

## FICHE ANNEXE – CANCERS RARES

### 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 étude<sup>1</sup> 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 immunothérapie<sup>2</sup>, 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 maladie<sup>3</sup>. »**

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 traitement<sup>4</sup>.** « 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. »

<sup>1</sup>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* (18/12/2023).

<sup>2</sup> Steven Le Gouill et al., *Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma*, *N Engl J Med* (2017).

<sup>3</sup> 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).

<sup>4</sup> [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 cellulaires<sup>5</sup>, 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).

<sup>5</sup> [Félicitations à Leïla Périé et Antoine Coulon, médaillés de bronze 2023 du CNRS | Institut Curie](#)

### Contacts presse :

Elsa Champion – [elsa.champion@curie.fr](mailto:elsa.champion@curie.fr) / 07 64 43 09 28

Juliette Mamelonet - [juliette.mamelonet@havas.com](mailto: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](http://curie.fr), [Twitter](#), [Facebook](#), [LinkedIn](#), [Instagram](#)