

DOSSIER SPÉCIAL **force** **hemato**

SOMMAIRE

■ Dix ans de soutien à la recherche

p.

■ La recherche en hématologie en France

p.

■ Questions à 4 lauréats

- La mort cellulaire TCR-induite dans les LAL-T

Vahid ASNAFI

p.

- Intérêt de la recherche de mutations dans la myélofibrose

Valérie UGO

p.

- Étude de phase 2 évaluant l'addition de la dexaméthasone à la chimiothérapie d'induction et de consolidation chez les sujets âgés traités pour une LAM nouvellement diagnostiquée

Christian RECHER

p.

- Étiologie et mécanismes physiopathologiques des NMP

Isabelle PLO

p.

■ Les actions avec les associations de patients

p.

Dix ans de soutien à la recherche



Le Mot du Président

Force Hémato est né il y a 10 ans grâce à l'initiative du Professeur Jean-Jacques Sotto. Ancien président du Groupe Ouest-Est Maladies du Sang (GOELAMS) son souci constant a été de promouvoir la recherche académique. En dehors des projets innovants de recherche fondamentale développés dans les laboratoires agréés INSERM et CNRS et de la recherche clinique soutenue par les laboratoires pharmaceutiques, les progrès difficilement imaginables des 20 dernières années dans le domaine de l'Hématologie n'ont été possibles que grâce aux résultats des travaux des laboratoires de recherche fondamentale et aux résultats des protocoles des groupes coopérateurs. En dehors des financements institutionnels, le mécénat a toujours joué un rôle important dans ces financements.



Pr. Philippe COLOMBAT

L'hématologie française, pionnière en la matière, représente un modèle d'organisation quasiment unique au monde avec un seul groupe coopérateur par pathologie, ce qui permet d'avoir des réponses très rapides aux questions cliniques posées. La première idée du Fonds de dotation *Force Hémato* a donc été d'aider les groupes multicentriques de recherche en hématologie dans des missions transversales telles que la pharmacovigilance, les banques de congélation de cellules, les transports de prélèvements...

Fin 2015, sous l'égide de la Société Française d'Hématologie, *Force Hémato* s'est défini de nouveaux objectifs : **Financer des projets de recherche pour les 12 groupes de recherche en Hématologie qui rassemblent tous les centres d'hématologie en France dans des domaines où les financeurs classiques font défaut :**

- Les études portant sur l'épidémiologie, les sciences humaines et sociales
- Le soutien à la recherche translationnelle (passage de la recherche fondamentale à l'application aux malades) sur des molécules qui n'intéressent pas les industriels.
- Des études biologiques très ciblées sur un mécanisme biologique.

Cela s'est traduit par la création d'un conseil scientifique regroupant des représentants de tous groupes coopérateurs présidé par les Professeurs Florence Nguyen Khac et Arnaud Pigneux et, en 2018, par deux appels d'offres l'un sur des études de biologie reliées à des protocoles de recherche clinique, des études translationnelles ou des essais précoces, l'autre sur des études portant sur l'épidémiologie, la pharmaco-économie, l'éducation thérapeutique, les sciences humaines, la qualité de vie, l'accompagnement des patients, pour un montant total de 300 000 euros.

Financer un prix annuel "Jeune chercheur Brigitte MERAND" qui récompense un parcours particulièrement brillant et deux prix de thèse.

Fédérer les associations de patients dans le domaine de l'Hématologie autour de projets communs qui visent notamment à mieux les faire connaître auprès des patients mais aussi des soignants en hématologie.

Un des projets importants actuels est la mise en place d'un groupe de réflexion autour de la plateforme de suivi à domicile pour les patients sous thérapies ciblées par voie orale.

L'enjeu futur de *Force Hémato* est d'augmenter la collecte de fonds pour soutenir encore plus la recherche en hématologie, par le partenariat avec les entreprises, banques et assurances, laboratoires pharmaceutiques mais aussi par l'augmentation du nombre de groupes de bénévoles dans les différentes grandes villes pour mettre en place des partenariats locaux et organiser des manifestations de soutien.

Le monde de l'hématologie peut nous y aider.

Force Hémato est un Fonds de dotation dédié à la recherche clinique en hématologie : lymphomes, leucémies, autres maladies du sang (drépanocytose, thalassémie), maladies de l'hémostase (hémophilie...), greffe de moëlle, transfusions.

Les objectifs de *Force Hémato* sont triples

- **Soutenir les groupes coopératifs en hématologie** en leur mettant à disposition les structures de recherche clinique (banque de cellules ou de tissus, pharmacovigilance, banque de données informatiques, personnel de recherche clinique...) dont ils ont besoin.
- **Trouver des sources de financement** pour permettre aux groupes coopératifs de mettre en place des programmes de recherche pour lesquels il n'est actuellement pas possible de trouver des financements comme des programmes d'essais précoces avec des molécules non promues par l'industrie ou des programmes de recherche ou éducation thérapeutique ou sciences humaines
- **Porter l'image nationale de la recherche en hématologie**



www.forcehemato.com

Dates clés

Force Hémato, le premier fonds de dotation créé à l'initiative de médecins chercheurs.

7 octobre 2009 : création de *Force Hémato*

- Fondateurs : groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS) et Groupe Français des Leucémies Lymphoïdes Chroniques et de la Maladie de Waldenström (GCFLLC/MW).
- Président : Professeur Jean-Jacques Sotto.

2015 : modification des statuts de *Force Hémato*

- Nouveaux fondateurs : SFH, ALPHA, EFS, Fi-LMC, FIM, GFHT, GFM, GRAALL, LYSA, SFGM-TC
- Président : Professeur Philippe Colombat.
- Création du Conseil scientifique : 3 représentants par Groupe Coopératif. Présidente : Professeur Florence Nguyen Khac.
- Création du Prix Brigitte Merand qui récompense les travaux d'un chercheur de moins de 45 ans
Dotation : 8 000 €.

2016 : création d'un appel à projets et de prix de thèses

- Décision de soutenir annuellement 4 projets scientifiques présentés par les Groupes coopératifs dans le domaine de la **biologie, des études translationnelles et des essais précoces**.
Dotation 50 000€/Projet.
- Décision de soutenir 2 prix de thèse.
Dotation 2 500€/Prix de thèse.

2018 :

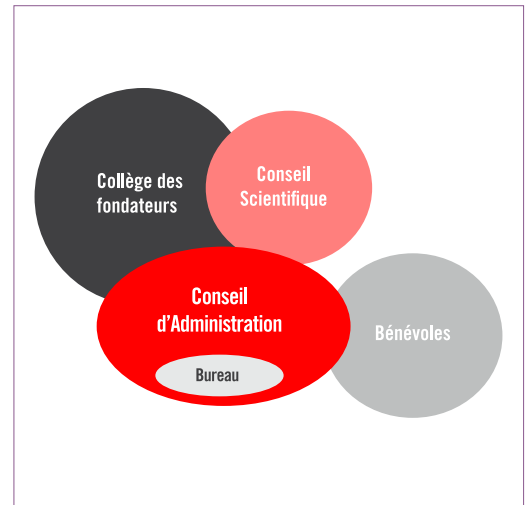
- **le Fonds de dotation regroupe désormais la totalité des 12 Groupes Coopérateurs** L'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) et la Coordination Médicale par l'Etude et le Traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles (CoMETH) rejoignent *Force Hémato*.
- **élargissement de l'appel à projets** Décision de soutenir annuellement 2 projets supplémentaires sur les **études portant sur l'épidémiologie, la pharmaco économie, l'éducation thérapeutique, les sciences humaines, la qualité de vie et l'accompagnement des patients**

2019 : dixième anniversaire de la création de *Force Hémato*

Nous contacter

Philippe COLOMBAT
colombat@med.univ-tours.fr
Françoise BEROUD
fberoud@force-hemato.com

L'organisation de *Force Hémato*



Le conseil d'Administration

- Professeur, Philippe Colombat, Président.
- Professeur Jean-Yves Cahn, Vice-Président.
- Professeur Frédéric Garban, Secrétaire.
- Monsieur Pierre Michel, Trésorier.
- Professeur Nicole Casadevall.
- Professeur Guy Laurent.
- Professeur Catherine Lacombe, responsable groupe de travail "relation avec le Conseil Scientifique".
- Professeur Jean-François Schved, responsable groupe de travail "communication".
- Professeur Pierre-Louis Soubeyran.
- Association de Soutien et d'Information à la Leucémie Lymphoïde Chronique et la maladie de Waldenström (SILLC).
- Monsieur Michel de la Tullaye, responsable groupe de travail "Bénévoles".
- Madame Virginie Robert.
- Madame Françoise Beroud, coordination administrative .

Le Conseil Scientifique

- Professeur Florence Nguyen Khac, Présidente.
- Professeur Arnaud Pigneux, Vice-Président et Secrétaire.
- 33 membres représentant les groupes coopératifs.

Dates Clés

2009 Création de <i>Force Hémato</i>	2015 Modification des status et création du prix Brigitte Merand	2016 Création d'un appel à projets et prix de thèses	2018 Regroupement de 12 groupes coopérateurs	2019 Anniversaire 10 ans
--	--	--	--	------------------------------------



La recherche en hématologie en France

L'hématologie, une discipline pilote dans l'organisation de la recherche clinique en France

La recherche en hématologie a une structuration unique dans le monde. Regroupée au sein de la Société Française d'Hématologie, elle comprend des groupes multicentriques coopératifs qui rassemblent tous les centres d'hématologie autour d'une seule pathologie (leucémies aiguës, lymphome, leucémie lymphoïde chronique, leucémie myéloïde chronique, maladies de la coagulation...).

Cette structuration unique permet une très grande efficacité de par la force de recrutement qu'elle permet (patients, partage des compétences, qualité des traitements).

Le conseil scientifique de Force Hémato réunit l'ensemble des groupes multicentriques

Hématologie Maligne

- **Le GFM** (Groupe Francophone des Myélodysplasies), association loi de 1901 à but non lucratif, a pour objet de mettre en œuvre, de réaliser et de promouvoir toutes recherches cliniques, épidémiologiques, pharmacologiques et biologiques dans le domaine des Syndromes Myélodysplasiques (SMD), ainsi que toutes actions éducatives et/ou informatives destinées au corps médical et aux patients. Son principal objectif est d'activer en tant que promoteur des essais cliniques dans les SMD, en lien avec une trentaine de services d'hématologie cliniques français (et pour certains de ces essais en lien également avec des centres d'autres pays européens, principalement l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne). Le GFM travaille étroitement avec une association de patients atteints de MSD : connaître et Combattre les Myélodysplasies (CCM).
- **FI-LMC** (France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques) est une association à but non lucratif (loi 1901) créée le 21 avril 2000, qui a pour objet de mettre en œuvre, de réaliser, et de promouvoir toutes recherches, biomédicales, épidémiologiques, cliniques, pharmacologiques et biologiques dans le domaine des différentes formes de leucémies myéloïdes chroniques ainsi que toutes actions éducatives et/ou informatives destinées au corps médical et aux patients. Cette association regroupe des médecins, biologistes, pharmaciens, biostatisticiens et autres acteurs du monde de la santé ayant pour intérêt commun l'amélioration des connaissances scientifiques et le traitement des Leucémies Myéloïdes Chroniques.
- **L'ALFA** (*Acute Leukemia French Association*) est née en 1998. Composée de cliniciens, biologistes, assistants de recherche clinique, l'ALFA s'intéresse aux traitements des Leucémies Aigües Myéloïdes (LAM) chez l'adulte. L'ALFA s'est donnée comme objectifs, grâce à son Conseil d'Administration (CA) et son Conseil Scientifique (CS), tous deux composés d'investigateurs cliniciens et biologistes d'entreprendre et de promouvoir toute recherche en Hématologie sur les LAM ; de réunir et de gérer les fonds pour le développement ; d'aider à l'acquisition de toutes compétences ou connaissances nouvelles dans le domaine de

l'Hématologie par les membres de l'association ; de diffuser les connaissances et de promouvoir les actions de formations en Hématologie ; d'établir dans le domaine médical et biologique une liaison entre l'université, les hôpitaux, le secteur public et le secteur privé en favorisant notamment l'échange et la diffusion des connaissances et des informations scientifiques et techniques ; de contribuer à l'équipement et au fonctionnement, des services et unités hospitaliers, des laboratoires hospitaliers et des laboratoires de recherche universitaires et de favoriser les contacts avec les autres groupes coopératifs travaillant dans le domaine de la LAM.

- **GRAALL** (*Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia*) est un « intergroupe » issu de l'association de 3 groupes (LALA, groupe franco-belge ; GOELAMS, groupe français ; et SAKK, groupe suisse). GRAALL regroupe à ce jour 74 centres hématologiques (57 en France, 7 en Belgique et 8 en Suisse). Composé de cliniciens, biologistes, assistants de recherche clinique, le GRAALL s'intéresse aux traitements des Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) chez l'adulte.
- **FIM** (France Intergroupe des Syndromes Myéloprolifératifs) a été créé en 2008 par la volonté de plusieurs groupes travaillant sur les syndromes myéloprolifératifs (SMP) autres que la leucémie myéloïde chronique, pour unifier et coordonner la recherche et la prise en charge des patients en France dans ce domaine. Au-delà de ces groupes, il réunit dorénavant des cliniciens, des biologistes et des chercheurs de l'ensemble du territoire français mais aussi de Belgique impliqués depuis de nombreuses années dans la prise en charge, le traitement et la recherche sur les syndromes myéloprolifératifs. Depuis 2015, le FIM est une association loi 1901.
- **FILO** (*French Innovative Leukemia Organization*) est un Groupe Coopératif qui a pour objectif de mettre en œuvre et de réaliser toutes les recherches biomédicales, épidémiologiques, cliniques, pharmacologiques et biologiques dans le domaine de la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC), la Maladie de Waldenström (MW), les Leucémie Aiguës Myéloblastiques (LAM), ainsi que des actions éducatives et/ou informatives destinées au corps médical et aux patients. Le groupe est constitué d'un conseil d'administration et de deux conseils scientifiques identifiés comme « FILO-LLC » et « FILO-LAM ».
- **L'IFM** (Intergroupe Francophone du Myélome) est un groupe coopérateur créé en 1994, il est le seul groupe français travaillant sur le myélome. Il comporte 140 centres Français, 33 centres Belges. Son objectif est de promouvoir la recherche fondamentale et thérapeutique à travers des essais cliniques visant à améliorer le diagnostic et la prise en charge du myélome. L'IFM, via ses essais, a conduit à l'instauration de nouveaux standards internationaux de traitement avec successivement :
 1. Chez les sujets de moins de 65 ans : l'intensification par melphalan suivie d'autogreffe, validation de nouveaux schémas d'induction et





développement de la stratégie à base de bortézomib puis associé à un Imids (thalidomide et lénalidomide), l'entretien par lénalidomide.

2. Chez les sujets de plus de 65 ans : établissement de nouveaux schémas thérapeutiques non intensifs de référence conduisant à l'obtention d'autorisation de mise sur le marché européenne et mondiale de l'association melphalan, prednisone et thalidomide, puis plus récemment le schéma lénalidomide, dexaméthasone au long cours.

D'un point de vue biologique, le groupe a contribué, entre autres, à la meilleure définition de facteurs pronostiques notamment génétiques, à démontrer l'impact pronostique de la maladie résiduelle, ainsi que la validation pronostique et de suivi de l'imagerie par TEP-scanner. L'IFM a été labellisé par l'INCa en décembre 2012. Il participe à l'élaboration de recommandations de traitement ainsi qu'à la formation des médecins et des attachés de recherche clinique. L'IFM est un groupe reconnu mondialement pour la qualité de sa production scientifique dans le contexte d'amélioration de la survie globale avec un doublement d'espérance de vie depuis 10 ans.

- **Le LYSA** (*the Lymphoma Study Association*) est une association loi 1901 œuvrant à l'international, pour la recherche clinique contre le lymphome, 6^{ème} cancer le plus fréquent en Europe. Labellisée Groupe Coopérateur par l'Institut National du Cancer (INCa), il a ratifié la charte d'indépendance des Groupes Coopérateurs en Oncologie. Il fédère un ensemble de centres de soins français et belges autour de la prise en charge des patients atteints de lymphome, du diagnostic jusqu'au suivi des patients guéris. Le groupe mène des projets depuis la première administration à l'homme de nouveaux traitements jusqu'à l'établissement de stratégies thérapeutiques de référence. Il collabore avec de nombreuses équipes scientifiques pour comprendre et traiter les lymphomes. Doté d'une structure de recherche clinique et de plateformes de pathologie, biologie et imagerie, il propose une expertise complète et pluridisciplinaire.

Hématologie non maligne

- **Le GFHT** (Groupe Français d'étude sur l'Hémostase et la Thrombose) est un groupe d'étude de la Société Française d'Hématologie. Le GFHT réunit les universitaires, les praticiens hospitaliers et les chercheurs des secteurs publics ou privés ainsi que les membres de l'industrie pharmaceutique ou du diagnostic qui œuvrent dans le domaine de l'Hémostase et de la Thrombose. Dans ce domaine, le GFHT a pour mission d'aider la recherche fondamentale et clinique, d'améliorer la pratique médicale et biologique, de promouvoir l'innovation industrielle et d'assurer le rayonnement international du groupe. Au travers de réunions semestrielles, le GFHT constitue une tribune d'expression et veille à ce que les plus jeunes membres des équipes puissent y exposer leurs travaux. Il participe à l'échange d'informations, de résultats scientifiques, à la mise à jour des connaissances au plus haut niveau et suscite des travaux coopératifs d'intérêt commun. Dans le cadre de ces missions, diverses opérations (Commissions Ad Hoc, Bourses de congrès, Bourses de thèses GFHT-Industrie, Prix du

GFHT, éditions de documents consensuels...) sont conduites par le GFHT.

- **La CoMETH** (coordination médicale pour l'étude et le traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles) a été créée en 1994 en liaison avec le GEHT (Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose). La CoMETH est une association médicale qui couvre le domaine de l'hémostase et des pathologies hémorragiques héréditaires et qui poursuit les objectifs suivants : développer la recherche clinique et biologique dans le domaine de l'hémophilie et des maladies hémorragiques constitutionnelles, organiser des réunions de travail à caractère scientifique et promouvoir l'information sur ces sujets, entretenir des liens avec des organisations équivalentes, ainsi qu'avec les différentes spécialités concernées par les maladies hémorragiques constitutionnelles. La CoMETH regroupe une centaine de membres, exerçant dans une équipe médicale de Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie (CRTH) ou dans une structure rattachée un CRTH.

Hématologie transversale

- **La SFGM-TC** (Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire) est une association dont le but est de développer les connaissances scientifiques sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques et sur les nouvelles approches de la thérapie cellulaire impliquant ces cellules et leurs dérivés, et d'en améliorer les résultats. Dans ce contexte, elle s'intéresse tout particulièrement au développement des cellules CAR-T. La SFGM-TC regroupe au sein de son conseil d'administration tous les composants de la thérapie cellulaire en France. L'ensemble des plus de 400 membres qui viennent d'horizons très différents ont en commun la volonté, chacun avec sa spécificité, de permettre aux patients enfants et adultes qui en ont besoin d'avoir accès à toutes les possibilités de thérapie cellulaire. Ceci intègre la greffe de cellules souches hématopoïétiques, les réinjections de lymphocytes T allogéniques mais également les réinjections de cellules CAR-T, qu'elles soient allogéniques ou autologues.

- **SFTS** (Société Française de Transfusion Sanguine) : la transfusion, historiquement présente dans Force Hématologie, par l'implication de l'Etablissement français du sang, est représentée actuellement par la SFTS, association dont le but est de développer les connaissances autour des produits sanguins que ce soit en matière de biologie, de sécurité transfusionnelle, ou de leur bon usage mais aussi en technologie transfusionnelle (traitement des produits et des cellules). L'utilisation des produits sanguins est incontournable en hématologie et ces produits évoluent sans cesse vers plus de sécurité. De plus, les pratiques doivent adapter les produits aux profils des patients, dans le respect de la générosité des donateurs. Les objectifs sont de transfuser plus efficacement, de développer l'expertise clinico-biologique autour des grands enjeux des maladies hématologiques malignes, des maladies de l'hémoglobine, et faciliter les nouvelles thérapies cellulaires.



Les actions menées par *Force Hémato* pour soutenir la recherche en hématologie

Depuis sa création en 2009, *Force Hémato* a soutenu la recherche à hauteur de 1 562 000 euros.

- **2009 – 2019 : aide au fonctionnement des Groupes Coopératifs**

Force Hémato intervient dans le prolongement des programmes de recherche des Groupes Coopératifs. Ses missions sont doubles :

- Prendre en charge des actions communes à l'ensemble des protocoles de certains Groupes Coopératifs :
 - pharmacovigilance ;
 - traitement des résultats et des données (e-crf) ;
 - thèses ;
 - transports des prélèvements et des médicaments.
- Soutenir, après vote de son conseil scientifique, des programmes de recherches ciblés présentés par les Groupes Coopératifs. Deux domaines sont à distinguer :

- biologie, études translationnelles et essais précoces ;
- études portant sur l'épidémiologie, la pharmacoeconomie, l'éducation thérapeutique ; les sciences humaines, la qualité de vie et l'accompagnement des patients.

- **2015 – 2019 : lancement du Prix Brigitte Merand, des prix de thèse et d'un appel d'offres annuel**

Force Hémato lance chaque année un appel d'offres auprès des différents groupes coopératifs afin de soutenir des projets de recherche de biologie, d'études translationnelles, d'essais précoces ou portant sur l'épidémiologie, la pharmacoeconomie, l'éducation thérapeutique, les sciences humaines ainsi que la qualité de vie et l'accompagnement des patients. Chaque projet est financé à hauteur de 50 000 euros.

Par ailleurs, le Fonds de dotation aide également les jeunes chercheurs par le biais de prix : le Prix Brigitte Merand et deux Prix de thèse respectivement financés à hauteur de 8000 euros et 2500 euros chacun.



QUESTIONS À 4 LAURÉATS

- **Dr. Vahid ASNAFI, Paris**
- **Dr. Valérie UGO, Angers**
- **Pr. Christian RÉCHER, Toulouse**
- **Dr. Isabelle PLO, Villejuif**

La mort cellulaire TCR-induite dans les LAL-T

TCR-Induced Cell Death in T-ALL

Quels sont le rationnel et les objectifs du projet ?

Les leucémies aiguës lymphoblastiques T (LAL-T) sont des hémopathies agressives de pronostic médiocre^(1,2). Cela souligne la nécessité du développement de nouvelles approches thérapeutiques ciblant spécifiquement les cellules tumorales. Basés sur nos résultats publiés⁽³⁾ et préliminaires, nous avons montré que :

- la stimulation persistante du récepteur à l'antigène T (TCR/CD3), exprimé par les LAL-T, a des propriétés anti-leucémiques dans plusieurs modèles murins de LAL-T et les LAL-T humaines xéno-greffées chez la souris ;
- l'immunothérapie par un anticorps ciblant la molécule TCR/CD3 permet d'améliorer la survie des souris de manière considérable. Nous souhaitons dans ce projet (a) Mieux évaluer l'impact d'un traitement anti-CD3 dans des modèles précliniques ; (b) déchiffrer les bases de la mort cellulaire observée.

Quels sont les résultats obtenus ?

Plus de 60 LAL-T ont été xéno-greffées avec réussite.

Une forme modifiée, et disponible en usage clinique chez l'homme, d'anti-CD3 (hOKT3 Ala-Ala), a été testé avec succès dans ce modèle préclinique en collaboration avec nos collègues de l'institut Curie (Manuscrit en préparation). Les analyses protéomiques ont été conduites avec succès (et se poursuivent), en utilisant des lignées cellulaires et également une LAL-T xéno-greffée, démontrant d'une part un programme de type délétion clonale thymique et surtout identifiant des cibles nouvelles (BCL11B, RASAL3...) actuellement en cours d'évaluation par des expériences fonctionnelles (ShRNA et editing génomique par l'approche CAS9/CrispR). Par ailleurs les études transcriptionnelles, avant et après exposition aux billes CD3/28, ont été également finalisées et une voie spécifique de mort cellulaire (Voie TNF) identifiée et est actuellement en cours d'évaluation.

Quels sont vos perspectives ?

Nous espérons publier rapidement les résultats obtenus avec hOKT3 Ala-Ala. Les données acquises ont également servi de rationnel pour l'obtention d'un programme PRT-K INCA fin 2018. Nous espérons que ces approches pourront trouver des applications en clinique humaine pour améliorer la prise en charge des LAL-T.

Auteur



Vahid ASNAFI
Lauréat Appel à Projets 2016.

Expertise :
hémopathies lymphoïdes T, oncogénétique T, lymphopoïèse thymique.

Liens d'intérêts :
l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance :
laboratoire d'Onco-Hématologie,
Tour Pasteur
Hôpital Universitaire
Necker Enfants Malades
149 rue de sèvres
75015 PARIS.
Tel : 01 44 49 49 41
vahid.asnafi@aphp.fr

MOTS CLÉS

THERAPIE CIBLÉE, LAL-T,
SIGNALISATION TCR.

KEY WORDS

TARGETED THERAPY, T-ALL,
TCR SIGNALIZATION.

Références

1. **Petit et al.** *Blood*. 2018 Jan 18;131(3):289-300.
2. **Bond et al.** *J Clin Oncol*. 2017 Aug 10;35(23):2683-2691.
3. **Trinquand et al.** *Cancer Discov*. 2016 Sep;6(9):972-85.



Intérêt de la recherche de mutations dans la myélofibrose

Relevance of screening for mutations in myelofibrosis

Quels étaient vos objectifs par rapport au sujet traité ?

Parmi les syndromes myéloprolifératifs, la myélofibrose primitive et les myélofibroses secondaires à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocythémie essentielle sont parmi les formes les plus rares mais aussi les plus sévères. Au plan moléculaire, en sus des mutations dites promotrices (JAK2, CALR et MPL), des mutations additionnelles peuvent coexister ou apparaître au cours de l'évolution de la maladie pouvant avoir une valeur pronostique. Les techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) permettent d'aller plus loin et d'étudier plusieurs dizaines de gènes simultanément, et ainsi d'appréhender la complexité moléculaire de chaque pathologie et les relations avec la présentation et l'évolutivité clinique^(1,2,3). Plusieurs études montrent un intérêt du NGS pour anticiper la réponse thérapeutique et donc guider le traitement^(4,5). L'objectif principal de ce travail est la recherche d'une corrélation entre la survie globale et le profil mutationnel dans la myélofibrose dans une cohorte de 'vraie vie'.

Quels sont vos premiers résultats ?

Les ADN de 480 patients atteints de myélofibrose, provenant de plus de 25 centres français

d'Hématologie participant au FIM et au réseau FIMBANK (INCa) ont été centralisés pour la réalisation du NGS au CHU d'Angers, avec un design à façon sur un séquenceur de grande capacité, avec des techniques permettant une profondeur importante de séquençage et donc la détection de variants de faible charge allélique. L'analyse des variants détectés est encore en cours, réalisée à l'aide d'un pipeline bioinformatique dédié. Les polymorphismes connus sont exclus à l'aide des bases de données et les mutations retenues sont confrontées aux bases de données existantes. Si nécessaire, le contrôle de certaines mutations est réalisé. Le profil mutationnel par patient se décline en i) nombre total de mutations par patient ii) la présence ou non d'au moins une mutation sur chacun des 74 gènes séquencés.

Quelles sont les perspectives ?

Les analyses statistiques globales sont attendues d'ici mai/juin 2019, permettant la rédaction d'un article scientifique sous l'égide du FIM. Si selon notre hypothèse, nous montrons que la détection dès le diagnostic d'un/des profil(s) mutationnel(s) est associée à une survie défavorable et à la transformation leucémique, ce travail collaboratif réalisé sur une cohorte nationale importante aura un impact sur les pratiques cliniques et biologiques dans la myélofibrose.

Auteur



Valérie UGO

PU-PH en Hématologie Biologique, Lauréate Appel à Projets 2016.

Expertise :

syndromes myéloprolifératifs, hématologie cellulaire et moléculaire des hémopathies myéloïdes.

Groupes coopérateurs :

FIM (France Intergroupe des syndromes Myéloprolifératifs) Présidente du Conseil Scientifique FILO (French Innovative Leukemia Organization) GBMHM (Groupe Français des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes) Membre de la Société Française d'Hématologie (SFH) Membre de l'European Hematology Association (EHA) Membre de l'American Society of Hematology (ASH)

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance :

Laboratoire d'Hématologie Institut de Biologie en Santé CHU d'Angers 4, rue Larrey - 49000 Angers

MOTS CLÉS

SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS, MYÉLOFIBROSE, SÉQUENÇAGE DE NOUVELLE GÉNÉRATION, PRONOSTIC.

KEY WORDS

MELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS, MYELOFIBROSIS NEXT GENERATION SEQUENCING, PROGNOSIS.

Références

1. Luque Paz D, Chauveau A, Boyer F, Buors C, Samaison L, Cottin L, Férec C, Le Maréchal C, Gueguen P, Lippert E, Ianotto JC and Ugo V. *Sequential Analysis of 18 Genes in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia Reveals an Association between Mutational Status and Clinical Outcome. Genes Chr & Cancer 2017, 56: 354-362.*
2. Luque Paz D, Mansier O, Riou J, Conejero C, Roy L, Belkhdja C, Ugo V, Giraudier S. *Positive impact of molecular analysis on prognostic scores in essential thrombocythemia: A single center prospective cohort experience. Haematologica, 2018. Oct 18. doi: 10.3324/haematol.2018.197699.*
3. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M, Pacilli A, Pardanani A, Rumi E, Rosti V, Hanson CA, Mannelli F, Ketterling RP, Gangat N, Rambaldi A, Passamonti F, Barosi G, Barbui T, Cazzola M, Vannucchi AM, Tefferi A. *MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. J Clin Oncol. 2018, 36 : 310-318.*
4. Ianotto JC, Chauveau A, Boyer-Perrard F, Gyan E, Laribi K, Cony-Makhoul P, Demory JL, De Renzis B, Christine Dosquet C, Rey J, Roy L, Dupriez B, Laurent Knoops L, Legros L, Malou M, Hutin P, Ranta D, Benbrahim O, Ugo V, Lippert E and Kiladjian JJ. *Benefits and pitfalls of Peg-Interferon-alpha2a therapy in patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis, a French Intergroup of Myeloproliferative neoplasms (FIM) study. Haematologica 2018, 103: 438-446.*
5. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, Wedge DC, Angelopoulos N, Cantrill R, Godfrey AL, Papaemmanuil E, Gundem G, MacLean C, Cook J, O'Neil L, O'Meara S, Teague JW, Butler AP, Massie CE, Williams N, Nice FL, Andersen CL, Hasselbalch HC, Guglielmelli P, McMullin MF, Vannucchi AM, Harrison CN, Gerstung M, Green AR, Campbell PJ. *Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. N Engl J Med. 2018, 379:1416-1430.*



Auteur



Christian RÉCHER
Lauréat Appel à Projets 2017.

Expertise :
leucémies aiguës,
Membre du FILO.

Liens d'intérêts :
l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance :
service d'hématologie
Institut Universitaire du
Cancer Toulouse - Oncopole
CHU de Toulouse
1 avenue Irène Joliot-Curie
31059 TOULOUSE Cedex 9
Recher.Christian@iuct-oncopole.fr

MOTS CLÉS

LAM,
CHIMIOTHÉRAPIE INTENSIVE,
GLUCOCORTICOÏDES.

KEY WORDS

AML,
INTENSIVE CHEMOTHERAPY,
GLUCOCORTICOIDS.

Étude de phase 2 évaluant l'addition de la dexaméthasone à la chimiothérapie d'induction et de consolidation chez les sujets âgés traités pour une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée (LAM-SA 2017/DEXAML-02). Une étude du groupe FILO

A phase II study of dexamethasone added to induction and postremission therapy in older patients with newly diagnosed AML. A French Innovative Leukemia Organization (FILO) study

Quels sont vos objectifs par rapport au sujet traité ?

La chimiothérapie intensive des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) n'a pas réellement changé depuis près de 40 ans combinant deux drogues, la cytarabine et une anthracycline. Les progrès thérapeutiques effectués au cours du temps restent limités chez les sujets de plus de 60 ans et sont essentiellement liés à l'amélioration des soins de supports, à une meilleure compréhension du pronostic grâce à de nouveaux outils moléculaires et à l'extension des indications de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Des résultats récents issus d'un centre du FILO ont montré que la dexaméthasone, un médicament utilisé de très longue date dans d'autres hémopathies, pourrait avoir un rôle important pour la prévention des rechutes en combinaison avec la chimiothérapie ⁽¹⁾. En effet, cette étude a en effet montré que l'utilisation de la dexaméthasone était significativement

associée à une réduction de l'incidence de rechute et à une amélioration de la survie globale chez des patients ayant une LAM avec une hyperleucocytose importante. Ces résultats ont été complétés des données précliniques démontrant que la dexaméthasone sensibilise les cellules souches leucémiques à la chimiothérapie et ainsi limite le risque de croissance leucémique et de rechute. L'essai clinique prospectif ⁽²⁾ soutenu par *Force Hémato* a pour but d'évaluer si la dexaméthasone ajoutée à la chimiothérapie d'induction et de consolidation va améliorer réellement le devenir des patients en comparaison à l'expérience historique du groupe FILO ⁽³⁾.

Quelles sont les perspectives attendues ?

Si l'étude est concluante, elle permettra un changement très rapide des pratiques de routine de façon efficace, sûre, facilement diffusable et très peu coûteuse. L'essai a ouvert en Août 2018. A ce jour, 23 patients sur les 120 attendus ont été inclus.

Références

1. Bertoli S, et al *Haematologica* 2018.
2. Eudract, 2017-004860-36.
3. Pigneux A et al, *JCO* 2018.



Étiologie et mécanismes physiopathologiques des NMP

NMP etiology and pathophysiological mechanisms

Mon groupe travaille au sein de l'unité INSERM U1170 à Gustave Roussy sur les néoplasmes myéloprolifératifs (NMP) classiques BCR-ABL négatifs. Les complications des NMP sont les thromboses et les hémorragies mais ces maladies peuvent évoluer à plus ou moins long terme vers des leucémies aiguës secondaires souvent incurables. Les NMP sont dus à des mutations activatrices sur la voie de signalisation récepteur de cytokine/JAK2 et le laboratoire a été pionnier dans la découverte de la mutation JAK2V617F. Par la suite, des mutations de MPL (récepteur à la thrombopoïétine), et CALR (calréticuline) ont été identifiées.

Pourquoi avez-vous postulé ?

Force hématolo fédère tous les groupes coopérateurs en hématologie et fait des efforts considérables pour les représenter et les soutenir. J'ai eu l'occasion de recevoir par mail l'annonce du prix Brigitte Mérand et j'ai pensé que notre travail pouvait intéresser le conseil scientifique. En effet, ces dernières années, nous avons fait des avancées importantes dans la compréhension des NMP : identification de nouvelles mutations atypiques de MPL, élucidation du mécanisme d'activation de JAK2 par les mutants CALR, mise à jour de facteurs de prédisposition héréditaires à ces maladies et à leur transformation en leucémie.

Que vous a apporté le prix ?

Je remercie beaucoup *Force hématolo* au travers de ce prix qui est très important non seulement pour moi mais aussi pour mes formidables collaborateurs sans qui ces avancées n'auraient pas vu le jour. Cette distinction nous apporte une belle reconnaissance de notre travail et permet de soutenir notre motivation largement mise à l'épreuve au quotidien. Il nous donne aussi une visibilité auprès de la communauté scientifique en hématologie, ce qui est important pour montrer la dynamique de notre groupe de recherche et nous permettre de postuler à d'autres appels d'offres et accroître notre attractivité.

Quelles sont vos perspectives actuelles ?

Nos perspectives de recherche sont multiples : i) identifier des nouveaux événements « drivers » et caractériser leurs fonctions, ii) déterminer les mécanismes précis des mutants de la CALR, iii) caractériser d'autres facteurs de prédisposition héréditaires qui pourraient être des facteurs d'initiation non seulement des NMP mais aussi d'autres hémopathies myéloïdes, iv) comprendre les mécanismes de transformation en leucémie pour les éviter et v) décortiquer les mécanismes d'action des traitements pour les améliorer et prédire les différentes réponses des patients. Ce travail devrait permettre de développer des thérapies ciblées préventives et curatives pour les hémopathies.

Auteur



Isabelle PLO

Docteur en Sciences de l'Université Paul Sabatier (Toulouse) - physiopathologie humaine Directrice de Recherche (DR2) INSERM, Lauréate Prix Brigitte Merand 2018.

Expertise :

onco-hématologie (néoplasme myéloprolifératif), signalisation et réparation d'ADN. Membre de la SFH, du FIM et du Gr-Ex.

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance :

INSERM U1170, Gustave Roussy, 118 rue Edouard Vaillant,

MOTS CLÉS

NÉOPLASMES
MYÉLOPROLIFÉRATIFS
JAK2, MPL,
CALR, FACTEURS DE
PRÉDISPOSITION.

KEY WORDS

MYELOPROLIFERATIVE
NEOPLASMS,
JAK2, CALR, MPL,
PREDISPOSING FACTORS.

Références

1. Pasquier F, Marty C, Balligand T, Verdier F, Grosjean S, Gryshkova V, Raslova H, Constantinescu SN, Casadevall N, Vainchenker W, Bellanné-Chantelot C*, Plo I*. *New pathogenic mechanisms induced by germline erythropoietin receptor mutations in primary erythrocytosis. Haematologica. 2018 Apr;103(4):575-586.*
2. Marty C, Pecquet C, Nivarthi H, El-Khoury M, Chachoua I, Tulliez M, Villeval JL, Raslova H, Kralovics R, Constantinescu SN, Plo I*, Vainchenker W*. *Calreticulin mutants in mice induce an MPL-dependent thrombocytosis with frequent progression to myelofibrosis. Blood. 2016 Mar 10;127(10):1317-24.*
3. Cabagnols X, Favale F, Pasquier F, Messaoudi K, Defour JP, Ianotto JC, Marzac C, Le Couédic JP, Droin N, Chachoua I, Favier R, Diop MK, Ugo V, Casadevall N, Debili N, Raslova H, Bellanné-Chantelot C, Constantinescu SN, Bluteau O, Plo I*, Vainchenker W*. *Presence of atypical thrombopoietin receptor (MPL) mutations in triple-negative essential thrombocythemia patients. Blood. 2016 Jan 21;127(3):333-42.*
4. Saliba J, Saint-Martin C, Di Stefano A, Lenglet G, Marty C, Keren B, Pasquier F, Valle VD, Secardin L, Leroy G, Mahfoudhi E, Grosjean S, Droin N, Diop M, Dessen P, Charrier S, Palazzo A, Merlevede J, Meniane JC, Delaunay-Darivon C, Fuseau P, Isnard F, Casadevall N, Solary E, Debili N, Bernard OA, Raslova H, Najman A, Vainchenker W*, Bellanné-Chantelot C*, Plo I*. *Germline duplication of ATG2B and GSKIP predisposes to familial myeloid malignancies. Nat Genet. 2015 Oct;47(10):1131-40.*
5. Hasan S, Cassinat B, Droin N, Le Couedic JP, Favale F, Monte-Mor B, Lacout C, Fontenay M, Dosquet C, Chomienne C, Solary E, Villeval JL, Casadevall N, Kiladjian JJ, Vainchenker W*, Plo I*. *Use of the 46/1 haplotype to model JAK2(V617F) clonal architecture in PV patients: clonal evolution and impact of IFN treatment. Leukemia. 2014 Feb;28(2):460-3.*



Les actions avec les associations de patients

De nombreux patients ne connaissent pas l'existence des associations de patients en lien avec leur pathologie.

La problématique des différentes associations concernées est quasiment toujours la même : mettre à la disposition des patients des renseignements utiles à leur prise en charge et au bon déroulement de leur traitement, organisation de journées de rencontre et d'information, création de forums de rencontres, encourager les échanges et les partages d'expériences, soutenir la recherche.

Il a semblé essentiel à *Force Hémato* d'essayer de mettre autour de la table toutes les associations concernées avec deux objectifs : augmenter la lisibilité auprès des patients, et avoir plus de poids dans le *lobbying* auprès des autorités sanitaires.

Depuis que cette démarche a été entreprise, plusieurs actions ont été mises en place :

- création d'une page des associations sur le site de *Force Hémato* et un lien avec les autres sites internet des associations ;
- mise en place d'un lien des différents sites avec le site de l'OMEDIT Centre ;
- création d'une affiche commune à destination des patients et regroupant *Force Hémato* et toutes les associations de patients (**figure 1**) ;
- diffusion par la SFH aux médecins hématologues d'une lettre signée par *Force Hémato* pour qu'ils promeuvent les associations auprès de leurs patients ;
- implication dans la réalisation de la plateforme de suivi à domicile ALLIAMCE mise en place par les associations SILLC et France Lymphome Espoir ;
- mise en place d'un groupe de travail regroupant hématologues, cancérologues, associations de patients et laboratoires pharmaceutiques impliqués pour élaborer un document sur la «plateforme de suivi à domicile de demain».



Mise en place d'un accompagnement sur mesure de patients atteints d'hémopathies et disposant de traitements innovants par voie orale

Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) et lymphomes

Objectifs

Ce projet a été motivé par le développement des innovations thérapeutiques en hématologie et notamment par l'arrivée récente d'anticancéreux par voie orale qui permettent aux patients de se soigner chez eux. L'accompagnement et le suivi des patients permettront à très court terme, de renforcer les bonnes pratiques autour de ces nouveaux traitements, une observance améliorée ainsi qu'une évaluation de leurs bénéfices et de leurs risques dans la « vie réelle des patients ». Le programme ALLIAMCE est le fruit d'une collaboration entre *Force Hémato* et les associations de patients France Lymphome Espoir et SILLC (association de Soutien et d'Information à la Leucémie Lymphoïde Chronique et la Maladie de Waldenström). Il réunit dans une même démarche de sécurisation du parcours de soins, deux associations de patients, une association d'hématologue et trois laboratoires pharmaceutiques.

Méthodologie

Une interaction réactive entre le patient et son environnement de soins pour accompagner le patient lors de l'initiation du traitement afin de recueillir périodiquement la qualité de l'observance, les effets associés à la thérapeutique ainsi que la perception de leur pathologie, leurs croyances sur le traitement et leur attitude dans leur environnement de soins (Ville/Hôpital).

Il s'agit de mettre en place une plate-forme téléphonique d'infirmières dévolues aux pathologies du lymphocyte B relevant des thérapies orales (Leucémie Lymphoïde Chronique, maladie de Waldenström, lymphome folliculaire, lymphome du manteau) et ce, pendant les six premiers mois d'initiation du traitement.

Le projet prévoit de recruter 120 patients pendant 12 mois puis de les suivre pendant 6 mois.



fonds de
recherche
clinique
en hématologie

présente les associations de patients partenaires

LEUCÉMIES



laurettefugain.org

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE
CHRONIQUE MALADIE DE
WALDENSTRÖM



sillc-asso.org

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE
CHRONIQUE



lmc-france.fr

LYMPHOMES



francelymphomeespoir.fr

MYÉLOME MULTIPLE



af3m.org

MYÉLODYSPLASIES



myelodysplasies.org

DRÉPANOCYTOSE
THALASSÉMIE



sosglobi.fr

AVEC LE SOUTIEN DES
DONNEURS DE SANG



dondusanglpo.fr

SYNDROMES
MYÉLOPROLIFÉRATIFS



alte-smp.org

Une force pour mieux guérir les maladies du sang
www.force-hemato.com

Figure 1 : affiche Force Hémato présentant les associations de patients partenaires.

Depuis 10 ans,
la **volonté d'être** au **service des malades**
pour un meilleur **accès à l'innovation**



1 562 000 euros
alloués par
Force Hémato
en soutien à la
recherche

3 Appels
d'Offres lancés
(2016 à 2018)



4 Prix
Brigitte Merand
octroyés (2015 à 2018)

Prise en charge
des actions
communes à
l'ensemble des
protocoles de
certains
Groupes
Coopératifs
(2009 à 2019)



14 lauréats

5 Prix de Thèse
attribués
(2016 à 2018)

9 associations de patients partenaires de Force Hémato



17 organisations
de spectacles (2010 à 2018)
afin de récolter des fonds



Plus de
500 000 euros
collectés

Environ 60
entreprises
mécènes nous
ont soutenus



Plus de 6 000
spectateurs réunis



4 spectacles
prévus en 2019