combattent permet de développer de nouveaux traitements d'immunothérapie. L'immunothérapie constitue incontestablement une solution majeure, appelée à se développer dans les prochaines années en complément des autres approches thérapeutiques (chimiothérapie, thérapies ciblées, radiothérapie). Avec l'immunothérapie, on cible le système immunitaire que l'on vient stimuler pour qu'il soit plus efficace dans sa lutte contre la maladie.

Globalement, de nombreuses molécules, en cours de développement sur des cancers du sein métastatiques ou localement avancés réfractaires aux médicaments classiques, visent à stimuler le système immunitaire : en bloquant les « freins », en favorisant une « accélération », ou en associant les deux techniques.

Face à une agression, comme la présence anormale d'un cancer, les cellules du système immunitaire sont en réalité naturellement « freinées » dans leur action pour empêcher que le système ne s'emballe. Une approche en cours de développement pour les cancers du sein consiste à injecter des anticorps monoclonaux venant inhiber ces freins (molécules CTLA4, PD1, PDL1), de façon à renforcer la réponse immunitaire.

### • L'essai PELICAN

L'IPC est le promoteur de l'essai PELICAN, la première étude mondiale spécifiquement dédiée à tester l'immunothérapie dans les cancers du sein inflammatoires. Anthony Gonçalves est l'investigateur coordonnateur de cette étude de phase 2 multicentrique (impliquant plusieurs centres sur le territoire national) qui a inclus ses premières patientes en 2018 (9 patientes incluses à ce jour) pour évaluer l'efficacité d'une association entre la chimiothérapie conventionnelle et un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la protéine PD-1. Il s'agit d'augmenter la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses, et ainsi améliorer les résultats de la chimiothérapie.

### D'AUTRES BIOMARQUEURS SONT AUJOURD'HUI CIBLÉS PAR LA RECHERCHE CONTRE LES FORMES MÉTASTATIQUES

« Outre les biomarqueurs connus – HER2 et récepteurs hormonaux, depuis un an, on recherche des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 pour les 5 % de patientes présentant ces mutations ». L'IPC a activement participé aux études qui ont validé l'utilisation de nouveaux médicaments comme les anti PARP, visant le système de réparation de l'ADN. Ces médicaments sont disponibles en routine depuis cette année.

Au-delà des patientes porteuses d'une mutation, ces médicaments pourraient avoir un intérêt pour les tumeurs présentant des anomalies dans les mécanismes de réparation de l'ADN :

« La recherche s'intéresse aussi à d'autres gènes de la recombinaison homologue, explique Anthony Gonçalves. La recombinaison homologue est ce qui répare l'ADN, et des anomalies dans ce système rendent les tumeurs sensibles à certains médicaments récents et association de médicaments. Quand le processus de recombinaison est défaillant, il faut des traitements spécifiques. »

Ces médicaments combinés à l'immunothérapie sont également une piste prometteuse.

Dans les cancers triple-négatifs (TN, n'exprimant pas les récepteurs aux œstrogènes, les récepteurs à la progestérone, et HER2), une autre piste en cours d'investigation est le ciblage du récepteur aux androgènes, exprimés par près d'un tiers de ces cancers. Les résultats de récents essais cliniques évaluant les thérapies anti-androgènes dans le cancer du sein TN localement avancé ou métastatique sont prometteurs.

### • Une recherche active en hormonothérapie

La majorité des cancers expriment les récepteurs aux hormones et sont dits hormonodépendants. Un certain nombre de ces cancers du sein hormonodépendants résistent cependant aux traitements anti-hormonaux classiques. Une nouvelle classe de médicaments est indiquée en cas de tumeur hormonodépendante métastatique. Couplés au traitement d'hormonothérapie, ils permettent de différer la résistance à l'hormonothérapie, ou de la surmonter. Parmi les mécanismes en cause dans la résistance à l'hormonothérapie, les mutations du gène PIK3CA jouent un rôle-clé dans la survie des cellules cancéreuses. Des thérapies orales ont été identifiées pour lutter contre ces mutations.

## • Le projet Nano-S : les nanothérapies contre les cancers du sein métastatiques

Soutenu à hauteur de 300 000 euros par la Fondation EDF, le projet Nano-S de l'IPC a aussi pour objectif de lutter contre les cancers du sein métastatiques en développant des modèles et des traitements basés sur les nanotechnologies pour identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques et de nouvelles cibles thérapeutiques à base d'anticorps.

L'objectif est de distinguer les tumeurs les plus malignes qui vont donner des métastases puis de développer des outils de prédiction pour savoir quelle tumeur va résister au traitement. L'équipe de chercheurs de Daniel Birnbaum développe des petites molécules à base d'anticorps qui vont cibler directement les tumeurs agressives. C'est donc une démarche double : la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement de nouveaux médicaments.

« C'est donc une démarche très proactive de l'IPC non seulement dans la découverte de cibles thérapeutiques, mais également dans le développement de nouveaux médicaments, souligne le Pr Jean-Paul Borg, Directeur de la recherche. Nous devons concrétiser nos recherches avec la découverte de nouvelles stratégies thérapeutiques, diagnostiques pour que la question cruciale « comment guérir nos patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique » trouve une réponse. »

## • Prise de sang et suivi des cancers métastatiques

On peut suivre par une prise de sang l'évolution de la maladie en cherchant l'ADN tumoral qui peut circuler dans le sang, des résidus cancéreux microscopiques qui peuvent signaler une rechute avant même les signes cliniques, et donc traiter immédiatement.

La « biopsie liquide, développée à l'IPC avec le soutien d'associations régionales, permet d'identifier un grand nombre d'anomalies, même très minoritaires et donc présentes qu'à une très faible fréquence. En donnant aux cliniciens le « reflet » de la tumeur dans le sang circulant, cette technique aide au suivi à distance de la maladie (apparition de nouvelles anomalies, par exemple en cas d'apparition de métastases), mais aussi au pilotage des traitements dits ciblés. De nombreux projets de recherche sont en cours pour déterminer l'intérêt exact de cet ADN tumoral circulant dans la prise en charge des cancers du sein. Par exemple :

- la recherche d'anomalies corrélées à la résistance à la chimiothérapie et aux traitements inhibant HER2 dans certains cancers du sein localisés ;
- la possibilité d'adapter l'hormonothérapie en fonction des données issues de l'analyse de l'ADN tumoral circulant pour les cancers du sein métastatiques hormonodépendants, afin de contourner la résistance thérapeutique et d'anticiper sur les éventuelles rechutes associées.

Parallèlement, de nouvelles recherches sur les cellules tumorales circulantes sont développées :

« On sait déjà que la présence de nombreuses cellules tumorales circulantes induit un risque élevé de métastases pour les tumeurs localisées, ou de réduction de la survie pour les maladies métastatiques, explique le Dr Renaud Sabatier, oncologue en charge de ce programme. C'est clairement un facteur pronostique. »

Les cliniciens cherchent maintenant à savoir si l'évaluation de la quantité de cellules tumorales circulantes peut permettre d'adapter les traitements encore plus précisément à la patiente. Des résultats devraient bientôt paraître sur le cancer du sein métastatique et pourraient engendrer de nouveaux développements cliniques.

### • La piste des cellules souches cancéreuses

À l'IPC, l'équipe du Pr Emmanuelle Charafe-Jauffret développe depuis 2006 une recherche sur les cellules souches du cancer du sein. Cellules à partir desquelles s'amorcerait le processus de cancérogenèse (étape « d'initialisation »), les cellules souches cancéreuses seraient en effet à l'origine de la maladie, mais aussi au cœur de la résistance thérapeutique. Elles joueraient également un rôle majeur dans l'hétérogénéité intra-tumorale, le développement de la tumeur, la survenue de rechutes et le développement des métastases.

« Les traitements anti-cancéreux sont souvent incapables de tuer ces cellules « mères immatures » qui risquent de donner naissance à une nouvelle tumeur, explique le Pr Emmanuelle Charafe-Jauffret : elles ont des caractéristiques très différentes des cellules tumorales qui les rendent insensibles aux traitements utilisés et leur permettent de résister à des conditions physiologiques (et donc de stress) extrêmes. Trouver des traitements efficaces sur ce petit contingent permettrait, non seulement de soigner totalement le cancer du sein, mais aussi d'anticiper, voire de prévenir, les récurrences et d'offrir aux cancers métastatiques des perspectives thérapeutiques.

Des essais sont en cours à l'IPC chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

## L'IPC, CENTRE DE DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC, HÔPITAL ET CENTRE DE RECHERCHE CONTRE LES CANCERS DU SEIN



**L'IPC est l'un des centres de recherche et de traitement majeurs en France pour les cancers du sein. 2 555 nouvelles patientes ont été prises en charge à l'IPC pour un cancer du sein en 2018.**

### • Une plateforme de dépistage et diagnostic de pointe

Le pôle d'imagerie de la femme de l'IPC spécialisé en cancérologie, accueille toutes les femmes qui veulent se faire dépister et bénéficier d'une lecture effectuée par un expert.

Les femmes de plus de 50 ans qui ont reçu un courrier les invitant au dépistage organisé obtiennent un rendez-vous dans les 15 jours. L'examen est totalement pris en charge.

En cas d'anomalie clinique (une masse au niveau du sein), le délai pour obtenir un rendez-vous est de 24 h à 48 h.

L'examen est remboursé par la sécurité sociale, il n'y a aucun dépassement d'honoraire.

### • Depuis 2018, l'IPC dispose d'une plateforme dédiée au dépistage et au diagnostic des cancers du sein.

Sur 300 m<sup>2</sup>, le centre d'imagerie de la femme bénéficie d'une entrée spécifique, indépendante de l'hôpital. Les locaux sont spacieux, de la musique zen et des arômes apaisants sont diffusés.

Les équipements sont à la pointe de la technologie, avec un espace dédié au dépistage, et un espace dédié aux biopsies mammaires. Le nombre de machines a été multiplié par deux. Un second mammographe équipé de tomosynthèse a été installé, ainsi qu'une table supplémentaire pour réaliser les biopsies, notamment sous tomosynthèse.

La tomosynthèse numérique mammaire offre une image du sein en 3D, plus claire et plus nette par rapport à la mammographie conventionnelle bidimensionnelle avec, à la clé, une meilleure détection des anomalies.

L'angiomammographie, alternative à l'IRM, est également disponible. Cette nouvelle pratique d'imagerie diagnostique bénéficie d'une salle dédiée spécifique. L'angiomammographie combine la mammographie et l'injection en intraveineuse d'un produit de contraste iodé : grâce à un système d'algorithmes, la machine traite l'image.

En octobre 2019, un deuxième IRM va être mis en service pour mieux dépister les patientes à haut risque de cancer du sein.

Plus de 17 000 actes ont été réalisés en 2018.





---

## L'INSTITUT PAOLI-CALMETTES (IPC) EN BREF

- Basé à Marseille, l'IPC est un établissement de santé privé chargé d'une mission d'intérêt collectif dans la lutte contre le cancer (soins, recherche et enseignement).
- L'IPC fait partie des premiers centres de traitement contre le cancer en France.
- L'IPC est membre de la Fédération UNICANCER, qui regroupe les 18 centres de lutte contre le cancer en France et qui, à ce titre, constitue la plus importante plateforme de recherche nationale en cancérologie.
- Plus de 11 000 nouveaux patients ont été pris en charge en 2018. 400 consultations sont réalisées par jour à l'IPC.
- L'Institut emploie 1 580 collaborateurs dont 222 praticiens, tous salariés.
- L'IPC a été labellisé Comprehensive Cancer Center par l'OEIC (organisation of European Cancer Institutes), soit un centre d'expertise cancérologique intégrant soins, recherche et formation.

POUR PLUS D'INFORMATIONS : [www.institutpaolicalmettes.fr](http://www.institutpaolicalmettes.fr)

## LE DÉFI ROSE : POURQUOI ? COMMENT ?

---

### • L'IPC a besoin de vous

L'Institut Paoli-Calmettes (IPC) ne pratique ni consultation privée, ni dépassement d'honoraires.

Les tarifs appliqués pour la prise en charge sont ceux de la Sécurité sociale.

Pour investir dans des programmes novateurs de diagnostic, de soins et de recherche, l'IPC fait appel à la générosité privée.

### • Comment relever le Défi Rose avec nous ?

Tout simplement en faisant un DON :

[www.institutpaolicalmettes.fr/institut/soutenir-lipc/faire-un-don/don-ponctuel/](http://www.institutpaolicalmettes.fr/institut/soutenir-lipc/faire-un-don/don-ponctuel/)

### • Pourquoi soutenir le Défi Rose ?

En faisant un don, vous aidez nos équipes de chercheurs à poursuivre leurs travaux pour contrer les mécanismes de résistance aux traitements développés par les métastases des cancers du sein et trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Les dons des particuliers à l'IPC donnent droit à une déduction fiscale égale à 66 % du montant du don (Article 200 du Code général des impôts). Ainsi, après déduction fiscale, le coût de votre don est finalement divisé par 3 (par exemple, un don de 60 euros vous revient réellement à 20,40 euros).



### • Une question ?

Votre contact donateurs

Carole PASCAL - Responsable collecte de fonds privés

Tél. : 04.91.22.35.15

Mail : [pascalc@ipc.unicancer.fr](mailto:pascalc@ipc.unicancer.fr)

## DES PARTENAIRES FIDÈLES ET ENGAGÉS

---

La 6<sup>ème</sup> édition du Défi Rose rassemble des partenaires de la région :

### • GRANDS MÉDIAS



**La Provence**

### • GRANDES INSTITUTIONS



**RTM**



POUR SOUTENIR LE DÉFI ROSE, FAITES UN DON SUR [LEDEFIROSE.FR](http://LEDEFIROSE.FR)

## CONTACTS

Contact presse : Elisabeth BELARBI  
Tél. : 06 46 14 30 75 - 04 91 22 37 48  
Mail : communication@ipc.unicancer.fr

Contact donateurs : Carole PASCAL  
Tél. : 04 91 22 35 15  
Mail : pascalc@ipc.unicancer.fr

Twitter : [https://twitter.com/paoli\\_calmettes](https://twitter.com/paoli_calmettes)  
Linkedin : <https://www.linkedin.com/company/institut-paoli-calmettes/>  
Facebook : <https://www.facebook.com/communication.ipc/>

