

Avancée thérapeutique au CHU de Toulouse : **LymphARN**, une première mondiale

Depuis quelques mois, des patientes ayant un lymphœdème secondaire sont recrutées pour participer à un essai clinique de phase I/II.

Objectif ? Evaluer la faisabilité et la tolérance d'un nouveau traitement à l'étude au CHU de Toulouse dédié aux lymphœdèmes. Praticien hospitalier dans le service de médecine vasculaire de la professeure Alessandra Bura-Rivière à l'hôpital Rangueil, le docteur Julie Malloizel-Delaunay travaille pour la recherche avec l'Inserm dont la directrice, le docteur Barbara Garmy-Susini, a une unité consacrée au lymphatique. Ensemble, elles travaillent sur des innovations thérapeutiques touchant aux lymphœdèmes. C'est de cette étude dont il est question. Rebaptisée LymphARN, elle débutera fin 2025 début 2026 et portera sur une dizaine de patientes suivies pendant un an.

Rencontre avec le docteur Julie Malloizel-Delaunay.



Le docteur Julie Malloizel-Delaunay est responsable de plusieurs unités dont le Centre de compétence dédié au lymphœdème et le Centre de compétence des anomalies vasculaires superficielles (malformations vasculaires).

« Les 9 patientes qui participeront à la phase 1 de l'essai clinique sont actuellement recrutées lors des consultations de lymphologie, explique d'entrée le docteur Malloizel. Ces patientes sont suivies à l'oncopôle. Elles ont eu un cancer du sein, elles ont été traitées et soignées. Aujourd'hui, elles sont prises en charge par l'équipe de lymphologie du CHU de Toulouse parce qu'après le traitement cancérologique, elles ont déclenché un lymphoedème secondaire qui évolue depuis plus de six mois. Ces patientes suivent un parcours de soin au sein de l'unité de lymphologie. Seuls ces profils peuvent intégrer l'essai : elles sont déjà dans un parcours de soin, elles connaissent l'unité de lymphologie, elles portent un manchon, elles ont déjà fait des bandages, précise-t-elle. »

Où en êtes-vous des innovations thérapeutiques dédiées aux lymphoedèmes après cancer ?

« Notre équipe (ndlr : le CHU de Toulouse) travaille avec l'unité Inserm du Dr Garmy-Susini depuis plusieurs années sur des cas de lymphoedèmes secondaires développés après un cancer du sein. Chez ces patientes, dans ces cas d'études précis, on constate que certaines protéines ne sont plus exprimées. Et lorsque le lymphoedème s'installe, une inflammation et des modifications de l'environnement de la peau apparaissent dans le même temps. Notre objectif ici est de faire réapparaître l'expression de certaines protéines pour redynamiser le système lymphatique - car ces protéines jouent un rôle dans la stimulation du système lymphatique. C'est cela qu'on a mis en évidence lorsqu'on a analysé des tissus de patientes qui avaient des lymphoedèmes post-cancer du sein et qui avaient pu bénéficier de dermolipectomie-lipoaspiration. On a alors pu analyser et comparer le tissu graisseux de patientes qui avaient un membre atteint de lymphoedème par rapport au membre sain controlatéral. En analysant ces tissus, on a effectivement vu des différences sur l'expression de certaines protéines : des facteurs de croissance qui jouent un rôle important dans la lymphangiogenèse, c'est-à-dire dans le développement du système lymphatique.

Pour avancer dans la recherche, nos premières études ont porté sur des modèles murins. On a fait des tests sur des souris, chez qui on a pratiqué des mastectomies avec curages ganglionnaires ce qui a favorisé le développement d'un lymphoedème au niveau de la patte. On a analysé et identifié certaines protéines notamment l'Apeline, protéine qui joue sur la réduction de la fibrose dermique et qui stimule le pompage lymphatique. On a ensuite pu démontrer qu'en cas de lymphoedème, il y avait une absence d'expression d'Apeline et de VEGF-C, pourtant nécessaires au bon fonctionnement du système lymphatique. On a démontré que l'injection intradermique d'un complexe Apeline-VEGF via l'**ARN messenger (ARNm)** * permet de réduire significativement le gonflement des membres chez la souris. On a ensuite vérifié la toxicité de ce traitement sur la souris et le lapin. Les résultats sont probants : l'injection n'est pas dangereuse. »

** **ARN messenger** : La thérapie par ARNm permet de restaurer la fonction et les caractéristiques des protéines codées.*

Des tests murins à l'essai clinique chez l'homme : une grande première mondiale

Grâce à cet ARN messager (ARNm), on peut faire « ré-exprimer » ces protéines nécessaires au fonctionnement du système lymphatique. Le projet est donc d'injecter directement l'ARNm chez les patientes pour stimuler le système lymphatique afin de réduire le lymphœdème. On est là sur une réflexion de traitement curatif. « Pour ce faire, explique Julie Malloizel, la prochaine étape est de faire valider le protocole par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Cette étape est nécessaire car elle démontre que l'injection n'est pas dangereuse pour l'humain sachant que l'ARNm a une durée de vie courte, qu'il ne modifie pas notre ADN et que l'organisme l'élimine très vite. Chez des patientes qui ont eu un cancer, on est évidemment très attentifs. On veut limiter au maximum des effets qui stimuleraient les cellules cancéreuses, limiter au maximum les inflammations. L'équipe a d'ores et déjà écrit le protocole dédié à l'homme. On a déjà travaillé sur l'écriture de l'étude clinique chez l'humain. On espère pouvoir débiter les premières injections à partir de la fin de l'année / début 2026. On débutera la première phase de l'essai clinique en injectant ce traitement au niveau du bras atteint aux patientes sélectionnées. Je veux être claire sur un point : ce traitement n'est pas invasif et il comporte très peu de risque pour ces patientes. Elles seront étroitement surveillées et le suivi sera régulier : après l'injection, puis au bout d'un mois, de trois mois, de six mois puis un an. On vérifiera que les prises de sang sont bonnes. On fera tous les examens complémentaires nécessaires pour s'assurer que le produit est bien toléré et on mesurera le volume du membre avec de nombreuses imageries pour noter l'effet de l'injection sur le volume du membre atteint. »

« Cette étude donne de l'espoir ! »

Ces injections ne peuvent a priori pas avoir de répercussions négatives. Il s'agit d'injection intra dermique comme pour une lymphoscintigraphie ou une lymphofluoroscopie. Dans une étude de phase I/II, notre questionnement porte davantage sur la dose administrée et sa bonne tolérance que sur son efficacité. C'est une étape obligatoire et nécessaire. Au pire, les injections n'auront pas d'effet, d'autant plus qu'on prend de nombreuses précautions pour ne pas injecter de doses trop importantes. En réalité, ce ne peut qu'être une belle avancée, s'exclame la docteure ! Parce que les résultats sur la souris restent prometteurs : on a vu sur les premières images de fluoroscopie un système lymphatique qui redevenait compétent et quasiment à l'identique de ce qu'il était avant le développement du lymphœdème ! Alors, oui, on est confiants et optimistes. Cette étude donne de l'espoir. Bien sûr, il faut rester prudent. On sait que le lymphœdème est une pathologie évolutive et qu'un lymphœdème qui évolue depuis cinq ans n'a pas forcément les mêmes aspects cliniques, notamment cutanées, avec une fibrose et un tissu graisseux plus ou moins développé. Il faudra forcément ajuster ces paramètres et d'ailleurs on a d'autres pistes de recherche pour jouer sur les inflammations et l'adipogénèse. Peut-être faudra-t-il compléter cette thérapeutique en fonction de la sévérité du lymphœdème et de son ancienneté. Mais il est trop tôt pour en parler.

Des examens renouvelés régulièrement pour analyser l'évolution du lymphœdème

Plusieurs injections simultanées seront réalisées sur l'avant-bras des patientes. On a ciblé l'avant-bras car chez les patientes qui ont un lymphœdème secondaire c'est souvent la zone où il y a une infiltration liquidienne importante. Ces injections, des intradermiques très superficielles, seront réalisées en une seule séance. Mais avant l'injection, les patientes seront hospitalisées 2 ou 3 jours afin que des examens complémentaires nécessaires à l'état des lieux au moment de l'injection soient réalisés. C'est une sorte de cartographie du membre atteint qui doit être la plus exhaustive possible avant l'injection. Ces examens seront renouvelés au fil du temps pour voir comment évolue le lymphœdème (modifications de drainage, lymphangiogenèse). On veut pouvoir évaluer la présence d'une activation du système lymphatique : est-il plus efficace ? plus développé ? Lors de ces examens, on évaluera la tolérance et l'absence des effets secondaires.

Les 3 phases de l'essai clinique

Les essais de phase I correspondent le plus souvent à la première administration d'un médicament à l'homme. Les essais de phase I/II facilitent un accès rapide à des molécules innovantes. Lors de la phase II, on prouve l'efficacité de cette thérapeutique. Les essais de la phase III sont destinés à comparer le nouveau médicament à un traitement standard afin de déterminer son efficacité. Les essais de phase III incluent plusieurs centaines voire plusieurs milliers de malades. Selon la pathologie et l'effet attendu, ils durent au moins quatre à cinq ans. En fonction des résultats, il pourrait y avoir une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) qui permettra plus tard la commercialisation du nouveau produit.

Pourquoi seulement 9 patientes ?

Parce que cela représente un gros budget ! Ici on parle de plus de dix ans de recherche ce qui représente de nombreux financements dont un appel à projet européen qui nous a permis de débloquer plus de 6 millions d'euros. Ce budget nous permet de produire des lots de médicaments testés chez les souris, les lapins et pour 9 patientes.

Cette étude est innovante ! Elle porte sur des essais cliniques pointus et utilise l'ARNm : c'est une première mondiale. On ne le voit pas, on ne l'imagine même pas mais cette étude regroupe de multiples collaborateurs, chercheurs, médecins, industriels, entreprises qui gèrent la production des vecteurs ARN, la production des lots de médicaments, les études de diffusion et toxicologie. Tous ces spécialistes se réunissent depuis plusieurs années autour d'une table pour référer ensemble. Tout cela, oui, représente du temps et de l'argent. **Et nous sommes les seuls à faire cette étude**, conclut le docteur Malloizel. **C'est une grande première mondiale !**

EN PRATIQUE

QUI PEUT PARTICIPER À L'ESSAI CLINIQUE ?

Ces patientes viennent de l'oncopôle, elles ont eu un cancer du sein, elles ont été traitées et soignées, elles sont suivies en consultation par l'hôpital et elles ont déclenché un lymphœdème secondaire qui évoluent depuis plus de six mois. Ces patientes ont intégré un parcours de soin au sein de l'unité de lymphologie. Les patientes sont recrutées lors des consultations. Elles intégreront l'essai si elles sont déjà dans un parcours de soin : elles connaissent l'unité de lymphologie, elles portent un manchon, elles ont déjà fait des bandages...

L'AGE REQUIS : à partir de 18 ans

CRITERES D'EXCLUSION : comme dans toutes les études, les patientes enceintes, allaitant leur bébé, les patientes hors parcours de soin ne pourront pas participer à l'essai clinique.

DISPONIBILITÉ

Septembre 2025 - Début 2026 : les équipes ont déjà commencé à recruter les patientes. Pour participer, il faut avoir une certaine disponibilité. Les patientes seront en effet hospitalisées 48 heures avant le début des injections pour faire les examens. Elles devront ensuite revenir à un mois, trois mois, six mois et 1 an.

Le service de médecine vasculaire de l'hôpital Rangueil à Toulouse



L'équipe est pluridisciplinaire avec des kinésithérapeutes, des infirmières, une diététicienne et une psychologue qui travaillent soit dans l'unité de lymphologie/malformation vasculaires, soit dans l'unité de cicatrisation. Les équipes proposent une prise en charge globale : matériel de compression, mise en place de compressions, pansements, rééducation à la marche, nutrition... Le service compte aussi une infirmière d'éducation thérapeutique, indispensable pour une prise en charge holistique de ces pathologies chroniques.

Equipe du CHU de Toulouse et de l'Inserm



De gauche à droite

Dr Julie Malloizel-Delaunay
médecin vasculaire

Fabian Gross
chef de projet biothérapie

Barbara Garmy-Susini
directrice de recherche Inserm

Pr Bura-Rivière
médecin vasculaire

Mélanie Pech
infirmière de recherche clinique



Partenariat Français
du Lymphœdème

Entretien réalisé par Laurence Delaporte
Septembre 2025

