force hemato
fonds de recherche clinique en hématologie

LETTRE D'INFORMATION
N°12 I Décembre 2023

Éditorial

Pour le grand public, la recherche clinique est souvent rattachée à l'image d'une découverte révolutionnaire qui va bouleverser le traitement et le pronostic d'une maladie donnée.

Même si de tels cas existent, dans leur immense majorité, c'est grâce à une concertation internationale et à une veille scientifique permanente que les références thérapeutiques évoluent et améliorent imperceptiblement les différents critères de progrès pour une maladie : augmentation du nombre de malades répondeurs au traitement, allongement de la survie moyenne et de la durée de la rémission, réduction de la toxicité des traitements, amélioration de la qualité de vie....

La recherche clinique en hématologie maligne est née dans les années 1950 à la suite de découvertes, souvent empiriques, d'agents dont l'utilisation se révélait avoir une certaine efficacité in vitro ou en expérimentation clinique.

C'est ainsi qu'à partir de 1960, se développa progressivement l'arsenal de la chimiothérapie grâce aussi aux progrès de la recherche fondamentale sur les mécanismes de la cancérogénèse et de la pharmacocinétique des nouvelles molécules testées. Cela conféra une certaine rationalité aux nouveaux traitements générés par les chercheurs hématologues. Le rôle de l'industrie pharmaceutique fut alors prépondérant dans la constitution de cette nouvelle pharmacopée.

En l'absence de réglementation spécifique pour la recherche clinique, chaque centre d'hématologie mit en application les nouveaux traitements, dès que les laboratoires pharmaceutiques proposèrent à quelques centres d'étudier l'efficacité et la toxicité des nouvelles molécules en vue d'obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) limitée à certaines indications précises. Mais les dérogations étaient fréquentes et la liberté était laissée aux cliniciens d'étendre ou de moduler l'application de ces médicaments selon leur propre expertise au niveau d'un centre ou d'un petit groupe d'experts multicentriques.

La recherche connaît alors une période d'adaptation visant à optimiser les protocoles thérapeutiques et à observer une réglementation internationale de plus en plus contraignante tenant compte en particulier de la protection des personnes malades et de la mise en œuvre de structures de surveillance sécuritaire et de qualité des données.

Mais le besoin d'élaborer des protocoles à grande échelle comparant les stratégies thérapeutiques en vue de définir les nouveaux référentiels de traitement, ne pouvait pas être satisfait à l'échelle de quelques centres disposant d'un recrutement modeste de malades et dépourvus de moyens spécifiques dédiés à la recherche clinique.

L'apparition des Groupes coopérateurs dans les années 1980 va répondre à ces exigences et marquer une évolution essentielle dans l'organisation de la recherche clinique au niveau national ou international.

En France, la création de tels groupes coopérateurs multicentriques a été particulièrement productive. La coordination d'un groupe de médecins experts et volontaires, réfléchissant sur une pathologie donnée ou un groupe de maladies proches, va se doter de moyens financiers pour répondre à ces exigences structurelles et permettre des études comparatives impliquant la centaine de centres d'hématologie que compte la France, inclure plusieurs centaines voire milliers de patients et ainsi permettre de définir sur des bases statistiques des protocoles de traitement de référence.

Par ailleurs, cette organisation va combler le fossé existant d'une part entre les préoccupations des chercheurs fondamentalistes tournés vers leur démarche spécifique, non finalisée vers le malade et d'autre part les cliniciens attentifs à toute nouvelle idée susceptible d'être utile au malade et inclus dans des protocoles ad hoc.

À cet effet, les centres d'hématologie ont créé des interfaces entre ces deux mondes, qui se sont regroupés sur des projets communs, créant ainsi le **concept de recherche translationnelle** si essentielle pour le foisonnement de nouvelles idées et pour l'innovation médicale.

>>

>>

Cette évolution a nécessité de nouveaux moyens opérationnels coûteux :

- Pharmacovigilance pour recenser les effets indésirables des nouveaux traitements
- Traitements des résultats et des données, par des attachés de recherche clinique (ARCs) et des statisticiens.
- Conservation de diverses collections de matériel biologique pour anticiper les expérimentations ultérieures rendues nécessaires par les questions posées au vu des résultats cliniques
- Transport des prélèvements et des médicaments pour un fonctionnement des centres en réseau.

Parallèlement, à la fin des années 1980, apparaissent les premières lois en matière d'encadrement d'essais cliniques. Depuis 2004, tout essai thérapeutique doit obtenir l'aval de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et d'un Comité de Protection des Personnes (CPP).

Dans ce contexte, depuis quelques années, les résultats de la recherche clinique ont été spectaculaires et le pronostic des hémopathies malignes transformé. À côté de la chimiothérapie, de la radiothérapie, de la transplantation de cellules souches, de nouvelles familles thérapeutiques se sont affirmées faisant appel à de nouveaux concepts tels que les thérapeutiques ciblées sur les anomalies spécifiques de la cancérogénèse et l'immunothérapie.

À titre d'exemple, un nouveau type de traitement ciblé de certains cancers du sang apparait avec l'immunothérapie cellulaire CAR-T cells. Les lymphocytes T sont génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur antigénique chimérique à leur surface qui les rend apte à reconnaitre et à tuer les cellules cancéreuses. Le principe des CAR-T cells consiste à se servir du propre système immunitaire du patient pour fabriquer un médicament sur mesure. Les CAR-T sont ainsi des médicaments vivants fabriqués à partir de cellules sanguines de patients. On parle de traitement personnalisé car le traitement d'un patient ne peut être utilisé que pour soigner ce même patient.

Force Hémato fut créé par les Groupes Coopérateurs fin 2009 ; Il eut pour objet de palier les insuffisances de la recherche clinique en hématologie et de s'adapter au mieux à l'évolution des besoins. Ainsi, après avoir soutenu le financement des missions transversales pendant 6 ans , essentielles à toute recherche clinique, le Fonds de Dotation, depuis 2016 , soutient les projets émergeant proposés en particulier par les jeunes chercheurs qui représentent souvent le creuset de l'innovation, prélude aux avancées thérapeutiques ultérieures et rencontrent aussi les plus grandes difficultés de financement.

Ainsi, à fin 2023, **Force Hémato avec l'expertise de son conseil scientifique** aura soutenu 50 projets, remis 9 Prix Brigitte MERAND et récompensé 15 thésards.

Force Hémato entame sa quinzième année d'existence avec la même détermination et les mêmes ambitions : trouver toujours davantage de ressources pour soutenir la recherche en hématologie en développant sa notoriété et ses actions sur l'ensemble du territoire

Merci à nos mécènes et à l'ensemble des donateurs.

Pierre MICHEL
Président de Force Hemato

Hommage à Michel de la Tullaye

Michel de la Tullaye nous a quitté le 6 mars 2023 à l'âge de 61ans.

Je me souviens de notre première rencontre en 2013, initiée par le Professeur Philippe COLOMBAT, afin d'organiser un réseau de bénévoles sur la Touraine.

Avoir été touché tous deux par une même maladie, le lymphome, lui dans sa chair, moi ayant perdu ma compagne, avait fait que très vite la discussion était allée à l'essentiel , chacun évoquant son intimité et la glace s'était rompue très vite.

Dès le premier instant, j'ai apprécié cet homme posé, bienveillant, déterminé et volontaire.

Ce premier échange s'est transformé en réunions de travail avec le groupe de bénévoles qui s'était constitué autour de lui afin de développer les ressources de Force Hémato, beaucoup sont encore présents aujourd'hui.

Le premier concert au profit de Force Hémato a vu le jour le 22 juin 2014 et ce fut dans le site prestigieux de la Cathédrale de TOURS.

Huit autres ont suivi. C'était toujours un plaisir de les préparer dans le merveilleux domaine de PIERREFITTE où Blandine, son épouse, et lui, m'accueillaient avec une infinie gentillesse.

Très impliqué dans Force Hémato dont il était administrateur et trésorier, il remettait l'ouvrage sur le métier chaque année afin de faire de la manifestation tourangelle un succès, toujours avec ténacité, et de sensibiliser à notre action.

Son engagement a permis de pérenniser cet évènement, dont c'était le dixième anniversaire, et de faire chaque année une collecte qui permet le financement d'un projet de recherche.

Peu de disparitions marquent autant de gens. Michel faisait partie de ces êtres rares qui font l'unanimité autour d'eux par leur attention aux autres et leur générosité.

Durant ces 11 années, ce fut un extrême plaisir de le côtoyer et de travailler avec lui pour combattre les maladies du sang.

Force Hémato a perdu un maillon important de son organisation ; j'ai perdu un compagnon de route et un ami.

Lauréats 2023

La dotation 2023 a été d'un montant de 363 000 € affecté par le conseil scientifique à :

- 6 projets « Études de biologie reliées à des protocoles de recherche clinique, des études translationnelles ou des essais précoces »
- 2 projets « Études portant sur l'épidémiologie, la pharmaco-économie, l'éducation thérapeutique, les sciences humaines, la qualité de vie et l'accompagnement des patients ».
- Le prix Brigitte MÉRAND
- 2 prix de thèse

Lauréats 2022

De gauche à droite :Aline FLOC'H - Antoine RAUCH - Léa SUREAU - Yves GRUEL - Florence NGUYHEN KHAC-Elise CHAPIRO - Pierre MICHEL – Morgane CHEMINANT - Lina BENAJIBA - Thérèse AURRAN - SCHLEINITZ.

Lauréats 2023

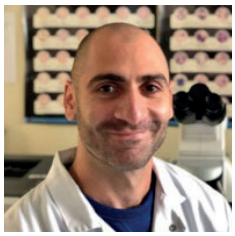
ÉTUDES DE BIOLOGIE RELIÉES À DES PROTOCOLES DE RECHERCHE CLINIQUE, DES ÉTUDES TRANSLATIONNELLES OU DES ESSAIS PRÉCOCES

CARACTÉRISATION DE MARQUEURS BIOLOGIQUES DE RÉSISTANCE AU TRAITEMENT DANS LES LEUCÉMIES AIGUËS LYMPHOBLASTIQUES T

Vahid ASNAFI

Les leucémies aiguës lymphoblastiques T (LAL-T) sont des cancers hématologiques rares qui affectent principalement les adolescents et les jeunes adultes. Contrairement aux leucémies de phénotype B qui ont bénéficié de l'essor de thérapies innovantes comme les CAR T-cells ou encore les anticorps bispécifiques, le pronostic des LAL-T est profondément altéré en cas de chimiorésistance, étant donné le peu d'alternatives thérapeutiques disponibles. Il est donc primordial de rechercher des marqueurs de résistance à la chimiothérapie afin d'identifier précocement ces patients et d'améliorer leur prise en charge et leur pronostic.

Des études préliminaires dans le laboratoire ont permis d'identifier des gènes potentiellement impliqués dans la résistance à la chimiothérapie des LAL-T, en comparant les profils de régulation épigénétique de patients sensibles à la chimiothérapie à des patients résistants à la chimiothérapie. Nous souhaitons développer un test biologique qui permettrait d'identifier dès le diagnostic les patients à haut risque de chimiorésistance afin de pouvoir leur proposer rapidement des alternatives thérapeutiques. Nous souhaitons également étudier comment les gènes identifiés pourraient être impliqués dans cette résistance au traitement et ouvrir la voie au développement de potentielles thérapies ciblées.



ÉVALUATION DE LA MALADIE RÉSIDUELLE MOLÉCULAIRE PAR SÉQUENÇAGE NGS DU RÉARRANGEMENT DES GÈNES DES IMMUNOGLOBULINES SUR L'ADN TUMORAL CIRCULANT PLASMATIQUE DANS LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE ET LE SYNDROME DE RICHTER

Gregory LAZARIAN

Dans la leucémie lymphoïde chronique, l'évaluation de la maladie résiduelle (ou détection de cellules tumorales résiduelles minimes par des techniques très sensibles) a pris une place importante pour évaluer la réponse au traitement et prédire l'évolution clinique des patients. Les techniques actuellement utilisées pour évaluer la maladie résiduelle sont basées sur la détection directement de cellules tumorales dans le sang ou dans la moelle osseuse mais elles ne prennent pas en compte la présence possible de cellules persistantes dans le tissu ganglionnaire, qui pourraient être à l'origine de récidive de la maladie. Pour mieux apprécier la maladie résiduelle en considérant toutes les localisations possibles de la maladie dans l'organisme, nous souhaitons mettre en place une nouvelle technique qui permet de détecter dans le sang l'ADN tumoral circulant issus de la mort des cellules leucémiques, quelles que soit leurs localisations sanguine, ganglionnaire ou médullaire. Notre projet consistera à analyser des échantillons de plasma collectés et congelés dans le cadre d'un essai clinique chez des patients avant et après traitement pour valider la faisabilité de la technique pour la détection de l'ADN tumoral circulant comme marqueur de maladie résiduelle.

CARACTÉRISATION GÉNOMIQUE ET TRANSCRIPTOMIQUE DU LYMPHOME ANAPLASIQUE À GRANDES CELLULES ALK-POSITIF : ÉTUDE BIO-ALK-OBS, ANCILLAIRE DE L'ÉTUDE PROSPECTIVE ALK-OBS DU LYSA.

David SIBON

Le lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-positif est un lymphome rare survenant chez des patients jeunes majoritairement entre 10 et 40 ans. Environ 50 nouveaux cas (10 enfants et 40 adultes) sont diagnostiqués chaque année en France. Ce lymphome est lié à la survenue du dérèglement d'un gène particulier appelé ALK.
Après chimiothérapie, la plupart des patients sont guéris. Cependant, pour les patients qui rechutent, le pronostic est sombre et les décès fréquents. Il est donc particulièrement important d'identifier dès le diagnostic initial les patients à haut risque de rechute, afin de pouvoir leur proposer, à terme, un traitement adapté. Pour cela, notre projet a pour objectif de décrire la carte d'identité moléculaire de ce lymphome en analysant l'ADN et l'ARN des cellules tumorales, afin de trouver des caractéristiques permettant de prédire le risque de rechute. A cette fin, nous analyserons les cellules tumorales de 40 patients ayant participé à l'étude prospective ALK-OBS du groupe coopérateur international LYSA (the Lymphoma Study Association), entre 2018 et 2021. Les résultats attendus sont particulièrement importants, car la carte d'identité moléculaire de ce lymphome n'a jamais été étudiée de façon précise. Ces résultats pourront potentiellement modifier le traitement des patients et améliorer leurs chances de guérison.

SPHÉROMARK: MARQUEURS DE SÉVÉRITÉ DANS LA SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE

Camille ROUSSEL

La sphérocytose héréditaire est une maladie génétique responsable d'anomalies au niveau des constituants de la membrane (enveloppe) des globules rouges. Ces anomalies rendent les globules rouges plus sphériques et plus rigides et entrainent leur destruction prématurée par la rate. En effet, la rate est un filtre pour les globules rouges, constituant un véritable « contrôle qualité » : les globules rouges sains et déformables passent le filtre tandis que les globules rouges trop vieux, présentant des anomalies ou pas assez déformables pour circuler, sont retenus et éliminés.
Dans la sphérocytose héréditaire, les globules rouges vivent donc moins longtemps ce qui entraine une anémie et l'augmentation du volume de la rate (splénomégalie). Lorsque l'anémie est trop profonde, on doit retirer la rate (c'est ce qu'on appelle une splénectomie) pour éviter la destruction des globules rouges, mais cela expose à des complications (notamment des infections) à long terme.
À ce jour, il n'existe pas de marqueur de gravité de la maladie permettant de prédire quel patient devra avoir une splénectomie. Nos équipes ont développés 2 outils innovants permettant d'une part, à l'aide de microbilles métalliques, de mimer au laboratoire le rôle de la rate dans la filtration des globules rouges (technique de microsphiltration) et d'autre part d'étudier simultanément et à haut débit les modifications de formes et les altérations des constituants de la membrane des globules rouges sphérocytaires (par la technique d'imagerie en flux).
L'objectif de notre projet est de trouver, à l'aide de ces 2 techniques innovantes, des marqueurs de gravité de la maladie, qui pourraient guider les médecins dans la prise en charge de la maladie, et en particulier dans la décision de pratiquer une splénectomie.

ÉTUDE DE LA MALADIE RÉSIDUELLE DANS LES LEUCÉMIES AIGUËS MYÉLOÏDES PAR SÉQUENÇAGE HAUT DÉBIT AU SEIN DE LA COHORTE ALFA-1200

Augustin BOUDRY

La leucémie aiguë myéloblastique (LAM) est une forme de cancer du sang résultant de l'accumulation de mutations cancéreuses. Le pronostic de cette maladie demeure sombre car les rechutes sont fréquentes après une réponse initiale au traitement. La persistance de cellules leucémiques en faible nombre après traitement (nommée maladie résiduelle) est un facteur de mauvais pronostic, augmentant le risque de rechute et diminuant la survie des patients. Les cellules leucémiques persistantes peuvent être décelées grâce à leurs mutations cancéreuses. Les techniques recommandées actuellement pour évaluer la maladie résiduelle permettent de rechercher une seule mutation à la fois et sont lourdes à mettre en place au laboratoire. Le séquençage à haut débit est une alternative intéressante car il permet de détecter toutes les mutations associées aux LAM en une seule analyse. Actuellement, cette technique n'est pas employée pour estimer la maladie résiduelle car il est difficile de distinguer les anomalies génétiques « vraies » qui sont effectivement présentes dans les cellules cancéreuses du patient, des anomalies génétiques « fausses » résultant d'erreurs liées au séquençage à haut débit (artefacts de séquençage).

Le projet de recherche vise à étudier la maladie résiduelle chez 157 patients âgés de plus de 60 ans atteints de LAM (cohorte ALFA-1200). Un programme bio-informatique sera développé pour analyser les résultats de séquençage de façon homogène, automatisée et reproductible. L'objectif final est d'évaluer l'intérêt de la maladie résiduelle pour la sélection du traitement, notamment pour le recours à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Cette étude permettra de détecter plus précisément la maladie restante dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM) et d'identifier les patients à risque de rechute, améliorant ainsi le traitement et la survie des patients atteints de LAM.

ÉTUDE ANCILLAIRE À L'ESSAI CLINIQUE AVAJAK : ÉTUDE PROSPECTIVE D'ÉVALUATION DE LA VALEUR PRONOSTIQUE DES MARQUEURS DE NÉTOSE POUR PRÉDIRE LA THROMBOSE AU COURS DES NÉOPLASIES MYÉLOPROLIFÉRATIVES AVEC MUTATION JAK2V617F (AVATARE)

Alexandre GUY

Les néoplasies myélo-proliférative (NMP) sont des maladies sanguines caractérisées par une production excessive d'une ou plusieurs lignées sanguines. Le risque principal de ces maladies est le développement d'une thrombose (« caillot ») au niveau d'une veine et ou d'une artère. Des progrès importants ont été faits dans la compréhension des mécanismes de ces thromboses mais, à ce jour, cette complication est toujours responsable d'une morbi-mortalité importante chez les patients avec NMP. Notre équipe étudie depuis plusieurs années un type de globules blancs, les polynucléaires neutrophiles, qui sont capables d'expulser de l'ADN lorsqu'ils sont activés : des filets extracellulaires ou (en anglais) neutrophil extracellular traps (NETs). De manière intéressante, il a été montré que les NETs participaient aux mécanismes de thrombose. Dans cette étude, qui va s'appuyer sur une étude internationale de grande ampleur (étude AVAJAK), nous souhaitons regarder à différentes périodes la formation de NETs chez des patients avec NMP à haut risque de faire une thrombose. Les patients seront soit traités par aspirine, soit par un nouvel anticoagulant oral. Nous serons ainsi en mesure d'étudier de nouveaux et nombreux biomarqueurs dans une population de patients avec NMP de grande taille et analyser plusieurs paramètres : l'association entre la formation de NETs et la survenue de thrombose, l'évolution du taux de NETs entre l'entrée dans l'étude et le suivi ultérieur (12 mois), l'effet des traitements (aspirine, anticoagulant) sur les taux de NETs.

L'accomplissement de cette étude permettra ainsi de mieux comprendre la thrombose au cours des NMP, d'identifier de nouveaux biomarqueurs de thrombose et ainsi de pouvoir à l'avenir développer de nouvelles pistes de traitement pour ces complications graves.

ÉTUDES PORTANT SUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE, LA PHARMACO-ÉCONOMIE, L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE, LES SCIENCES HUMAINES, LA QUALITÉ DE VIE ET L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS

ÉTABLISSEMENT D'UN JEU DE CRITÈRES PRIORITAIRES, STANDARDISÉS DANS LE SYNDROME DE VEXAS ET CONSTRUCTION D'UN SCORE SYMPTOMATIQUE PERSONNEL DU VEXAS (VPSS) ÉVALUANT LA CHARGE SYMPTOMATIQUE DE PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME DE VEXAS.

Maël HEIBLIG

Le syndrome VEXAS (pour Vacuoles in myeloid progenitors, E1 ubiquitin ligase, X-linked, Autoinflammatory manifestations and Somatic) est la conséquence de l'expansion de cellules souches de la moelle osseuse lié à une anomalie génétique acquise affectant le gène UBA1. Les patients atteints du syndrome de VEXAS présentent une variété de manifestations inflammatoires associées à de nombreuses complications (thrombose, infections) et l'apparition progressive de cytopénies tel que l'anémie. **Le syndrome de VEXAS se caractérise par une profonde altération de l'état général et de la qualité de vie des patients se traduisant par un pronostic défavorable**. Sur le plan thérapeutique, il n'existe à ce jour aucun traitement de référence. Des résultats préliminaires suggèrent que des médicaments utilisés dans d'autre maladie du sang pourraient permettre de contrôler les symptomes induits par la maladie. Cependant, ces résultats ne reposent pas sur des études cliniques controlées. Il existe donc un besoin urgent de mettre en place des essais cliniques afin d'évaluer l'intérêt de ces stratégies, afin d'améliorer la qualité de vie et la survie globale des patients. **Cependant, une des limites majeures à la mise en place d'essais cliniques évaluant l'efficacité thérapeutique est l'absence de critères d'évaluation objectifs de réponses, spécifiquement dédiés à cette pathologie**. Dans ce contexte, nous souhaitons mettre en place une étude permettant de déterminer un jeu de critères jugés importants par les patients et cliniciens et l'élaboration d'un score symptomatique par le biais d'instruments de mesure des résultats liés aux patients (Patient Reported Outcomes (PROs)). A terme et une fois validés, ces critères et ce score pourraient être utilisés pour évaluer l'efficacité de différents traitements en cours de développement dans le syndrome de VEXAS.

APPLICATION EN LIGNE D'AIDE À LA DÉCISION CLINIQUE POUR LE TRAITEMENT À L'IFN ALPHA DE PATIENTS ATTEINTS DE NMP

Gurvan HERMANGE

L'Interféron alpha (IFNα) a ouvert une porte d'espoir dans le traitement des certains cancers du sang appelés Néoplasmes Myéloprolifératifs (NMP). Bien que prometteur, ce traitement n'offre pas les mêmes résultats pour tous les patients. Certains répondent remarquablement bien, tandis que d'autres montrent une réaction plus modérée ou même négligeable. Cette variabilité pose des questions complexes aux médecins. Comment déterminer le bon dosage ? Combien de temps le patient devrait-il suivre le traitement ? Existe-t-il une stratégie optimale propre à un individu ?

Conscients de ces enjeux, nous avons initié un projet ambitieux pour répondre à ces questions. En exploitant les avancées récentes en mathématiques et en informatique, nous développons une application en ligne destinée aux cliniciens. Elle a pour but de fournir des recommandations basées sur des modèles mathématiques complexes qui prennent en compte une multitude de paramètres, des données individuelles du patient aux retours d'expérience globaux sur l'IFNα.

Cette application n'est pas qu'un simple outil de prédiction. Elle est conçue pour être une véritable plateforme d'aide à la décision. Les médecins pourront non seulement obtenir des prévisions sur la réponse probable d'un patient au traitement, mais aussi recevoir des conseils sur l'ajustement des dosages. L'outil vise également à indiquer la durée optimale du traitement, en mettant en balance les bénéfices thérapeutiques et les risques potentiels d'effets secondaires.

Prix Brigitte MERAND

DÉVELOPPER DES STRATÉGIES D'OPTIMISATION POUR AMÉLIORER LA RÉPONSE AUX THÉRAPIES DANS LES LEUCÉMIES AIGUËS MYELOÏDES (LAM)

Alexandre PUISSANT

Les chimiothérapies ou encore l'utilisation de certaines thérapies ciblées dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAMs) sont efficaces pour éliminer rapidement une grande partie des cellules leucémiques, mais des rechutes sont malheureusement observées chez la plupart des patients, et se poursuivent fatalement par la résurgence de la maladie. Les projets que nous avons conduits jusqu'à présent consistent à identifier les leviers biologiques qui participent à la résistance des cellules tumorales à ces thérapies. Nous avons ainsi pu montrer que la reprogrammation métabolique des cellules leucémiques est un mécanisme biologique décisif pour promouvoir leur résistance aux thérapies de premières lignes ou ciblées. Enfin, en combinant des techniques de profilage et de criblages fonctionnels, nous avons identifié de nouveaux effecteurs fonctionnels – et défini leur mécanisme d'action *in vitro* et *in vivo* – afin de poser les jalons de schémas thérapeutiques optimisés.

Prix de thèse

ONCOGENÈSE DES LEUCÉMIES AIGUËS LYMPHOBLASTIQUES B DE L'ADULTE : IDENTIFICATION ET CARACTÉRISATION DE NOUVELLES ENTITÉS CLINICO-BIOLOGIQUES

Marie PASSET

Ce travail a permis d'étendre notre connaissance des leucémies aiguës lymphoblastiques B de l'adulte et de décrire deux nouvelles entités reconnues par la dernière classification consensus internationale. L'une définie par une mutation du gène PAX5, associée à un bon pronostic. La seconde qui touche les femmes jeunes est associée à un haut risque de rechute. La connaissance des anomalies en cause permet de dépister ces leucémies chez les patients dès le diagnostic. Ce travail ouvre la voie à de futures approches thérapeutiques de précision visant à identifier le meilleur traitement pour chaque patient.

MÉCANISMES BIOLOGIQUES IMPLIQUÉS DANS L'AUGMENTATION DU RISQUE DE RECHUTE DES HÉMOPATHIES MALIGNES PAR L'AZITHROMYCINE APRÈS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Nicolas VALLET

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est un traitement curatif majeur des cancers du sang. Son effet dépend de l'activité antitumorale des lymphocytes T du donneur. Un antibiotique, l'azithromycine, peut compromettre son efficacité en inhibant directement l'activité antitumorale des lymphocytes T, et indirectement par une modification des réponses antitumorales médiée par l'altération du microbiote intestinal et de son métabolisme.

La drépanocytose, une maladie sévère de l'hémoglobine de plus en plus fréquente en France

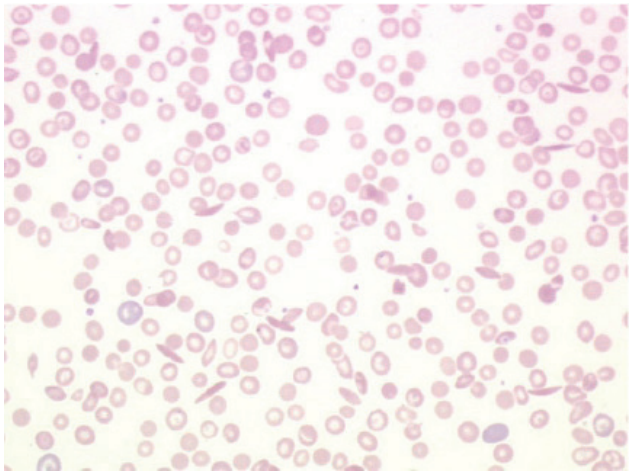
Pr de MONTALEMBERT

Les migrations de populations des cinquante dernières années ont rendu la drépanocytose, une maladie génétique de l'hémoglobine caractérisée par la présence majoritaire de l'hémoglobine S, fréquente en France, notamment dans la région parisienne et dans les régions et collectivités d'outre-mer. Une estimation basée sur les données de l'Assurance Maladie donne une fourchette de 20 000 à 30 000 personnes atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur vivant en France [1].

La drépanocytose est caractérisée par la répétition d'épisodes douloureux parfois très sévères, liés à l'occlusion des petits vaisseaux par les globules rouges drépanocytaires, phénomène amplifié par des processus inflammatoires et des anomalies de l'hémostase. Les patients sont hospitalisés en moyenne une à deux fois par an pour des crises douloureuses nécessitant le plus souvent de fortes doses de morphine, mais ces évènements ne sont que la surface apparente de mécanismes douloureux répétés, débutant dès l'enfance et qui se chronicisent souvent chez l'adulte, impactant fortement la qualité de vie, l'insertion scolaire et professionnelle. La fréquence des crises douloureuses est corrélée à un raccourcissement important de l'espérance de vie, qui est estimée entre 40 et 50 ans dans les pays à haut niveau de revenu.

La qualité de vie est aussi altérée par de fréquentes atteintes organiques, insuffisance respiratoire, cardiaque, rénale, hépatique, liées notamment à l'insuffisance chronique d'oxygénation des tissus du fait des occlusions vasculaires.

Un programme rigoureux de soins, dépistage néonatal, antibiotique et vaccins adaptés, et la formation des parents à savoir quand venir aux Urgences, a complétement transformé l'espérance de vie des enfants dans les pays à haut niveau de revenu, puisque 97 % des enfants drépanocytaires deviennent adultes. Un usage optimalisé de la transfusion sanguine et la généralisation du traitement par hydroxyurée, qui provoque une augmentation de la production d'hémoglobine fœtale, ont aussi contribué à ces progrès majeurs. Mais la population adulte reste



Frottis sanguin après coloration au May Grümwald Giemsa montrant des globules rouges de forme variable avec présence d'un contingent de « drépanocytes » caractérisés par un aspect en faucille, typique de la drépanocytose (photo Dr. Thomas Boyer). Les plus caractéristiques sont identifiés par une flèche.

dans sa majorité sévèrement touchée. Une possibilité de guérison a été offerte par la greffe de moelle à partir d'un donneur intra-familial HLA-identique. Malheureusement seulement 20 % environ des patients ont un donneur de moelle intra-familial. La thérapie génique, dont la première réussite mondiale a été observée en France chez un jeune adolescent, est un immense espoir[2]. Il faut encore en délimiter les meilleures indications après avoir avancé dans l'analyse des risques encourus (notamment leucémogéniques). Le coût important prévisible de cette thérapie sera un frein à sa généralisation.

Nous sommes aujourd'hui à un carrefour. Nous connaissons de mieux en mieux les déterminismes de la maladie, qui clairement ne sont pas tous expliqués par l'anomalie du globule rouge. Une meilleure connaissance de la physiopathologie a suscité des voies thérapeutiques nouvelles qui ciblent l'adhésion des cellules sanguines à la paroi vasculaire, les processus inflammatoires, l'hémostase, et la suractivation du complément notamment. Mais l'espoir le plus important est la guérison, possible aujourd'hui par la greffe à partir d'un donneur apparenté compatible, dont on espère qu'elle sera aussi possible avec un éventail plus large de donneurs. Enfin, la thérapie génique est un grand espoir, sous réserve d'une confirmation de sa sécurité, et d'une modélisation financière acceptable. L'immense majorité des patients, qui vit en Afrique, n'y aura très malheureusement pas accès dans le contexte actuel.

1.Leleu H, et al. PLoSOne 202. doi.org/10.1371/journal.pone.0253986 - 2. Ribeil JA, et al. N Engl J Med. 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1609677.

Groupe coopérateur

SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

SOCIETE FRANCAISE DE THROMBOSE ET D'HEMOSTASE (SFTH)

Le GFHT (Groupe Français d'étude sur l'Hémostase et la Thrombose) et la CoMETH (Coordination médicale pour l'étude et le traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles) ont fusionné pour donner naissance à la SFHT.

Sa mission est de faire progresser la compréhension, la prévention, le diagnostic et le traitement des affections liées à l'hémostase, aussi bien dans les maladies hémorragiques que thrombotiques, constitutionnelles ou acquises.

La SFTH se consacre à la promotion des découvertes scientifiques, à la rédaction et à la diffusion de recommandations de bonnes pratiques biologiques et cliniques et à l'essor des professionnels, notamment des plus jeunes dans le domaine.

La SFTH est présidée par la Professeure Chloé JAMES.

Théâtres

Dixième anniversaire des soirées « Théâtre » au profit des entreprises mécènes qui peuvent y inviter clients ou collaborateurs.

Deux pièces à l'affiche cette année :
« Piège pour un homme seul » et « La note ».

Sophie MARCEAU et François BERLEAND ont remis, avec beaucoup de gentillesse, un chèque de 83 000 €, montant collecté au titre de ces soirées, à la Professeure Florence NGUYEN KHAC .

Merci à FIMALAC Entertainment pour son soutien qui nous permet d'organiser ces soirées.

Spectacles force hémato

DRUM BROTHERS à ANTONY

Premier spectacle organisé à BORDEAUX au Casino BARRIERE ou nous avons eu le plaisir d' accueillir TRIWAP qui nous a également accompagné à MONT SAINT AIGNAN pour notre troisième évènement normand.

Les VIRTUOSES à BRUZ

LES déSAXés à SAINT CYR SUR LOIRE

Nos principaux partenaires

GSK

REALITES

GROUPE DUVAL

B&C FRANCE

GILEAD

AstraZeneca

PROMOTION - MONTAGE - AMENAGEMENT

LA LAWRIZON AVOCATS

DEMATHIEU BARD IMMOBILIER

ORFEO DEVELOPPEMENT

DE LA TOURAINE ET DU POITOU

NOVARTIS

BOUYGUES TRAVAUX PUBLICS REGIONS FRANCE

CODIC FRANCE REAL ESTATE DEVELOPER

DEMATHIEU BARD INITIATIVES

linkcity FRANCE

BOUYGUES BATIMENT GRAND OUEST

CHUGAI

LAMOTTE

BOUYGUES BATIMENT ILE-DE-FRANCE

Pfizer

octapharma

Intermarché SUPER SAINTE MARIE DE CUINES

EIFFAGE CONSTRUCTION

setec bâtiment

CONSTANCE ASSOCIÉS

DVA EXECUTIVE SEARCH

GReeStone Immobilier

Rejoignez-nous, votre soutien est une force

Comment faire ?

• Don en ligne sur le site www.force-hemato.org
OU
• Remplissez ce bulletin en joignant votre règlement à l'ordre de Force Hémato et adressez-le à :
Pierre MICHEL - Centre H. KAPLAN - Hématologie
CHU BRETONNEAU - 2, Boulevard Tonnelle 37 044 Tours Cedex 9

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

.....

Code postal : ..... Ville : .....

Tel : ..... Email : .....

Souhaite effectuer un don à Force Hémato d'un montant de ..... €

Signature

Force Hémato vous adressera un reçu fiscal pour bénéficier de la réduction d'impôts.

force hemato
fonds de recherche clinique en hématologie