

Journée Mondiale contre le Cancer

Cancers rares : l'expertise de l'Institut Curie à l'origine d'avancées majeures pour la recherche et le soin



Sarcomes, mélanome uvéal, cancers hématologiques rares : l'Institut Curie compte parmi les centres experts reconnus au niveau national, européen et international pour la prise en charge de cancers rares. Ces tumeurs spécifiques au pronostic variable affectent les adultes comme les enfants, posent des problèmes en matière de diagnostic et de traitement. Prises en charge hautement spécifiques, parcours de soins adaptés, stratégie thérapeutiques innovantes... les équipes de l'Institut Curie sont impliquées dans des projets de recherche prometteurs pour améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

« Par cancers rares, on entend des cancers dont l'incidence est inférieure à 6 cas pour 100 000. Il s'agit également de pathologies qui requièrent une prise en charge très spécialisée - du fait de leur localisation particulière, leur complexité ou leur survenue dans un contexte spécifique -. Aujourd'hui, encore trop de patients atteints de ces cancers rares souffrent d'errance diagnostique, de traitements inadaptés, voire délétères et de solitude face à cette situation », déplore le **Pr Thierry Philip, président du directoire de l'Institut Curie.**

Ces cancers rares sont complexes et peuvent survenir dans toutes les localisations du corps. Ils regroupent de nombreux types de cancers. La liste des cancers rares est longue et finalement concerne une part non négligeable de cas. Traiter le problème des cancers rares représente un enjeu majeur pour la cancérologie, c'est pour cela qu'ils font l'objet d'une attention particulière pour trouver des solutions et accompagner au mieux les patients et leur entourage. « *Mieux comprendre la survenue de ces pathologies rares du point de vue génétique, moléculaire, biologique, permet aux chercheurs de l'Institut Curie d'appréhender les phénomènes en jeu et surtout d'élaborer de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques, grâce à des technologies de pointe et surtout grâce aux travaux menés en commun avec les équipes médicales. Il faut investir car encore plus dans le domaine des maladies rares, c'est la recherche académique et publique qui porte l'espoir* », affirme le **Pr Alain Puisieux, directeur du centre de recherche.**

Des réseaux « cancers rares » et des parcours de soins structurés

En France, des réseaux nationaux de référence (structurés autour de centres de référence) et des centres experts sont en place pour optimiser la prise en charge des patients atteints de cancers rares. **Réseau Mélachonot pour le mélanome uvéal, LOC pour les lymphomes oculo-cérébraux, NetSarc+ pour les sarcomes...** l'Institut Curie pilote et participe activement à un certain nombre de ces réseaux.

Grâce à cette organisation, chaque patient accède à une expertise médicale en rejoignant des parcours de soins intégrés et spécialisés dès le début de leur prise en charge (diagnostic vérifié avec relecture des prélèvements tumoraux, discussions collégiales de chaque dossier médical). A l'Institut Curie par exemple : **CUSTOM (CURie Sarcomes et Tumeurs complexes des Os et tissus Mous) est un parcours diagnostique personnalisé mis en place depuis plus de 5 ans pour les patients présentant une lésion suspecte de sarcome** (de l'imagerie aux analyses anatomopathologiques et de biologie moléculaire jusqu'à la décision thérapeutique en réunion de concertation pluridisciplinaire « sarcomes »).

Autres éléments clés de ces réseaux : la formation des professionnels de santé concernés autant que les relations avec les associations nationales de patients et la communication grand public.

« Plusieurs équipes de l'Institut Curie sont impliquées dans la coordination nationale et européenne de ces réseaux d'expertise des cancers rares. C'est la garantie pour les patients d'accéder aux dernières innovations thérapeutiques. Par ailleurs, ces réseaux offrent un accès mutualisé aux bases de données de patients malades, ce qui est essentiel quand on sait que l'un des défis majeurs à relever réside dans la conduite d'essais cliniques rendue compliquée du fait de la rareté des données », déclare le **Pr Steven le Gouill**, directeur de l'Ensemble hospitalier de l'Institut Curie.



Prise en charge hautement spécialisée et recherche clinique

« La plus-value des centres experts comme l'Institut Curie est considérable. Des études ont démontré que, dans les sarcomes par exemple, lorsque la chirurgie est menée dans un centre expert, le pronostic des patients est meilleur. Au quotidien, nous suivons des patients aux parcours singuliers, avec des cancers très rares. Et nous mettons tout en œuvre pour trouver des solutions thérapeutiques », témoigne le **Dr Sarah Watson**, oncologue et chercheuse à l'Institut Curie.

Radiologie interventionnelle, caractérisation moléculaire, anatomopathologie, chirurgies complexes, radiothérapie, essais cliniques ; les équipes de l'Institut Curie explorent et perfectionnent sans cesse toutes les facettes de la prise en charge des cancers rares. Par exemple, concernant les sarcomes, tumeurs complexes et hétérogènes qui peuvent affecter de nombreux tissus, une récente étude a montré **qu'une simple biopsie percutanée¹ des sarcomes rétro péritonéaux** (au niveau de l'abdomen) **effectuée avant tout traitement permettait de préciser le diagnostic dans 98 % des cas pour adapter la stratégie thérapeutique.**

Autre exemple en pédiatrie : les stratégies ont considérablement progressé ces dernières années, notamment avec le développement de **nouvelles thérapies ciblées**. Le larotrectinib notamment (un inhibiteur des récepteurs TRK, Tropomyosine kinase) se révèle extrêmement efficace dans un type de sarcomes infantiles très particulier (lié à une anomalie de la protéine de fusion TRK) et change considérablement le pronostic des jeunes patients.

Quant aux hématologues de l'Institut Curie, leur expertise a permis des avancées majeures, notamment dans la prise en charge des lymphomes (cancers du système lymphatique). Des travaux menés **sur les lymphomes oculo-cérébraux** (lymphomes cérébraux et/ou intra-oculaires primitifs), **ont permis de standardiser des traitements et de tester de nouvelles thérapies ciblées**. Dans les lymphomes à cellules du manteau, des résultats viennent d'être publiés. « Il y a six ans, nous avons prouvé l'intérêt de l'ajout d'une immunothérapie pour ces lymphomes très rares et changé le standard de traitement. Désormais, nous venons de montrer que l'effet bénéfique du traitement en jeu persiste au-delà de son arrêt chez les trois quarts des patients, sans rechute », déclare le **Pr Steven Le Gouill** qui a dirigé ces travaux².

Chiffres clés cancers rares (source InCa)

- Moins de 6 personnes sur 100 000 touchées par un cancer rare
- 17 « réseaux nationaux de référence pour cancers rares de l'adulte » labellisés par l'INCa
- 4 réseaux européens de référence sur les cancers rares : European reference network on rare adult cancers (EURACAN) ; European reference network on rare hematologic diseases (benign or malignant) (EuroBloodNet) ; European reference network for paediatric cancer (haemato-oncology) (PaedCan-ERN) ; European reference network on genetic tumour risk syndromes (ERN GENTURIS).
- 4000 à 5000 personnes diagnostiquées pour un sarcome par an en France, environ 500 pour un mélanome uvéal.

¹ Biopsie percutanée : prélèvement de fragments de tissu à l'aide d'une aiguille, au travers de la peau

² [Long-Term Follow-Up of Rituximab Maintenance in Young Patients With Mantle-Cell Lymphoma Included in the LYMA Trial: A LYSA Study](#)

Autre cas : le **mélanome uvéal, tumeur maligne de l'œil la plus fréquente**. Si ce cancer rare peut généralement être traité avec succès lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce, plus d'un tiers des patients développent des métastases, principalement dans le foie, ce qui limite considérablement les options thérapeutiques et leur pronostic. Or, **des travaux coordonnés par l'Institut Curie, centre expert national, ont montré qu'une nouvelle molécule d'immunothérapie (un anticorps bispécifique) : le tebentafusp améliore considérablement la survie d'une certaine population de patients.**

Recherches d'excellence et environnement de pointe

Fin 2023, les chercheurs et médecins de l'Institut Curie se sont engagés dans un projet **ambitieux dans le mélanome uvéal**. Il consiste à **découvrir de nouveaux facteurs de risque génétiques pour mieux comprendre la maladie et développer un test sanguin ; à identifier de nouveaux antigènes spécifiques au mélanome uvéal pour développer des immunothérapies et des vaccins thérapeutiques ; et à étudier les mécanismes de la transformation des mélanocytes sains en mélanomes.**



« Dans le mélanome uvéal, nous travaillons à identifier des biomarqueurs afin d'évaluer l'efficacité des immunothérapies, trouver de nouveaux critères radiologiques d'efficacité des traitements, d'examiner le process de prise en charge en matière de soins de support (en particulier à travers notre étude Early together). L'Institut Curie dispose d'un environnement médico-scientifique très favorable à l'émergence de nouvelles idées et stratégies. Ces innovations, nous en faisons part aux patients tous les ans lors d'une journée d'échanges qui cette année se déroulera le 2 février 2024, juste avant la journée internationale contre le cancer » s'enthousiasme le **Dr Manuel Rodrigues, oncologue et chercheur à l'Institut Curie.**

Autre exemple de recherche en cours : chercheurs et médecins étudient **le rôle du fer dans la prolifération des cellules tumorales de sarcome**. En effet, certaines molécules développées par l'équipe "Chemical Biology" à l'Institut Curie semblent particulièrement efficaces pour détruire les cellules tumorales de certains sous-types de sarcomes. Dans ce cadre, un projet pluridisciplinaire, impliquant les radiologues de l'Institut Curie, est en cours de création pour quantifier le fer à partir d'images d'IRM et prédire l'évolution de la maladie - avant de démarrer un essai clinique.

De nombreux projets de recherche s'appuient également **sur des analyses d'intelligence artificielle**. Ainsi, **un projet en cours portant sur les lymphomes folliculaires vise à établir des profils spécifiques de la maladie avec des marqueurs de réponse au traitement**, grâce à l'intégration de larges jeux de données cliniques, d'imagerie et de séquençage, collectées sur ces 20 dernières années (dans le respect de la réglementation en vigueur).

Une autre étude portée par l'Institut Curie s'intéresse aux leucémies, ces autres cancers du sang liés à la multiplication incontrôlée de cellules sanguines immatures dans la moelle osseuse. Plus précisément, **les équipes s'attèlent à comprendre et expliquer l'apparition d'un type particulier de leucémies (leucémies myéloïdes aiguës secondaires) qui surviennent des années après la prise en charge d'un autre cancer par chimiothérapie**. Pour se faire, les chercheurs réalisent des analyses en cellules uniques (single cell) ainsi que des algorithmes de machine learning pour décrypter des aspects de la biologie des cellules, avec pour objectif : le développement de voies de prévention des leucémies.

ZOOM sur ... les cancers d'origine inconnue. Maladie rare, ces cancers sont découverts par la présence de métastases sans qu'on ait identifié le premier organe touché. Ils représentent entre 2 et 3 % des cas de cancers (soit environ 7 000 patients par an en France) et sont particulièrement difficiles à soigner. En 2019, l'équipe du Dr Sarah Watson a mis au point **la première méthode efficace, reproductible et utilisable en routine clinique, pour aider à identifier l'origine de ces cancers**. Grâce à un séquençage nouvelle génération RNAseq (permettant de séquencer tous les gènes exprimés dans une tumeur), les chercheurs ont ainsi établi un « classificateur diagnostique » (TransCUPtomics) sur la base des profils d'expression de plus de 20 000 tumeurs et tissus normaux. Ils ont ensuite réussi à développer un algorithme de deep learning (apprentissage profond) qui a appris à apparenter avec succès tel ou tel profil ARN à tel ou tel tissu et organe, cancéreux ou non.



Pour aller plus loin : 3 fiches annexes :

Sarcomes de l'adulte et de l'enfant : l'Institut Curie, centre expert national pour une prise en charge pluridisciplinaire. Les sarcomes affectent entre 4000 à 5000 personnes chaque année en France. Ce sont des tumeurs rares, extrêmement complexes, hétérogènes qui peuvent se former dans toutes les localisations du corps au niveau des tissus osseux (ostéosarcome) ou des tissus mous (liposarcomes, fibrosarcomes, rhabdomyosarcomes...). L'Institut Curie est un centre expert pour la prise en charge des sarcomes adultes et pédiatriques. (voir page 5)

Mélanome uvéal : les voies de prise en charge et de recherche pour améliorer la qualité de vie des malades. Comptant 500 nouveaux cas par an en France³, le mélanome uvéal est la tumeur maligne de l'œil la plus fréquente en particulier chez les personnes âgées d'une soixantaine d'années à la peau et aux yeux clairs. L'Institut Curie accueille la majorité des patients français, en tant que centre référent national pour ce cancer encore mal connu. (voir page 8)

Une expertise et des recherches prometteuses dans les cancers hématologiques rares. Les cancers hématologiques sont nombreux et leur grande diversité est l'une des raisons à l'origine de la complexité des stratégies thérapeutiques face à ces maladies du sang. Avec 16 000 nouveaux cas par an, les lymphomes, cancers du système lymphatique, représentent près de la moitié des cancers hématologiques et on en dénombre une soixantaine de sous-types. L'Institut Curie est expert pour ces pathologies, reconnu pour ses travaux de recherche clinique, translationnelle et plus fondamentale. (voir page 10)

Contacts presse :

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

Juliette Mamelonet - juliette.mamelonet@havas.com / 01 58 47 90 12

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) 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, [Twitter](#), [Facebook](#), [LinkedIn](#), [Instagram](#)

³https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2018/02/medsci20183402p155/medsci20183402p155.html

Sarcomes : des expertises collaboratives à l'origine d'avancées majeures sur les plans de la recherche et de la prise en charge

Les sarcomes sont des cancers mésoenchymateux rares, complexes et hétérogènes. Ils représentent 1 % des cancers chez l'adulte et moins de 10 % chez l'enfant. En tout, ce sont 4 000 à 5 000 nouveaux cas par an en France. L'Institut Curie est un centre expert national en matière de recherche et de prise en charge des sarcomes, à l'origine de l'amélioration de la survie des patients.

Un sarcome est une tumeur cancéreuse rare, qui se forme au détriment des tissus osseux et des tissus mous (conjonctif, adipeux, musculaire, vasculaire, fibreux...). Ils peuvent survenir dans n'importe quel endroit du corps (55 % au niveau des membres, 45 % dans les régions profondes du tronc et de l'abdomen et 5 % au niveau de la tête et du cou), aussi bien chez les enfants que chez les adultes. « Non seulement les sarcomes sont peu fréquents, mais en plus ils regroupent plus d'une centaine de cancers différents chez les patients adultes », constate le **Dr Sarah Watson, oncologue médicale et chercheuse à l'Institut Curie**. « Dans ces conditions, un médecin non spécialiste aura énormément de difficulté à poser le bon diagnostic sur une pathologie aussi rare et mal connue. C'est pourquoi, dès qu'il y a suspicion de sarcome et avant tout geste thérapeutique, il est primordial d'adresser les patients à un centre expert dédié du réseau NETSARC+ dont fait partie l'Institut Curie pour le bilan diagnostique et la prise en charge thérapeutique. » **L'analyse⁴ des résultats de NETSARC+ après 10 ans d'existence démontre tout le bien-fondé de cette recommandation, avec l'augmentation de la survie des patients⁵, comme cela a été présenté au congrès de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) en 2022.**

L'intérêt d'un centre expert comme l'Institut Curie pour une prise en charge pluridisciplinaire des patients atteints de sarcome

Parmi les principaux centres expert sur les sarcomes en France, l'Institut Curie dispose d'un plateau technique complet et propose un parcours diagnostique dédié ([CUSTOM](#)) qui facilite la prise en charge des patients présentant une masse des parties molles d'étiologie indéterminée. Ce parcours repose sur une consultation d'imagerie médicale associant examen clinique, analyse des examens radiologiques, et biopsie si nécessaire, en vue d'une analyse anatomopathologique et en biologie moléculaire. **Une étude récente⁶ de l'Institut Curie a montré qu'une simple biopsie percutanée des tumeurs rétro-péritonéales avant tout traitement permettait de préciser le diagnostic dans 98 % des cas, pour adapter la stratégie thérapeutique** (éventuel traitement préopératoire et modalités de la chirurgie). L'ensemble de ces informations sont discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire "Sarcome" à l'Institut Curie. **Le patient obtient ainsi le bon diagnostic et est déjà dans le bon circuit pour bénéficier d'une stratégie thérapeutique adaptée.** Quand le sarcome nécessite une chirurgie, elle est réalisée par des chirurgiens expérimentés, sachant que ces tumeurs peuvent mesurer 30 centimètres et peser plusieurs kilogrammes. Si elle est mal réalisée, les chances de survie sans récurrence se réduisent. **Les équipes de l'Institut Curie ont par ailleurs montré que la chirurgie en centre expert améliorait le pronostic des patients.** L'un des atouts de l'Institut Curie est aussi de permettre aux patients d'intégrer des essais cliniques, pour accéder

⁴ Sylvie Bonvalot et al. *Survival benefit of the surgical management of retroperitoneal sarcoma in a reference center: a nationwide study of the French sarcoma group from the NetSarc database.* Ann Surg Oncol 2019 Jul;26(7):2286e93.

⁵ Jean-Yves Blay et al., *Improved nationwide survival of sarcoma patients 10 years after establishment of the NETSARC+ reference center network.* Annals of Oncology 33, S1145-S1146, en cours

⁶ Walter Nardi et al., *Diagnostic accuracy and safety of percutaneous core needle biopsy of retroperitoneal tumours.*, Eur J Surg Oncol. 2023 Nov 30;50(1):107298.

aux dernières innovations thérapeutiques. De surcroît, une équipe de soins de support dédiée à la prise en charge des patients avec des sarcomes avancés travaille de concert avec l'ensemble du plateau.

Une mutualisation des expertises de l'Institut Curie vers un allégement des traitements

En tant que centre expert pour les malades atteints de sarcomes, l'Institut Curie a coordonné « une étude nationale française de suivi clinique et radiologique de tumeurs desmoïdes, qui sont des tumeurs des tissus mous caractérisées par une prolifération de cellules fibroblastiques associée à la production de collagène. Ces tumeurs sont localement agressives et invasives », confie la **Pre Sylvie Bonvalot, chirurgienne oncologue spécialiste des sarcomes des tissus mous à l'Institut Curie**. « Dans le cadre de l'étude, les patients étaient soumis à une IRM à 1, 3, 6, 9, 12 mois, puis tous les 6 mois durant 3 ans⁷. Seules les tumeurs dont l'examen montrait qu'elles étaient évolutives étaient traitées. » **Cette étude a montré que la moitié des tumeurs se stabilisaient au fil des mois, voire régressaient spontanément. Elle est bénéfique pour les patients, puisqu'elle témoigne que les traitements lourds ne doivent pas être systématiques pour cette affection.**

Une organisation collaborative favorable à la découverte de nouveaux traitements



Les moyens du centre expert permettent en outre de disposer de supports d'étude pour la recherche : radiographies, biopsies, prélèvements... Une recherche très appliquée, avec le consentement des patients évidemment, pour traquer l'origine des sarcomes, mieux adapter les stratégies thérapeutiques et trouver de nouveaux traitements. A cela s'ajoutent les **collaborations au sein de l'Institut Curie très prolifiques, qui bénéficient aux avancées de la**

recherche. « L'équipe "Chemical Biology" de l'Institut Curie menée par le Dr Raphaël Rodriguez étudie le métabolisme des métaux et en particulier du fer dans les cellules cancéreuses », souligne le Dr Sarah Watson. « Le fait de connaître ses recherches m'a orientée sur le fait que cette voie avait un intérêt potentiel dans certaines tumeurs mésoenchymateuses. » Une collaboration est ainsi née entre les deux équipes **pour étudier le métabolisme du fer dans ces tumeurs et a démontré que celui-ci jouait un rôle crucial dans la prolifération de ces tumeurs. Mieux : les molécules développées par l'équipe "Chemical Biology" semblent particulièrement efficaces pour détruire les cellules malades.** « Pour aller encore plus loin, un projet pluridisciplinaire est en cours de création, impliquant en plus des radiologues de l'Institut Curie pour quantifier le fer à partir d'images d'IRM et prédire l'évolution de la maladie. L'idée sera ensuite de lancer un essai clinique national au sein du Groupe Sarcome Français ».

⁷ Sylvie Bonvalot et al., *Initial Active Surveillance Strategy for Patients with Peripheral Sporadic Primary Desmoid-Type Fibromatosis: A Multicentric Phase II Observational Trial*, Annals of Surgical Oncology (2023).

Les sarcomes de l'enfant : des progrès récents spectaculaires

Outre les sarcomes de l'adulte, l'Institut Curie s'intéresse également à ceux de l'enfant. « Que ce soit en matière de recherche ou de prise en charge clinique, les situations sont différentes selon les âges, confie le **Dr Olivier Delattre, pédiatre, directeur de recherche Inserm, directeur du centre d'Oncologie SIREDO de l'Institut Curie**⁸, Les sarcomes des tissus osseux apparaissent à l'adolescence, tandis que ceux des tissus mous sont



observés chez de très jeunes enfants, parfois des nourrissons. » Les enfants sont adressés à des établissements spécialisés en pédiatrie, comme l'hôpital Necker ou Robert Debré. S'il y a suspicion de sarcome, ils entrent dans le parcours CUSTOM à l'Institut Curie pour passer les examens nécessaires le plus rapidement possible. « **Nous avons la chance d'avoir une unité dédiée à l'analyse moléculaire des sarcomes, afin de poser le diagnostic précis, se réjouit le Dr Olivier Delattre.** La chirurgie n'est pas immédiate ensuite, contrairement aux adultes. Les enfants subissent d'abord une chimiothérapie pour réduire au maximum la masse tumorale et ainsi faciliter le geste chirurgical en hôpital pédiatrique. »

Pendant longtemps, les stratégies thérapeutiques contre les sarcomes des enfants ont peu évolué. Ces dernières années, elles ont en revanche énormément progressé, notamment dans le domaine des traitements ciblés. « Prenons l'exemple des sarcomes infantiles à fusion TRK qui présentent une anomalie moléculaire très particulière activant ce récepteur TRK, illustre le Dr Olivier Delattre. Le développement d'un inhibiteur de ces récepteurs TRK (le larotrectinib) a permis d'obtenir des résultats spectaculaires sur les jeunes patients⁹. » Tout récemment, l'équipe du Dr Olivier Delattre a mis en évidence l'expression de gènes hautement spécifique dans le sarcome d'Ewing et certains autres sarcomes pédiatriques¹⁰. « L'existence de ces mutations génétiques laisse entrevoir la possibilité [d'immunothérapies ciblant les protéines spécifiques de la tumeur](#). Nous collaborons avec des immunologistes de l'Institut pour voir si ces protéines représentent des cibles thérapeutiques pertinentes pour la mise au point d'immunothérapies. Cette avancée montre une nouvelle fois à quel point les collaborations multidisciplinaires au sein de l'Institut Curie constituent un atout majeur pour la recherche ! » conclut Olivier Delattre. Ce projet est soutenu par l'Inca (Institut National du Cancer) et par le programme européen Fight Kids Cancer.

Références :

- Sylvie Bonvalot et al., Initial Active Surveillance Strategy for Patients with Peripheral Sporadic Primary Desmoid-Type Fibromatosis: A Multicentric Phase II Observational Trial, *Annals of Surgical Oncology* (2023).
- Walter Nardi et al., Diagnostic accuracy and safety of percutaneous core needle biopsy of retroperitoneal tumours, *European Journal of Surgical Oncology* (2023).
- Julien Vibert et al., **Oncogenic chimeric transcription factors drive tumor-specific transcription, processing, and translation of silent genomic regions**, *Molecular Cell* (2022).
- Sylvie Bonvalot et al. Survival benefit of the surgical management of retroperitoneal sarcoma in a reference center: a nationwide study of the French sarcoma group from the NetSarc database. *Ann Surg Oncol*, 2019 Jul;26(7):2286e93.

⁸ Soins, Innovation, Recherche en oncologie de l'Enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune

⁹ [Cancers pédiatriques : l'expertise de l'Institut Curie sur le devant de la scène internationale | Institut Curie](#)

¹⁰ Julien Vibert et al., **Oncogenic chimeric transcription factors drive tumor-specific transcription, processing, and translation of silent genomic regions**, *Molecular Cell* (2022).

Mélanome uvéal : les voies de prise en charge et de recherche pour améliorer la qualité de vie des malades



S'il est rare, le mélanome uvéal est aussi la tumeur maligne de l'œil la plus fréquente de l'adulte, en particulier les personnes âgées d'une soixantaine d'années à la peau et aux yeux clairs. Comptant 500 nouveaux cas par an en France, il peut occasionner d'importants troubles de la vue et parfois le développement de métastases, généralement dans le foie. L'Institut Curie accueille la majorité de ces patients, en tant que centre référent national pour ce cancer encore mal connu.

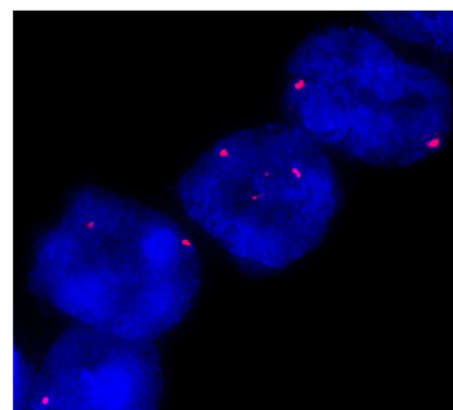
Les tumeurs oculaires ne sont pas anodines. Repérées trop tard, elles deviennent si volumineuses qu'elles nécessitent une ablation de l'œil. L'Institut Curie préconise donc de réaliser un diagnostic précoce, pour accéder à des traitements préservant autant que possible la vision et réduire les risques de rechutes. « Afin de faciliter la prise en charge des patients atteints de mélanome de l'uvée, nous avons mis en place le réseau Mélachonat, rapporte **la Pre Nathalie Cassoux, directrice déléguée du site de Paris et cheffe de service d'oncologie oculaire à l'Institut Curie**, qui coordonne le réseau. Nous cherchons à homogénéiser les soins sur l'ensemble du territoire national, avec le soutien de sept centres régionaux à Bordeaux, Clermont-Ferrand, Lille, Lyon, Nice, Rennes et Strasbourg, pour les consultations et le suivi des patients. »

Une organisation dédiée à la lutte contre le mélanome uvéal très efficace

La prise en charge thérapeutique par protonthérapie s'effectue uniquement à l'Institut Curie à Orsay (qui propose aussi une curiethérapie, selon la position et la taille de la tumeur) ou au Centre Antoine Lacassagne à Nice. L'intérêt du réseau Mélachonat réside dans des prises de décision médicale collégiales et dans l'établissement de la plus importante base de données cliniques d'Europe, réunissant plus de 9 000 patients. Une mine d'informations pour élaborer de nouvelles stratégies ! Les bénéfices apportés aux patients ont permis au réseau Mélachonat d'être labellisé par l'Institut national du cancer (INCA) en 2019. A cela s'ajoute un groupe de médecins et chercheurs de l'Institut Curie dédié à la recherche translationnelle sur le mélanome uvéal, piloté par le Dr Sergio Roman-Roman.

La découverte des causes du mélanome de l'uvée

Pour bien soigner le mélanome uvéal, il convient d'en connaître les facteurs déclenchants. L'Institut Curie travaille ainsi sur les causes génétiques de la maladie. Il y a quelques années, l'équipe **"Réparation de l'ADN et Mélanome Uvéal"** menée par le Dr Marc-Henri Stern avait identifié le gène de prédisposition *BAP1*¹¹, puis le gène *MBD4*¹², en analysant le terrain génétique d'un millier de patients atteints par un mélanome uvéal. « Contrairement aux mélanomes cutanés, les mélanomes uvéaux accumulent en général un faible nombre de mutations, note le Dr Manuel Rodrigues, oncologue médical et chercheur à l'Institut Curie. Or nous avons montré que les cas liés au gène *MBD4* sont associés à des taux élevés de mutations, sensibilisant ainsi la tumeur aux immunothérapies. » Cette même équipe, en collaboration avec celle du Dr Olivier Lantz, immunologiste, a montré qu'il était possible de **développer des thérapies immunitaires dans un sous-groupe de ces mélanomes uvéaux dits "SF3B1-mutés"**¹³.



Cellules du mélanome de l'œil (en rose : marquage du chromosome 3 par la technique d'hybridation in situ (FISH). Les cellules de cette image ont deux chromosomes 3, ce qui est un facteur de bon pronostic.

¹¹ Samar Alsafadi et al., *Uveal melanoma, a model disease for splicing alterations and oncogenesis*, Med Sci (Paris), 2018, 34 :255-160.

¹² Anne-Céline Derrien et al., *Germline MBD4 Mutations and Predisposition to Uveal Melanoma*, Journal of the National Cancer Institute, 2021, 113 : 80-87.

¹³ Jérémy Bigot et al., *Splicing Patterns in SF3B1-Mutated Uveal Melanoma Generate Shared Immunogenic Tumor-Specific Neoepitopes*, Cancer Discov (2021).

Ces travaux ont déjà permis le développement clinique d'une vaccination thérapeutique en collaboration avec le laboratoire français Transgene. « L'ensemble de ces recherches se poursuit actuellement dans le cadre d'un projet ambitieux¹⁴, en collaboration avec l'association Melanoma Patients Network Europe et soutenu par le ministère américain de la Défense. » **Le projet consiste à la fois à découvrir de nouveaux facteurs de risque génétiques, pour mieux comprendre la maladie et développer un test sanguin ; à identifier de nouveaux antigènes spécifiques au mélanome uvéal pour développer des immunothérapies et des vaccins thérapeutiques ; et à étudier les mécanismes de la transformation des mélanocytes sains en mélanomes.**

La recherche pour limiter les risques de rechute de la maladie

Effectivement, l'une des problématiques majeures du mélanome uvéal après traitement est **le risque de rechute de la maladie, avec l'apparition de métastases dans le foie**. « Lorsqu'il y a peu de métastases, il s'agit de les retirer par chirurgie ou de les brûler par radiofréquence », explique le Dr Manuel Rodrigues. « Sinon, on opte pour un traitement systémique, souvent d'immunothérapies, comme celle basée sur le tebentafusp, un médicament à notre disposition en routine depuis deux ans après un vaste essai clinique international auquel l'Institut Curie avait significativement participé¹⁵. » Avec cette substance, **on observe pour la première fois une amélioration nette de l'espérance de vie des patients atteints de métastases**. Néanmoins, seuls les patients présentant le marqueur HLA*A02 peuvent être sensibles au tebentafusp. **Des travaux sont d'ailleurs en cours à l'Institut afin d'utiliser l'ADN tumoral circulant sanguin¹⁶ pour suivre l'action de ce médicament** (et peut-être aussi dans l'humeur aqueuse de l'œil pour aider au diagnostic). « Nous avons bon espoir de développer d'autres immunothérapies efficaces pour les autres patients, et nous œuvrons sur ce projet de vaccinothérapie des SF3B1-mutés », souligne la **Pré Nathalie Cassoux**. « De surcroît, les patients à haut risque de rechute, avec une tumeur de plus de 15 mm ou avec une altération génomique sur les chromosomes 3 ou 8, sont suivis dans la cadre d'une importante étude, baptisée SALOME, pour détecter le plus tôt possible les métastases. Cette étude préconise d'ores et déjà de proposer un suivi par imagerie IRM tous les six mois. »

Une prise en charge sous le signe de l'éthique

Les soins de support sont également importants à l'Institut Curie, qui coordonne un essai destiné à évaluer le process de prise en charge des patients : **Early together. Son ambition est de viser une amélioration du vécu et de la qualité de vie des malades, en associant une prise en charge en soins de support dès le début du traitement des métastases, quel qu'il soit, même sans symptôme spécifique**. Les patients sont soumis à un questionnaire, ayant pour but de mesurer leur appréciation vis-à-vis de ces soins conjoints. Les atouts de l'Institut Curie face au mélanome uvéal ne s'arrêtent pas là. « Citons par exemple la recherche de biomarqueurs pour estimer l'efficacité des immunothérapies, le développement de lignées cellulaires et de modèles précliniques (PDX) afin de pouvoir tester de nouveaux médicaments, ou encore l'élaboration de nouveaux critères radiologiques d'efficacité des traitements. Plus globalement, il existe à l'Institut Curie un environnement médico-scientifique très favorable à l'émergence de nouvelles idées et stratégies. **Ces innovations, nous en faisons part aux patients tous les ans, à l'Institut Curie, lors d'une journée d'échanges qui aura lieu cette année le 2 février 2024, quelques jours avant la journée internationale contre le cancer,** » conclut le Dr Manuel Rodrigues.

Références :

- Pascale Mariani et al., Circulating tumor DNA as a Prognostic Factor in Patients with Resectable Hepatic Metastases of Uveal Melanoma, *Annals of Surgery* (2023).
- Société Française d'Oncologie (SFO), Nathalie Cassoux, Laurence Desjardins, *Oncologie oculaire*, Elsevier Masson, 456 pages (2022).
- Anne-Céline Derrien et al., Germline MBD4 Mutations and Predisposition to Uveal Melanoma, *Journal of the National Cancer Institute*, (2021).
- Jérémy Bigot et al., Splicing Patterns in SF3B1-Mutated Uveal Melanoma Generate Shared Immunogenic Tumor-Specific Neoepitopes, *Cancer Discov* (2021).
- Paul Nathan et al., Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma, *N Engl J Med* (2021).
- Samar Alsafadi et al., Uveal melanoma, a model disease for splicing alterations and oncogenesis, *Med Sci (Paris)*, (2018).

¹⁴ [Un nouveau projet d'envergure pour comprendre et combattre le mélanome uvéal | Institut Curie](https://presse.curie.fr/melanome-uvéal-metastatique-une-nouvelle-molécule-dimmunotherapie-ameliore-la-survie/)

¹⁵ <https://presse.curie.fr/melanome-uvéal-metastatique-une-nouvelle-molécule-dimmunotherapie-ameliore-la-survie/> et <https://presse.curie.fr/anticorps-bispecifiques-nanoparticules-epimediments-les-dernieres-innovations-de-linstitut-curie-au-congres-de-lesmo-2023/?lang=fr>

¹⁶ [Un nouveau facteur de pronostic dans le mélanome de l'uvée métastatique | Institut Curie](https://presse.curie.fr/melanome-uvéal-metastatique-une-nouvelle-molécule-dimmunotherapie-ameliore-la-survie/)

Cancers hématologiques : sur la voie de nouvelles stratégies thérapeutiques contre ces maladies rares

Les cancers hématologiques sont nombreux et chacun a ses spécificités. Cette diversité est l'une des raisons à l'origine de la complexité des stratégies thérapeutiques face à ces maladies du sang. L'Institut Curie regroupe plusieurs équipes qui, chacune, va chercher des parades contre un type de cancer du sang : lymphomes, leucémies...



Avec 16 000 nouveaux cas par an, les lymphomes, cancers du système lymphatique, représentent près de la moitié des cancers hématologiques. Ils n'en restent pas moins rares, puisqu'il **existe une soixantaine de sous-types de lymphomes**. Parmi les expertises de l'Institut Curie figure celle concernant les lymphomes oculo-cérébraux (une pathologie rare), acquise depuis de nombreuses années et coordonnée par le **Dr Carole Soussain, hématologue à l'Institut Curie**. Elle a piloté plusieurs études multicentriques nationales qui ont permis de **standardiser certains traitements, tels que l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, et d'évaluer la toxicité et l'efficacité de médicaments dits "ciblés" dans cette pathologie rare, à l'instar d'inhibiteurs de BTK, ou d'immunomodulateurs**.

Aujourd'hui, elle mène une étude nationale pour les patients de moins de 65 ans (LOC-R01) qui a pour **objectif d'améliorer le taux de rémission complète en introduisant les médicaments ciblés en première ligne**. Le Dr Carole Soussain contribue également à un travail de recherche translationnelle, destiné à identifier des marqueurs biologiques et radiomiques pronostiques et à apporter une réponse thérapeutique. Ce travail se fait en collaboration avec d'autres équipes en France, et notamment à l'Institut Curie avec le Dr Irène Buvat qui dirige le Laboratoire d'Imagerie Translationnelle en Oncologie (LITO) et le Pr Xavier Paoletti, au sein de l'équipe Méthodes statistiques pour la médecine personnalisée.

Parmi les lymphomes oculo-cérébraux, les lymphomes primitifs de l'œil, très rares, constituent une autre expertise de l'Institut Curie avec un travail en binôme avec l'équipe d'ophtalmologie de la Pr Nathalie Cassoux. Le Dr Carole Soussain est responsable du volet hématologie pour le réseau national expert des lymphomes oculo-cérébraux, le réseau [LOC, soutenu par l'INCA \(plan cancers rares\)](#). Ce centre national de référence des lymphomes oculo-cérébraux élabore des référentiels de pratiques de soin et met en place des essais cliniques. L'équipe du Dr Carole Soussain est très impliquée en recherche translationnelle, dont l'objectif est d'associer la recherche clinique à la recherche fondamentale, au sein de l'Institut Curie. Elle va par exemple contribuer à **un essai innovant avec des patients atteints de lymphomes rares mis en place sur la plateforme de thérapie cellulaire à venir en 2025 dans le cadre du Paris Saclay Cancer Cluster**. Cette plateforme, dont la directrice médicale est le Dr Marion Alcantara, vise à faire interagir des structures privées et publiques pour développer des thérapies, à l'instar des approches CAR-T, une forme d'immunothérapie reposant sur la modification génétique des lymphocytes T d'un patient, qui lui sont réinjectés pour reconnaître et détruire ses cellules cancéreuses.

Les bénéfices à long terme de l'immunothérapie contre les lymphomes des cellules du manteau

L'Institut Curie fait également partie du réseau de recherche clinique sur le lymphome ([LYSA](#) – Lymphoma Study Association), dont le Pr Steven Le Gouill, directeur de l'Ensemble hospitalier de l'Institut Curie, le Dr Clémentine Sarkozy, hématologue clinicienne à l'Institut Curie, spécialisée dans la prise en charge des patients atteints de lymphomes, et Carole Soussain, sont des membres actifs. **Au sein du LYSA, le Pr Steven Le Gouill et le Dr Clémentine Sarkozy ont récemment rapporté les résultats à long**



terme d'une étude¹⁷ dédiée à l'effet d'une immuno-chimiothérapie d'entretien sur 3 ans, après chimiothérapie et autogreffe, sur des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LYMA). Souvent agressif, ce lymphome représente 6 % des cancers du système lymphatique et affecte les lymphocytes B du système immunitaire. « Il y a 6 ans, nous avons mis en évidence l'intérêt de l'ajout d'une immunothérapie¹⁸, rapporte le Dr Clémentine Sarkozy. Cette nouvelle étude sur la durée montre que l'effet bénéfique du traitement persiste au-delà de son arrêt chez les trois quarts des patients, sans rechute. » Aujourd'hui, le Pr Steven Le Gouill mène le **premier essai clinique national (OASIS) pour les patients de première ligne, portant sur une stratégie sans chimiothérapie (ou chemo-free), et reposant sur une combinaison d'immunothérapie et de thérapies ciblées.** Résultats attendus dans quelques mois, avec à la clé un changement de paradigme et de prise en charge pour les patients.

Une recherche translationnelle sur le lymphome folliculaire

Autre lymphome, autre recherche : **le lymphome folliculaire**. Le terme "folliculaire" fait référence à la disposition des cellules qui se regroupent au sein des ganglions lymphatiques. **Il s'agit du lymphome indolent le plus fréquent. Il se caractérise par une grande hétérogénéité dans son évolution :** certains patients restent en vie sans traitement pendant des décennies, alors que d'autres vont avoir une forme réfractaire à la chimiothérapie, avec une survie lourdement affectée. Le Dr Clémentine Sarkozy a mené une étude par séquençage d'ADN et d'ARN de cellule unique mettant en évidence des marqueurs prédictifs de cette transformation agressive.

« Cette étude associée à des analyses bio-informatiques a montré les relations entre l'évolution des cellules cancéreuses et son micro-environnement, lorsque le lymphome folliculaire prend une forme agressive, explique-t-elle. **« Les modifications de ce micro-environnement, qui peuvent faire l'objet de cible thérapeutique, deviennent donc un marqueur de l'aggravation de la maladie¹⁹. »**

Dans ce contexte, le LYSA a mis en place un consortium regroupant une dizaine d'équipes de recherche spécialisées dans la recherche translationnelle et fondamentale sur le lymphome folliculaire, dans le cadre du **programme commun Bidifly, coordonné par le Dr Clémentine Sarkozy. Ce projet de recherche repose sur des analyses en intelligence artificielle, conduites au sein du LITO par l'équipe d'Irène Buvat, pour intégrer de larges jeux de données cliniques, d'imagerie, et de séquençage, collectées au fil des 20 dernières années au sein du groupe LYSA. L'objectif ? Établir, à l'aide de l'intelligence artificielle, des profils spécifiques de la maladie avec des marqueurs de réponse au traitement²⁰.** « Ce programme place l'Institut Curie à la pointe de l'IA dans la recherche sur les lymphomes ! Et ce n'est pas tout, puisqu'on trouve à l'Institut Curie, des compétences en radiomique (analyse d'images), en immunomonitoring (élaboration de biomarqueurs de réponse aux immunothérapies, avec le Dr Cécile Alanio au sein du laboratoire d'immunologie clinique), en biologie moléculaire avec le Dr Céline Callens du laboratoire de biologie moléculaire... Et c'est en mêlant ces expertises que l'on avance plus efficacement contre les maladies. »

¹⁷Clémentine Sarkozy et al., *Long-term follow-up of rituximab maintenance in young patients with mantle cell lymphoma included in the LYMA trial, a LYSA study*, *Journal of Clinical Oncology* (18/12/2023).

¹⁸Steven Le Gouill et al., *Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma*, *N Engl J Med* (2017).

¹⁹Clémentine Sarkozy et al., *Integrated Single Cell Analysis Reveals Co-Evolution of Malignant B Cells and the Tumor Microenvironment in Transformed Follicular Lymphoma*, *Blood* (2022).

²⁰[bidifly-communique-de-presse-2023-fr.pdf \(lymphoma-research-experts.org\)](#)

Pourquoi les cellules deviennent-elles leucémiques ?



L'Institut Curie est également impliqué face aux leucémies, autres cancers du sang, provoqués par la multiplication incontrôlée de cellules sanguines immatures dans la moelle osseuse. Elles peuvent être aiguës ou chroniques.

L'âge est connu pour être un facteur de risque dans leur développement mais la raison reste un mystère. **L'équipe Approches quantitatives en immunohématologie menée par le Dr Leïla Perié à l'Institut Curie a récemment montré que le nombre de**

cellules souches actives augmente avec le vieillissement. On pensait avant que l'âge entraînait une diminution du nombre des cellules souches. Quel lien avec le risque de leucémie ? « Le risque de mutation s'accroît s'il y a plus de cellules souches, et, avec, le risque d'avoir un cancer, » note le **Dr Leïla Perié.**

En matière de leucémie, l'institut a une **autre spécificité : celle d'étudier la survenue de leucémies des années après la prise en charge d'un autre cancer par chimiothérapie.** « **On les appelle les leucémies myéloïdes aiguës secondaires.** Pour comprendre ce qui déclenche ces leucémies myéloïdes très agressives, avec Adil Midoun, doctorant dans notre équipe et le Dr Jacques Vargaftig, hématologue à l'Institut Curie, expert dans la prise en charge des leucémies aiguës myéloïdes, nous tentons de **comprendre l'effet de la chimiothérapie sur des cellules souches saines.** » Dans cette perspective, l'équipe s'intéresse à la fois à l'état myéloprolifératif pré-leucémique des cellules et aux défauts de maturation des cellules (sans prolifération), qui peuvent aussi conduire à une leucémie. « Si on comprend comment cela fonctionne, on pourra développer de nouvelles thérapies, indique le Dr Alessandro Donada, chercheur à l'Institut Curie, spécialiste des cellules souches du sang. **Nous exploitons les techniques d'analyse Single Cell pour étudier individuellement chaque cellule progénitrice. Nous avons ainsi montré que les cellules souches étaient hétérogènes, ce qui jouerait un rôle dans le fait qu'il y ait autant de cancers différents.** » Ainsi, l'équipe du Dr Leïla Perié a mis au point des méthodes inédites de **traçage de lignées cellulaires²¹, pour suivre les descendants de cellules individuelles, avec l'idée de constituer la généalogie des cellules souches vers les cellules matures.** « Nous travaillons étroitement avec les cliniciens, mais aussi les bioinformaticiens de notre équipe pour comprendre ces données très complexes, conclut-elle. L'utilisation d'algorithmes de Machine Learning nous aide ainsi à analyser des aspects de la biologie des cellules, comme les liens entre l'ARN messager et le cycle de division. Notre ambition ? Développer des voies de prévention des leucémies. C'est l'avenir ! »

Références :

- Clémentine Sarkozy et al., **Long-term follow-up of rituximab maintenance in young patients with mantle cell lymphoma included in the LYMA trial, a LYSA study.** *Journal of Clinical Oncology* (2023).
- Alessandro Donada et al., Phenotype via Flow Cytometry for Hematopoietic Stem and Progenitor Cells, *Journal of Visualized Experiments* (2023).
- Jos Urbanus, Jason Cosgrove et al., DRAG in situ barcoding reveals an increased number of HSPCs contributing to myelopoiesis with age, *nature communications* (2023).
- Clémentine Sarkozy et al., Integrated Single Cell Analysis Reveals Co-Evolution of Malignant B Cells and the Tumor Microenvironment in Transformed Follicular Lymphoma, *Blood* (2022).
- Caroline Houillier et al., Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients Age 60 Years and Younger: Long-Term Results of the Randomized Phase II PRECIS Study, *JCO* (2022).
- Caroline Houillier, Carole Soussain et al., Management and outcome of primary CNS lymphoma in the modern era: An LOC network study, *Neurology* (2020).
- Carole Soussain et al., Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network, *Eur J Cancer* (2019).
- Hervé Ghesquieres et al., Lenalidomide in Combination with Intravenous Rituximab (REVRI) in Relapsed/Refractory Primary CNS Lymphoma or Primary Intraocular Lymphoma: a Multicenter Prospective "Proof of Concept" Phase II Study of the French Oculo-Cerebral Lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA), *Ann Oncol.* (2019).
- Caroline Houillier et al., Whole Brain Radiotherapy (WBRT) Versus Intensive Chemotherapy with Haematopoietic Stem Cell Rescue (IC + HCR) for Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) in Young Patients: An Intergroup Anocéf-Goelams Randomized Phase II Trial (PRECIS), *J Clin Oncol.* (2019).
- Carole Soussain C et al., Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network, *Eur J Cancer.* (2019).

²¹ [Félicitations à Leïla Perié et Antoine Coulon, médaillés de bronze 2023 du CNRS | Institut Curie](#)