

RAPPORT D'ACTIVITÉS

CALYM 2018

INSTITUT CARNOT CALYM

www.calym.org



L'ÉDITO

Je suis aujourd'hui très heureux de pouvoir vous présenter ce rapport d'activités 2018 qui vous permettra de découvrir la dynamique de notre consortium CALYM.

L'innovation partenariale a pris tout son sens en 2018. Nous avons participé et organisé de nombreux évènements : un workshop inter-Carnot CALYM - IMAGINE, avec des participants internationaux et un thème ambitieux, ainsi qu'une retraite scientifique CALYM. Des évènements fédérateurs pour nos membres et sources de co-création importante pour la vie du consortium.

Au mois de septembre le Comité Scientifique de CALYM a opté pour une nouvelle orientation stratégique en phase avec l'évolution de notre environnement. Dans ce sens nous avons également créé le « Think Tank Innovation » un groupe de réflexion transversal pour articuler le passage entre le préclinique/phases cliniques précoces et le lien entre biologie/clinique.

2019 sera sans aucun doute aussi riche d'évènements, de publications, de résultats et de collaboration partenariale forte avec pour principal but : lutter contre le lymphome.

Bertrand Nadel,
Directeur de CALYM

INSTITUT CARNOT CALYM

SOMMAIRE

1 NOTRE IDENTITÉ 4
- CALYM et le réseau des Carnot 5
- CHICHE ! : Le nouveau programme de FINDMED à destination des TPE/PME/ETI innovantes 5

2 TEMPS FORTS 6

3 VIE DE NOTRE INSTITUT 8
- Nouvelle orientation stratégique de CALYM : de l'importance de l'interface préclinique/phases précoces 8
- Mise en place du « Think tank » 8
- CALYM maintient sa certification ISO 9001 : 2015 9
- Retraite CALYM, un beau succès 10
- Workshop CALYM-IMAGINE "Translating next generation genomics in precision medicine" : une journée riche en interactions ! 11

4 ACTUALITÉS SCIENTIFIQUES 12
- Congrès scientifiques 12
- Projets et résultats scientifiques 13
- Etudes Clinique du LYSA-LYSARC 16

5 PROJETS FINANCÉS GRÂCE À L'ABONDEMENT CARNOT 18
- Ressourcement collaboratif 18
- Ressourcement individuel 20

6 DÉVELOPPEMENT DES PARTENARIATS 21
- Recettes partenariales 21
- Focus 22

NOTRE IDENTITÉ

INSTITUT CARNOT CALYM

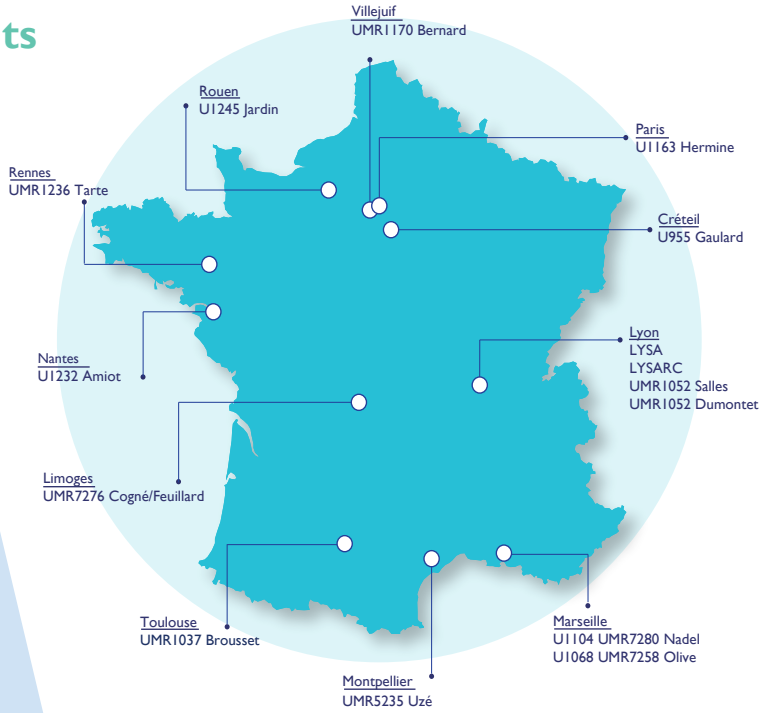
CHIFFRES CLÉS

39 DOCTORANTS

247 ETP permanents

+ de 140 opérateurs de recherche clinique

+ de 500 médecins



15 entités :

> 2 associations de recherche à but non lucratif :

- The Lymphoma Study Association (**LYSA**), groupe coopérateur leader international de la recherche sur le lymphome
- The Lymphoma Academic Research Organisation (**LYSARC**), plus grande structure académique européenne dédiée aux opérations cliniques dans le domaine du lymphome

> 13 équipes de recherche publique d'excellence, réparties dans des universités et hôpitaux à travers la France, conduisant des recherches sur le lymphome

Budget annuel consolidé : 32 M €

NOS MISSIONS

Lysa — **Faire des découvertes majeures sur le lymphome et les transformer en innovation thérapeutique**

Lysarc — **Transformer les innovations thérapeutiques en médicaments pour le bénéfice des patients atteints de lymphome**

DÉCOUVERTE → PRÉCLINIQUE → PHASE I-III → APPROBATION → MARCHÉ

13 Laboratoires académiques d'excellence + Intergroupe coopérateur de dimension internationale (labellisé INCa)

Structure opérationnelle professionnalisée dédiée aux opérations de recherche clinique

CALYM repose sur un positionnement unique de toute la chaîne de valeur R&D, depuis la recherche fondamentale jusqu'aux études cliniques d'enregistrement.

Une équipe opérationnelle renforcée dédiée à la recherche opérationnelle.

En 2018, le département R&D a été mis en place, avec le recrutement d'un business developper, chef de projet Findmed dédié à CALYM.
En 2019, le département se renforcera avec les recrutements d'une responsable de projets et d'un directeur R&D.

Les activités de recherche fondamentale, de recherche translationnelle/préclinique et de recherche clinique sont fédérées, coordonnées et menées dans **une dynamique de partenariat avec l'industrie.** Pour ce faire, CALYM s'appuie sur le dispositif Carnot.

CALYM et le réseau des Carnot

CALYM contribue activement au réseau national des 38 Carnot via sa participation **aux groupes de travail et plénières,** organisés par l'association des instituts Carnot, permettant la recherche de solutions, le partage d'informations et de bonnes pratiques en communication, marketing stratégique, qualité, actions régionales, à l'international, sur la gouvernance, etc. entre les instituts.

CALYM participe également chaque année activement aux Rendez-Vous Carnot.
« Le rendez-vous incontournable de la R&D pour les entreprises » qui rassemble plus de 2 800 visiteurs porteurs de projets d'innovation dans tous les secteurs économiques, a eu lieu les 17 et 18 octobre 2018 à Lyon. Comme lors de l'édition précédente, l'Institut Carnot CALYM était présent sur le village santé et a présenté son offre R&D dans le traitement et le diagnostic du lymphome, dans l'objectif de rencontrer de nouveaux partenaires potentiels. Un focus a été fait, lors de deux mini-conférences données au sein du village, sur les « Nouveaux modèles précliniques du lymphome » et « Le projet single-cell ATLAS ».

CALYM fait également partie de la filière Carnot FINDMED, dédiée aux Industries et technologies de Santé / Médicaments.
FINDMED est issu à l'origine du regroupement de 6 instituts Carnot[1] dont le cœur de métier est la santé (humaine ou animale), rejoints par 10 autres instituts Carnot[2] qui apportent des compétences techniques complémentaires nécessaires aux programmes de R&D dans le domaine de la santé (TIC, chimie, galénique…).
Ce consortium vise à renforcer la compétitivité des entreprises du médicament - ETI, PME et TPE - en France en leur proposant des solutions personnalisées répondant à leurs besoins de développement et en leur facilitant l'accès aux plateformes académiques de R&D des instituts Carnot.

Consortium FINDMED :

1- CALYM, Curie Cancer, ICM, France Futur Élevage, Pasteur MS, Voir et Entendre
2- Smiles, Chimie Balard Cirimat, I2C, M.I.N.E.S, Qualiment, TN@UPSaclay, Imagine, MICA, IPGG Microfluidique, Interfaces

www.findmed.fr

La recherche CARNOT FILIERES pour les entreprises FINDMED

CHICHE ! : LE NOUVEAU PROGRAMME DE FINDMED À DESTINATION DES TPE/PME/ETI INNOVANTES



Les TPE, PME ou ETI qui hésiteraient à engager un partenariat de recherche avec les instituts Carnot du consortium FINDMED* ont désormais la possibilité de prendre ce risque grâce au programme CHICHE** !
En effet, ce programme propose de financer la première phase du projet de recherche mis en place entre l'institut Carnot et l'entreprise, dans la limite de 50 000 € par projet.
La capacité du Carnot à conduire le programme de recherche est ainsi évaluée sur la base d'indicateurs définis en commun, lors de cette phase dite de « démonstration de la faisabilité ».
Si les indicateurs ne sont pas atteints, le programme de recherche s'arrête et rien n'est facturé à l'entreprise.
Si tous les feux sont au vert, le projet peut alors rentrer dans sa deuxième phase dite « d'exécution ».
Les coûts sont alors pris en charge par la TPE/PME/ETI (et pour partie par l'institut Carnot s'il s'agit d'un projet collaboratif).

**CHICHE : CHallengez les Instituts Carnot en cHimie et santE !

Pour en savoir plus :
https://findmed.fr/projet-chiche/

2 TEMPS FORTS
L'ANNÉE 2018



Workshop CALYM-IMAGINE 19/01

Journées du LYSA 8/02

MEILLEUR TWEET DE L'ANNEE 2018 19/03



6915 impressions,
27 engagements,
10 J'aime !

«The #CarnotCALYM institute and the Roche Institute, partners to accelerate together research against #lymphoma! http://bit.ly/2pqEOpB #iCarnot @Roche_France @LysaLymphoma @AgenceRecherche»

Forum du CLARA 3-4/04

Congrès de l'EHA 14-17/06

JANVIER | **FÉVRIER** | **MARS** | **AVRIL** | **MAI** | **JUIN**

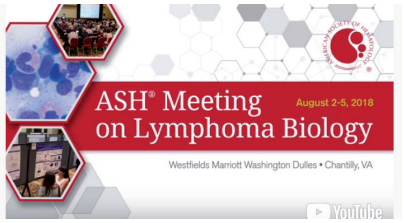
Arrivée de P. Bilbault à la tête du LYSARC



AAP Roche-CALYM deadline 31/03

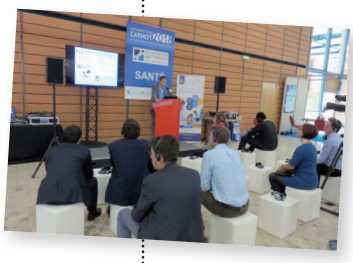
Immunothérapie : un nouvel anticorps bispécifique pour traiter le lymphome et la leucémie des cellules B : Novimmune





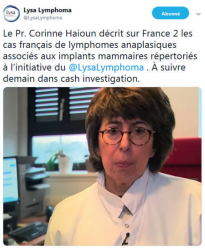
Conférence de l'ASH sur la biologie des lymphomes 2-5/08

Résultats de l'AAP Roche : 2 projets financés



RDV Carnot 17-18/10

Registre implants mammaires (à la TV) 27/11



ASH 1-4/12

JUILLET | **AOÛT** | **SEPTEMBRE** | **OCTOBRE** | **NOVEMBRE** | **DÉCEMBRE**

Publication sur "PRIMA PI : A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy"

Publication de P. Milpied : "Human germinal center transcriptional programs are de-synchronized in B cell lymphoma"

LYSARC certifié ISO 9001

EURO-QUALITY SYSTEM ISO 9001



Renouvellement des COPIL et COS de CALYM

Réunion du COS 24/09

PILM 4-6/10

Lancement du programme CHICHE !



Retraite CALYM 6-7/11

Biofit 4-5/12

Réception des projets complets de l'AAP Retraite 15/12 > résultats en février

3 VIE DE NOTRE INSTITUT

Nouvelle orientation stratégique de CALYM : de l'importance de l'interface préclinique / phases précoces

Le 24 septembre, le Comité d'Orientation Stratégique (COS) de CALYM s'est réuni à Paris et a validé la nouvelle orientation stratégique de CALYM.

Afin de nous aider à identifier les pistes à explorer, les enjeux de la R&D dans le lymphome, les partenariats (notamment industriels) à envisager ou à consolider, le COS se réunit une fois par an. Cette réunion est l'occasion de nous enrichir du regard d'experts extérieurs.

Même si le marché du lymphome est l'un des marchés les plus attractifs et dynamiques dans le domaine du cancer, en forte croissance depuis plusieurs années, avec une projection à > $10Md à l'horizon 2020, un important virage du modèle économique des grands groupes pharmaceutiques s'est opéré depuis quelques années, s'accompagnant d'une attrition des grands essais cliniques de phase III, considérés comme très coûteux et risqués. S'ajoutent à cette tendance mondiale les contraintes règlementaires particulièrement exigeantes en France, et des délais réglementaires singulièrement longs menant à une perte de compétitivité et de parts du marché au bénéfice de l'international (US/Asie), ou bien même de nos voisins européens (Allemagne, Espagne). Un certain nombre de mesures politiques ont été annoncées très récemment (réunion du CSIS juillet 2018) pour remédier à ce problème. Le groupe LYSA/LYSARC reste compétitif au niveau Européen voire international et continuera à proposer de grandes phases III multicentriques (européennes/internationales) en tant que promoteur dans le domaine du lymphome. Néanmoins, fort de ce constat économique, le LYSA/LYSARC a initié récemment un positionnement stratégique supplémentaire de son savoir-faire vers les phases précoces (I/II), avec notamment la mise en œuvre de la plateforme « EARLY ». Cette plateforme réunit les compétences de l'équipe opérationnelle dédiée du LYSARC et le réseau de centres experts du LYSA (dont 7 centres CLIPP) pour la réalisation des essais cliniques de phases I/IIa, y compris de première administration à l'homme. Cette plateforme, dont l'activité croît rapidement, a bénéficié en 2011 d'un soutien de la Ligue Contre le Cancer.

L'articulation de cette partie de l'activité du LYSA/LYSARC avec l'activité préclinique opérée par les équipes de recherche académiques de CALYM ont du sens. Le design des essais précoces est de plus en plus personnalisé et les industriels ont besoin d'avoir un profiling des patients très poussé.

Le COS a confirmé l'importance de l'interface préclinique/phases précoces et a validé cette nouvelle orientation stratégique et l'investissement permettant de structurer l'ensemble de la chaîne de valeur.



Mise en place du « Think Tank Innovation »

Dans l'optique d'articuler le passage préclinique/phases cliniques précoces et le lien entre biologie/clinique dans notre consortium, un groupe de réflexion transversal, le Think Tank, a été créé.

Ouvert à tous les membres désireux de s'investir activement dans la stratégie phases précoces, le Think Tank est accompagné par des seniors. Il est animé par une dizaine de jeunes talents MD/PhD, ayant acquis une double expertise en recherche clinique et biologique fondamentale, qui ont une bonne connaissance des entités LYSA/LYSARC/CALYM et de leurs outils, plateformes, modèles et collections.

CALYM maintient sa certification ISO 9001 : 2015

Dans le cadre du maintien de la certification ISO 9001 : 2015 de l'Institut Carnot CALYM (sur les périmètres « Gestion et suivi des activités de recherche partenariales » et « Coordination de la collection de Cellules Vivantes de lymphomes - CeVi), la société Euro-Qualité System a fait son audit de suivi en septembre 2018.

Cette année, la gouvernance et l'équipe opérationnelle CALYM ont été auditées, ainsi que le site de Créteil. L'audit s'est bien déroulé, avec le maintien de la certification et l'absence d'écarts critiques et majeurs.

Quelques rappels sur la norme ISO 9001

La certification ISO 9001, norme internationale de Management de la Qualité, est accessible à toutes les organisations et/ou entreprises. La philosophie de cette norme réside principalement dans la prise en compte du contexte de l'entreprise, la performance de son système, de ses produits/services et le suivi du niveau de satisfaction de ses clients.

Elle se définit en sept points :

- Orientation client : savoir s'adapter aux besoins de ses clients
- Leadership : la Direction assume la performance du système
- Collaboration : impliquer les collaborateurs de l'entreprise dans les objectifs
- Approche processus : manager les ressources et les activités comme des processus
- Amélioration
- Prise de décision fondée sur des preuves
- Gestion des relations avec les parties intéressées

Avec la certification ISO 9001, l'entreprise développe son organisation pour devenir compétitive sur les marchés internationaux. Elle rassure les contacts de l'entreprise (clients, prospects et fournisseurs) grâce à des processus clairement identifiés. Elle vise, en effet, à réduire les dysfonctionnements internes grâce à l'amélioration continue qui la rend plus efficace.

EURO-QUALITY SYSTEM

ISO 9001

Leur mission est triple :

1) Evaluer les prospects issus du portefeuille de l'activité apporteur d'affaire de CALYM. Ces contacts ont été pris lors de congrès, salons, requêtes de laboratoires pharmaceutiques, biotechs et PME. L'objectif est de sélectionner/prioriser les molécules d'intérêt pour un développement R&D vers les phases cliniques précoces. L'évaluation par le Think Tank inclut l'intérêt clinique, le positionnement marché, le rationnel biologique, l'adéquation des outils, modèles, collections et bases de données disponibles au sein de CALYM.
2) Être force de proposition de nouveaux projets partenariaux
3) Interfacer le LYSA / LYSARC avec la communauté académique afin de bâtir une force opérationnelle en R&D translationnelle intégrée et bidirectionnelle :
   > pour mieux exploiter l'expertise et le savoir-faire des équipes académiques CALYM en réponse aux « hot topics » cliniques formulés par le LYSA et ses partenaires industriels,
   > et inversement pour accompagner pertinemment les découvertes des équipes CALYM.

Retraite CALYM : un beau succès

L'Institut Carnot CALYM a organisé un grand rendez-vous scientifique interne destiné aux membres de son consortium, du 6 au 7 novembre 2018, à Lyon-Sud.

Cet événement a été l'occasion pour les membres de CALYM de mieux se connaître, de découvrir en avant-première leurs derniers résultats et de favoriser les interactions et nouvelles collaborations entre les chercheurs, médecins, cliniciens qui constituent l'Institut Carnot dédié au LYMPHOME.

Des sessions scientifiques ont fait le point sur les découvertes récentes dans le microenvironnement, les immune checkpoints, l'épigénétique et l'intelligence artificielle. Les technologies state-of-the-art du consortium ont été présentées, comme les biopsies liquides, le single-cell, les CAR-T cells.

Une session poster a permis de présenter les derniers résultats de recherche des équipes. 13 posters ont été affichés dans les domaines du diagnostic, du microenvironnement, de la mécanistique et des cibles, de la résistance et des traitements.

Des ateliers de propositions de sujets collaboratifs (potentiellement en partenariat avec l'industrie) ont été organisés dans l'objectif d'aboutir au financement par CALYM de projets fédérateurs et stratégiquement importants, pour une enveloppe de 220 K€.

Ces ateliers ont porté leurs fruits en donnant lieu à 5 propositions de projets sur des sujets très divers porteurs d'innovation dans le lymphome :

- le développement d'outils d'intelligence artificielle
- la représentativité de l'ADN libre circulant dans les lymphomes
- la constitution d'une collection de matériel biologique de patients traités par CAR-T cells
- l'analyse des déterminants non biologiques de la qualité de vie des patients
- l'impact des dérégulations métaboliques dans la résistance aux traitements du lymphome

Les projets seront évalués de façon indépendante par des membres du Comité d'Orientation Stratégique de CALYM qui en sélectionneront deux. Les résultats finaux seront communiqués début 2019.



Workshop CALYM-IMAGINE "Translating next generation genomics in precision medicine" : une journée riche en interactions !

Le 19 janvier 2018, se tenait à Paris à l'Institut Imagine, un workshop international co-organisé par les Carnot CALYM et IMAGINE.

Comment les nouvelles technologies peuvent-elles nous aider à développer des thérapies innovantes dans les lymphomes et les déficits immunitaires primitifs ?
C'est la question à laquelle les différents intervenants ont tenté de répondre au cours de cette journée scientifiquement dense qui a permis notamment d'ouvrir différentes perspectives de collaborations entre les deux Carnot CALYM et IMAGINE.
Le workshop a rassemblé plus d'une centaine de personnes dont une vingtaine d'industriels parmi lesquels de grands groupes pharmaceutiques tels que Janssen, Sanofi, Abbvie, Astrazeneca, MSD, Celgene, Roche…
La matinée était dédiée aux interactions et passerelles possibles entre la génétique germinale et la génétique dite somatique, correspondant aux mutations acquises au cours de la vie notamment dans le cadre de l'apparition d'un cancer.
L'après-midi quant à elle, était consacrée aux derniers outils de génomique permettant l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et de biomarqueurs dans le lymphome : la technologie de CRISPR/Cas9, l'analyse single cell, les biopsies liquides avec l'analyse de l'ADN tumoral circulant…







4 ACTUALITÉS SCIENTIFIQUES

CHIFFRES CLÉS

212 publications de rang A

39 DOCTORANTS

39 HDR

CONGRES SCIENTIFIQUES

Au niveau international,

17 posters et **15** communications orales ont été présentés par les chercheurs de CALYM en 2018 aux plus grands congrès internationaux consacrés au domaine du cancer et du lymphome :

- **European Hematology Association** (juin 2018, Stockholm) : 3 oraux, 4 posters
- **American Society of Hematology Annual Meeting** (décembre 2018, San Diego) : 4 oraux, 13 posters
- **Conférence de l'ASH sur la biologie des lymphomes** (août 2018, Chantilly, USA) : 2 oraux
- **Conférence internationale sur la TEP** dans le lymphome et le myélome (PILM) co-organisé par le LYSA (octobre 2018, Menton, France) : 6 oraux

Au niveau national,

CALYM était présent aux évènements scientifiques suivants :

- **Forum du Cancéropôle** Auvergne Rhône-Alpes (CLARA) les 3 et 4 avril à Lyon
- **Journées du LYSA,** congrès scientifique rassemblant plus de 500 personnes, du 8 au 10 février 2018 à Nantes. Parmi les trois invités de prestige, Martine Amiot, responsable de l'équipe CALYM « Régulation des protéines des familles Bcl2 et p53 dans le myélome multiple et le lymphome à cellules du manteau » du Centre de recherche en cancérologie et immunologie Nantes-Anger, est intervenue sur « L'apoptose et ses perspectives cliniques ».



PROJETS ET RÉSULTATS SCIENTIFIQUES

Un nouvel outil moléculaire pronostique dans le lymphome folliculaire

THE LANCET Oncology

Les équipes de recherche de CALYM ont mis au point un nouveau modèle prédictif pour distinguer lors du diagnostic les patients atteints de lymphome folliculaire à risque élevé de progression de leur maladie. Résultats publiés en ligne en avant-première sur le site web du journal The Lancet Oncology (advance online publication) en février 2018…

Le lymphome folliculaire (LF), deuxième lymphome à cellules B le plus fréquent chez l'adulte dans les pays occidentaux, est souvent caractérisé par une évolution clinique indolente asymptomatique sur plusieurs années. Cependant, certains patients peuvent rechuter plus rapidement, devenir résistants aux traitements ou voir leur maladie évoluer vers une forme agressive de lymphome B diffus à grandes cellules. De plus, malgré les progrès thérapeutiques de ces dernières années avec l'avènement de l'immunothérapie par Rituximab combiné à la chimiothérapie, ce cancer est toujours considéré comme incurable.

Aucun marqueur moléculaire permettant d'identifier les patients à risque élevé de rechute précoce n'était disponible jusqu'à présent pour orienter la décision thérapeutique en clinique. Les chercheurs de CALYM et notamment l'équipe de Gilles Salles avec Sarah Huet, Jean-Philippe Jaïs et Bruno Tesson ont développé un nouvel outil pronostique basé sur la signature moléculaire de 23 gènes.

Le test a été développé à partir d'une cohorte de patients participant à l'essai clinique PRIMA de phase 3 du LYSA (NCT00140582), testant la maintenance par Rituximab chez des patients atteints de LF à forte masse. Par le criblage du transcriptome de ces patients à partir de biopsies réalisées avant traitement, les chercheurs ont identifié près de 400 gènes dont les niveaux d'expression sont associés à la durée de survie sans progression de la maladie. Parmi ceux-ci, 23 ont été sélectionnés et sont notamment impliqués dans le développement des cellules B, le cycle cellulaire, la migration cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN. Leurs niveaux d'expression ont été combinés en un score pronostique, pouvant être obtenu à partir de prélèvements conservés en paraffine. La valeur pronostique de ce score a pu être confirmée dans 3 cohortes de patients indépendantes grâce à des collaborations avec des équipes en Espagne et aux Etats-Unis.

Les chercheurs ont montré que ce score purement moléculaire est indépendant de l'index pronostique des lymphomes folliculaires (FLIPI-1 et FLIPI-2) et du traitement de maintenance suivi par les patients. En revanche, il ne peut pas s'appliquer à la prédiction de la survie globale. Ce nouvel outil prédictif est applicable à des biopsies conservées en paraffine, rendant possible une utilisation du test en routine. Couplé à l'index pronostique FLIPI, il permettra de personnaliser le traitement des patients atteints de LF selon leur risque de rechute et d'améliorer ainsi leur prise en charge.

Référence bibliographique : "A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts." Huet S. et al. Lancet Oncol. 2018 Feb 20. pii: S1470-2045(18)30102-5. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30102-5.

Financements du projet : Roche, SIRIC Lyric, LYSARC, National Institutes of Health, Henry J Predolin Foundation, Spanish Plan Nacional de Investigacion.

PROJETS ET RÉSULTATS SCIENTIFIQUES

PRIMA PI : un nouveau score pronostique simplifié et facile à calculer en routine dans le lymphome folliculaire

Des cliniciens-chercheurs de CALYM, membres du LYSA proposent un nouveau score pronostique basé uniquement sur deux paramètres pour des patients atteints de lymphome folliculaire (LF) traités par immuno-chimiothérapie.

Dans cette étude, les chercheurs ont proposé de se baser sur l'atteinte de la moelle osseuse et la mesure de la béta 2 microglobuline* (ß2m) dans le sang pour classer ces patients en trois catégories : risque élevé : ß2m > 3mg/L, risque intermédiaire : ß2m ≤ 3 mg/L avec une atteinte de la moelle osseuse et risque faible : ß2m ≤ 3 mg/ sans atteinte de la moelle osseuse.

Ils ont comparé, dans la cohorte de patients issus de l'essai clinique PRIMA**, les scores obtenus avec ce nouvel index PRIMA-PI avec ceux des index FLIPI, FLIPI2 et du nouvel index simplifié récemment développé par Press et al.*** et basé sur les taux de lacticodéshydrogénase (LDH) et de ß2m. L'index FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index), basé sur la mesure de 5 paramètres bio-cliniques est l'index le plus couramment utilisé depuis 2004 et le plus robuste. Néanmoins, la mesure du nombre de sites nodaux atteints est souvent lourde et sujette à erreurs. Un nouvel index FLIPI2 a été proposé en 2009 pour contourner ce calcul fastidieux avec la mesure du plus grand diamètre du plus gros ganglion mais cet index n'a pas supplanté FLIPI de par sa supériorité non systématique lors de sa validation dans diverses cohortes de patients.

Les chercheurs de CALYM ont montré que PRIMA-PI était aussi discriminant que FLIPI et FLIPI2 dans la cohorte PRIMA et plus performant que LDH+ ß2m. Enfin, ils ont validé PRIMA-PI dans une autre cohorte de patients en le comparant à FLIPI et LDH+ ß2m.

Suite à la publication de ces résultats, PRIMA PI a été validé par une autre équipe de recherche**** dans une cohorte vie réelle par rapport à FLIPI et FLIPI2.

PRIMA-PI qui a l'avantage d'être simple à utiliser en routine est un très bon candidat pour établir le pronostic des patients atteints de LF traités par immuno-chimiothérapie. Sa combinaison avec d'autres marqueurs pronostiques moléculaires devrait permettre de prédire encore plus précisément l'évolution de la maladie et guider la décision thérapeutique pour un traitement encore mieux adapté.

Référence : E. Bachy et al. Blood avril 2018 : « A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy »

* : La béta-2 microglobuline (B2M) est une protéine à la surface de la plupart des cellules et sécrétée dans le sang principalement par les lymphocytes B et les cellules tumorales. Elle est fréquemment élevée dans des cancers comme le myélome multiple, les leucémies, les lymphomes ainsi que dans les maladies auto-immunes et certaines infections (CMV, VIH…).

** : L'essai PRIMA (NCT140582) a démontré une amélioration significative de la survie sans progression de la maladie chez des patients atteints de lymphome folliculaire avancé ayant suivi 2 ans de traitement de maintenance par Rituximab après une immuno-chomiothérapie comme traitement de première intention

*** : Press OW et al. "A comparative analysis of prognostic factor models for follicular lymphoma based on a phase III trial of CHOP-Rituximab versus CHOP +131iodine—tositumomab." Clin Cancer Res. 2013 ;19(23):6624-6632.

**** : Marek Trneny et al. "Patients with high risk features according to PRIMA PI have significantly higher risk to die even if they are late progressors", Congrès 2018 de l' European Hematology Association 2018.

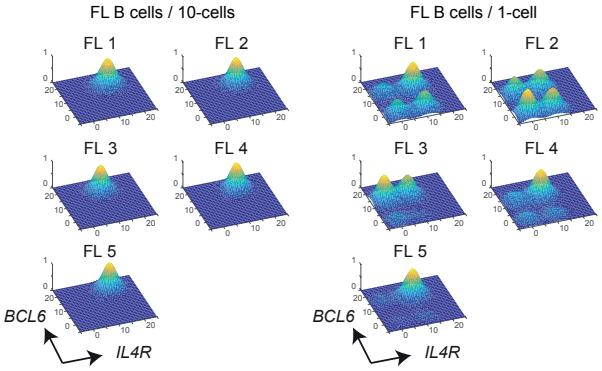
« Les programmes transcriptionnels du centre germinatif humain sont désynchronisés dans le lymphome B »

Les derniers travaux de P. Milpied et al. publiés dans Nature Immunology en août 2018 remettent en question le dogme supposé de la cellule d'origine du lymphome folliculaire…*

Le lymphome folliculaire (LF), deuxième lymphome de l'adulte le plus répandu dans les pays occidentaux, est considéré comme un prototype de lymphome à cellules B du centre germinatif (CG**) présentant plusieurs caractéristiques qui identifient la cellule d'origine (COO) du LF en tant que cellule B du CG. Dans les analyses en masse, il a été montré que la plupart des gènes exprimés dans les cellules B du CG étaient aussi exprimés dans les cellules B du LF, suggérant que les cellules B du LF sont transcriptionnellement « gelées » dans un état de différenciation des cellules B du CG. Les analyses en masse étant reconnues pour masquer l'hétérogénéité cellulaire potentiellement présente dans les cellules B du CG ou du LF, les auteurs ont utilisé des approches expérimentales pour étudier l'expression génique dans ces cellules à l'échelle d'une cellule unique, soit « single-cell ». Les données présentées ici montrent que contrairement au dogme supposé de la cellule d'origine du LF, les cellules B de lymphome dérivées du CG transitent, avec une forte dynamique clonale, à travers plusieurs états fonctionnels distincts des cellules B du CG.

Les chercheurs ont appliqué une analyse intégrée « single-cell » sur des cellules B normales pour montrer que l'hétérogénéité de l'expression génique des cellules B non cancéreuses du CG pouvait être modélisée selon un cycle continu d'états transitoires, et ils ont caractérisé des profils de groupes de gènes exprimés de façon synchrone dans ces états. Ils ont comparé l'expression génique des cellules B de LF isolées, échantillonnées au moment du diagnostic du LF, avec les cellules B non cancéreuses et ont montré qu'elles divergeaient constamment de leur supposée cellule d'origine B du CG. En particulier, les gènes qui étaient exprimés de façon synchrone dans les états des cellules B du CG ne l'étaient plus dans les cellules B de LF. De plus, les auteurs ont montré qu'au sein d'une même tumeur, les cellules B de LF pouvaient être engagées dans plusieurs fonctions définies ou états, suggérant que les cellules de LF ont une plasticité fonctionnelle. La désynchronisation de l'expression génique pourrait être le fait de la dérégulation génétique intrinsèque à la cellule cancéreuse, ou de la modification de facteurs extrinsèques issus du microenvironnement, ce qui reste à découvrir.

Les études de l'hétérogénéité cellulaire du lymphome devraient avoir un impact sur le diagnostic, le pronostic et le traitement de ce cancer, pour le bénéfice des patients.



* Référence : "Human germinal center transcriptional programs are de-synchronized in B cell lymphoma", P. Milpied et al. Nature Immunology, 2018, vol 19, 1013-1024

** les centres germinatifs sont des microstructures anatomiques dans le centre des follicules des cellules B, où les cellules B activées par un antigène prolifèrent et les variants à forte affinité sont sélectionnés pour être exportés sous forme de cellules B mémoires et de plasmocytes.

4 ACTUALITÉS SCIENTIFIQUES

ÉTUDES CLINIQUE DU LYSA-LYSARC

Nombre d'études cliniques principales en cours (total)*	55
Phase I	12
Phase II	18
Phase III	16
Phase IV	3
Nombre d'études non interventionnelles (programmes de recherche)	6

Nouvelles études ouvertes au recrutement :

GATA
(premier patient le 2/1/2018) : Étude de phase II évaluant la combinaison Atezolizumab avec Venetoclax et Obinutuzumab chez des patients atteints d'un lymphome en rechute ou réfractaire

ATU YESCARTA
(premier patient le 30/07/2018) : Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations dans l'ATU YESCARTA (Axicabtagene Ciloleucel)

PIVeR
(premier patient 28/03/218) : Étude multicentrique de phase II, en ouvert, avec un bras de traitement, évaluant la Pixantrone chez des patients traités par du Rituximab, de l'Ifosfamide et de l'Etoposide ayant un lymphome non-hodgkinien B agressif CD20 positif, réfractaire ou en rechute

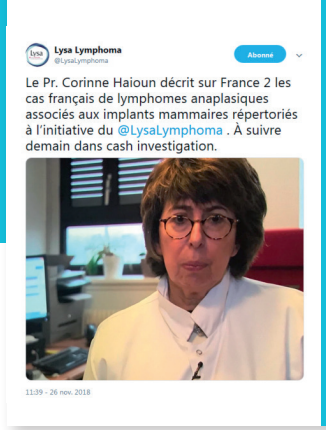
REALYSA (premier patient le 14/11/2018) : (REal world dAta in Lymphoma and Survival in Adults) Étude en vie réelle des lymphomes chez l'adulte

NIVINIHO
(premier patient le 30/08/2018) : Étude de phase II évaluant le Nivolumab seul ou en association à la Vinblastine chez des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique, âgés de 61 ans et plus et présentant des co-morbidités

LAGC-IM
Observatoire des lymphomes anaplasiques à grandes cellules ALK négatifs associés à des implants mammaires

TOTAL
(premier patient 09/04/2018) : Étude de phase II du Brentuximab Vedotin chez des patients atteints de lymphome T périphérique récidivant ou réfractaire traités par Gemcitabine suivi d'une maintenance par Brentuximab Vedotin

ALK-OBS (premier patient 02/08/2018) : Etude prospective de la valeur pronostique de nouveaux marqueurs chez des adultes atteints d'un lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-positifs



Le LYSA-LYSARC dans les médias sur ce projet

Article du journal Le Monde : https://www.lemonde.fr/implant-files/article/2018/11/27/les-protheses-mammaires-un-scandale-de-tous-les-jours_5389052_5385406.html#xtor=AL-32280270

Site de l'ANSM : https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/L-ANSM-lance-une-audition-publique-sur-l-utilisation-des-implants-mammaires-Point-d-Information

Journal de 20h de France 2 du 26/11/18 : https://www.francetvinfo.fr/sante/affaires/protheses-pip/protheses-mammaires-un-nouveau-scandale-sanitaire_3053047.html

FOCUS

Lymphome anaplasique à grandes cellules associé à des implants mammaires : mise en place d'un observatoire

Le lymphome anaplasique à grandes cellules associé à des implants mammaires (LAGC-AIM) est une pathologie rare observée exclusivement chez les femmes porteuses d'un implant mammaire. Ces lymphomes sont de phénotype T et ALK négatifs. Ils représentent environ 7 % de l'ensemble des lymphomes du sein.

Un premier cas de LAGC-AIM a été diagnostiqué en France en 2009. Un programme de suivi a été mise en place par l'ANSM, en lien avec le réseau national Lymphopath.

La prise en charge optimale des patientes n'est pas guidée par des référentiels de bonne pratique. De ce fait, l'INCa (en lien avec la DGS, la DGOS et l'ANSM) a mis en place une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de recours nationale dédiée aux LAGC-AIM (coordination par des chercheurs CALYM : C. Haioun et Ph. Gaulard) en janvier 2016, qui se réunit en conférence téléphonique à la demande.

Recommandé par ce groupe d'expert, en lien avec la RCP de recours nationale, le LYSA/LYSARC a mis en place un observatoire dont l'objectif est de disposer d'une base de données exhaustive des cas de LAGC-AIM, répertoriant à la fois les antécédents des patientes (traitements du cancer du sein et gestes de reconstruction), les types de prothèse, les caractéristiques initiales du lymphome, le traitement ainsi que l'évolution de la maladie.

En mars 2018, 49 cas ont été enregistrés en France sur plus de 400 000 femmes porteuses de prothèse. Les données des 30 premiers ont été présentées en poster au congrès de l'ASCO cette année.

L'analyse de ces premiers cas va aboutir prochainement à la publication de recommandations de prise en charge sous l'égide de la Société Française d'Hématologie.

Moduler le système immunitaire pour traiter les patients atteints de lymphome folliculaire

Publication des résultats de l'étude clinique RELEVANCE conduite par le LYSA-LYSARC, membres de CALYM, dans le New England Journal of Medicine en septembre 2018.

Pour les patients traités au début de la maladie pour un lymphome folliculaire (avec forte masse tumorale), RELEVANCE est la première étude d'envergure comparant à un traitement conventionnel par immunochimiothérapie, une nouvelle association de 2 médicaments reposant sur la modulation des fonctions du système immunitaire : le lenalidomide en prise orale et le Rituximab en intraveineux (combinaison appelée aussi R²).

L'étude a été conduite dans 10 pays (France, Belgique, Australie, Canada, Allemagne, Italie, Japon, Portugal, Espagne et États-Unis) par la Lymphoma Study Association (LYSA) et le LYSARC, membres de CALYM, en collaboration avec le laboratoire pharmaceutique Celgene et a été publiée jeudi 6 septembre dans le New England Journal of Medicine (NEJM)*.

Dans cette étude menée auprès de 1030 patients (dont 581 en France) atteints d'un lymphome folliculaire et âgés d'au moins 18 ans au moment du diagnostic, la moitié a reçu une immuno-chimiothérapie, l'autre moitié a eu la combinaison R². La durée de traitement était de 30 mois dans les 2 bras.

Avec un recul de maintenant 3 ans, les 2 bras de traitement ont une efficacité similaire si l'on en juge par les taux de réponse au traitement et par le pourcentage identique (77%) de patients chez qui la maladie n'a pas progressé.

* : F Morschhauser et al., Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma, N Engl J Med 2018 ; Sep 6 ;379(10):934-947.

5 PROJETS FINANCÉS
GRÂCE À L'ABONDEMENT CARNOT

RESSOURCEMENT COLLABORATIF

L'abondement Carnot a permis le financement d'actions structurantes fédérant les expertises et savoir-faire des membres de l'Institut, et/ou générant des outils/collections transversaux communs. Certaines de ces actions structurantes transversales, telles que la collection CeVi ont été initiées depuis plusieurs années et sont reconduites chaque année.

Projet collaboratif de la collection CeVi

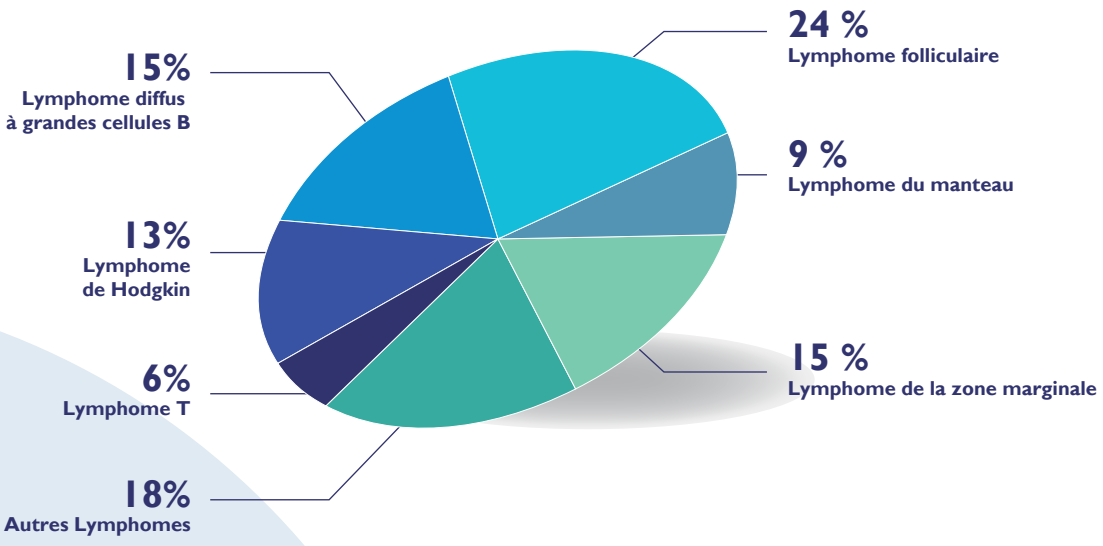
CHIFFRES CLÉS
CeVi de l'année

1556
Prélèvements

[6464]
Tubes
inclus depuis 2012
(6113 tubes en stock)

Répartition des lymphomes banqués

Institut Carnot CALYM
CeVi
CELLULES VIVANTES DE LYMPHOME



La collection CeVi est une collection de cellules humaines viables cryocongelées provenant de prélèvements lymphoïdes tumoraux/non-tumoraux, parfaitement annotée au niveau bioclinique. Cette collection unique dans le domaine du lymphome permet d'envisager de répondre aux questions fonctionnelles cellulaires (onco-immunologie) et moléculaires (single-cell) qui se posent aujourd'hui dans la recherche sur les lymphomes. CeVi est aujourd'hui sollicitée par nos collaborateurs académiques. Elle permet également à nos équipes de générer de nouveaux modèles *ex vivo* et *in vivo*, basés notamment sur la manipulation des cellules tumorales, d'identifier de nouveaux biomarqueurs sanguins et tissulaires, etc. Les résultats de ces recherches offrent ainsi des opportunités de valorisation à travers la recherche partenariale (voir article dans développement des partenariats).A ce jour la collection comprend plus de 1500 prélèvements et 6113 tubes disponibles.



La collection CeVi associée au projet REALYSA

Le projet REALYSA (REal world dAta in LYmphoma and Survival in Adults) est une étude prospective du LYSA qui a pour but de mettre en place une plateforme en vie réelle des lymphomes en France. Des échantillons de sang pourront être recueillis pour la collection CeVi.

L'objectif principal de REALYSA est de mieux appréhender le rôle de facteurs épidémiologiques comme éléments pronostiques, conjointement aux données cliniques et biologiques. Une grande variété de facteurs environnementaux (expositions à des pesticides, par exemple) ainsi que les habitudes de vie (tabac, alcool, activités physiques, etc.) des patients seront documentées au moment de leur prise en charge initiale sous la forme de questionnaires. Dans le suivi, ceux-ci porteront sur les changements induits par la maladie (habitudes de vie, vie professionnelle, qualité de vie, soutien social, apparition de nouvelles maladies, comportements de santé). L'étude durera 9 ans au total (fin en 2027).

L'objectif de recrutement sur 4-5 ans est de 6000 patients. 7 centres « pilotes » en seront chargés dans une première phase, à partir d'octobre 2018, dont Lyon Sud et l'IUCT (Toulouse). En deuxième phase, à partir de novembre/décembre 2019, 6 autres centres seront ajoutés. Le consentement CeVi sera proposé en même temps que le consentement REALYSA et des tubes de sang, à l'inclusion et avant tout traitement, seront fléchés vers les plateformes CeVi. L'objectif CeVi serait de collecter un maximum de triplets : biopsie (lors du diagnostic), sang à l'inclusion, sang avant le début de la chimiothérapie.
Le projet REALYSA permettra le développement de projets cliniques, biologiques et épidémiologiques ambitieux à partir des nombreuses données prospectives générées.



5 PROJETS FINANCÉS
GRÂCE À L'ABONDEMENT CARNOT

RESSOURCEMENT INDIVIDUEL

Un certain nombre d'actions collaboratives et structurantes ont été poursuivies par le LYSARC grâce à l'abondement Carnot :

ETUDE RT3 : étude clinique non-interventionnelle qui a pour objectif de répondre aux attentes de l'industrie pharmaceutique dans le domaine de la médecine personnalisée. L'ambition et l'originalité de ce projet consistent à dépeindre pour chaque patient un portrait de plusieurs caractéristiques moléculaires qui pourraient à terme avoir un impact thérapeutique, avec à la fois des technologies de routine et de transfert, en temps réel, en impliquant un réseau national de plateformes spécialisées. RT3 vise à démontrer la faisabilité et l'efficacité d'une caractérisation moléculaire prospective en temps réel par l'utilisation d'un réseau de plates-formes à l'échelle nationale.

REGISTRE LYMPHOMES ANAPLASIQUES : Un registre répertoriant l'ensemble des cas de lymphomes anaplasiques sur implants mammaires est mis en place depuis 2017 pour collecter de façon rétrospective et prospective les cas de lymphomes survenant à la suite d'un implant mammaire (voir p17). Ces implants font suite à une chirurgie réparatrice de cancer du sein ou sont posés à visée esthétique. Le LYSARC est en charge de ce registre et collecte les échantillons tumoraux, les données cliniques et les données d'imagerie afin de mieux caractériser cette entité anatomopathologique de description récente (2012). L'objectif est au-delà de la structuration d'un réseau de soin par la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale assurée par les membres du LYSA, de permettre une identification définitive de cette nouvelle entité afin de la décrire et de la faire connaitre.

PLATEFORME DE BIOINFORMATIQUE : la structuration d'une plateforme de bioinformatique centralisée s'est avérée être un apport majeur, à la fois pour le développement des projets de recherche des équipes CALYM et pour la structuration de l'offre R&D présentée aux partenaires industriels. Début 2018, une nouvelle ingénieure bioinformatique est venue renforcer la plateforme face à la demande croissante.

L'abondement Carnot a également contribué au financement en 2018 de huit programmes de recherche sur le lymphome, propre à chaque entité :

BIOMARQUEURS

- **Altération de CDKN2A dans les lymphomes T périphériques : un biomarqueur de sensibilité aux inhibiteurs de MDM2 ?** - Ph. Gaulard
- **Marqueurs pronostiques et théranostiques chez les patients ayant un lymphomes NK/T extraganglionnaires de type nasal** O. Hermine

MODÈLES

- **Genèse d'un modèle murin CD20 humanisé pour l'étude de la réponse aux traitements anti-CD20 des lymphomes B.** - M.Cogné

CIBLES BIOLOGIQUES ET MÉCANISMES MOLÉCULAIRES

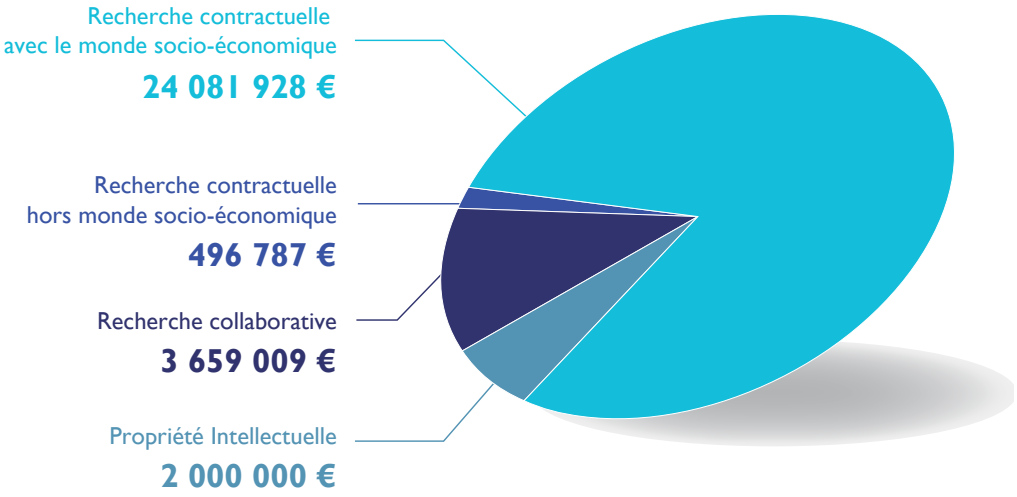
- **Intégration de données génomiques massives et hétérogènes pour l'identification et l'interprétation des mutations non-codantes dans le lymphome folliculaire** - T. Fest
- **Rôle des récepteurs NK dans la survie des lymphomes T** - L. Genestier
- **Fonctions de nouvelles molécules de costimulation et cosignalisation (ICOS, PDL1, BTLA-HVEM, CD277) dans le lymphome** - D. Olive
- **Impact de la mutation perte-de-fonction KMT2D (MLL2) dans le lymphome folliculaire** - B. Nadel
- **Validation de gènes dans des mécanismes de résistance dans des modèles précliniques de résistance aux inhibiteurs du B cell receptor (BCR)** C. Dumontet

6 DÉVELOPPEMENT
DES PARTENARIATS

RECETTES PARTENARIALES

Le chiffre d'affaires généré en 2018 par l'Institut Carnot CALYM est issu de quatre types d'activité :

- **La recherche contractuelle composée** des activités de recherche menées en partenariat avec les acteurs du monde socio-économique, en réponse à un besoin exprimé par ces derniers
- **La recherche contractuelle hors monde socio-économique** : recherche contractuelle effectuée sur la base d'un contrat de recherche direct avec un partenaire qui ne rentre pas dans l'assiette du calcul de l'abondement Carnot (ex : un institut Carnot, DGA, ADEME, CNES, ...)
- **La recherche collaborative** qui représente les projets de recherche subventionnés par les pouvoirs publics (Etat, collectivités territoriales, agences nationales, fonds européens...)
- **Les redevances de propriété intellectuelle** : licences, vente de brevets



Propriété intellectuelle

Nombre total de brevets prioritaires déposés en 2018	10
Nombre total de brevets prioritaires détenus en portefeuille	45
Redevances sur titres de propriété intellectuelle (licences d'exploitation actives) en euros	2 000 000

En vue de développer son activité de recherche partenariale, CALYM a participé via la filière santé Findmed, à plusieurs conventions d'affaires rassemblant les acteurs clés des sciences de la vie :

- **Gen2Bio** à Rennes, le 22 mars
- **MEET2WIN Oncology Business Convention** à Bordeaux, les 17 et 18 mai
- **Les Biomarker Days** à Montpellier, les 14 et 15 juin
- **Medfit 2018** à Strasbourg, les 26 et 27 juin
- **HealthTech Tour** à Nantes, le 20 septembre
- **BioFit** à Lille (Fran[illegible]es 4 et 5 décembre

La recherche CARNOT FILIERES pour les entreprises ANR-15-CRNT-0007 FINDMED

6 DÉVELOPPEMENT
DES PARTENARIATS

Répartition des recettes contractuelles avec le monde socio-économique

	Nombre de contrats	Montant des recettes (€)	Nombre d'entreprises
Grandes entreprises nationales	26	4 526 558	19
ETI nationales	2	59 167	2
PME/ TPE nationales	35	1 390 639	32
Entreprises étrangères (incluant grandes entreprises, ETI, PME/TPE et autres)	33	18 105 564	19

Les recettes 2018 concernent 96 contrats de recherche dont 65% avec des entreprises françaises mais le montant des recettes est plus important avec les entreprises étrangères. En effet, les contrats signés avec les entreprises étrangères concernent en majorité des contrats de recherche clinique avec des grands groupes pharmaceutiques.

FOCUS

Deux projets de recherche financés suite à l'appel à projets conjoint CALYM-Institut ROCHE

Fin décembre 2017, un contrat cadre a été signé entre CALYM et l'Institut Roche afin de définir les modalités d'un appel à projets conjoint pour le développement de partenariats de recherche préclinique et translationnelle en onco-hématologie pour accélérer ensemble la recherche contre le lymphome.





Le budget global de cet appel d'offre s'élève à 400 000 euros. Les projets sélectionnés devront permettre de construire un rationnel biologique par l'apport de la preuve de concept, l'élucidation du mode d'action de candidats médicaments ou des études précliniques adaptées et efficaces. A terme, l'objectif est de développer de nouveaux traitements ciblés d'immunothérapie pour les patients atteints de lymphome.

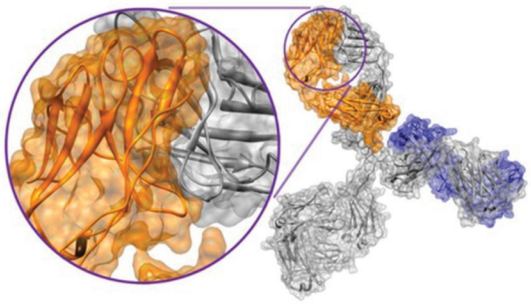
Deux projets de recherche ont été sélectionnés en 2018 et seront financés sur deux ans :

"Determining mechanisms of resistance to anti-CD20 and bispecific anti CD20 antibodies in in vivo models" - Porteur : Charles Dumontet de l'équipe « Anticorps anticancer »

"Decoding T-B crosstalk in B- and T-cell lymphomas with integrative single-cell sequencing" - Porteurs : Pierre Milpied de l'équipe «Instabilité génomique et hémopathies humaines » et François Lemonnier de l'équipe « Immunologie et oncogenèse des tumeurs lymphoïdes »

Immunothérapie : un nouvel anticorps bispécifique pour traiter le lymphome et la leucémie des cellules B

Des échantillons de la collection CeVi de l'Institut Carnot CALYM ont servi aux études précliniques publiées par Novimmune SA sur un nouvel anticorps bispécifique ciblant CD19 et CD47.*



Le traitement le plus utilisé dans les lymphomes B est la chimiothérapie CHOP combinée à l'anticorps Rituximab anti-CD20. Cependant, 30-60% des patients atteints d'une forme indolente sont à la base résistants au Rituximab et jusqu'à 50% rechutent après leur traitement et deviennent réfractaires.

Les chercheurs de Novimmune SA ont développé un nouvel anticorps bispécifique, NI-1701, ciblant CD19 et CD47. CD19 est une glycoprotéine transmembranaire largement exprimée dans les cellules B tumorales incluant celles positives au CD20 ou pas. CD47 est une protéine exprimée de façon ubiquitaire et qui assure la médiation d'un signal « ne me mangez pas » (« don't eat me ») en interagissant avec la protéine régulatrice SIRP1α au niveau des macrophages, bloquant ainsi leur fonction de phagocytose. CD47 est surexprimé par les cellules cancéreuses qui peuvent ainsi échapper aux sentinelles du système immunitaire. L'objectif de NI-1701 est de bloquer l'interaction CD47 spécifiquement sur les cellules B tumorales présentant l'antigène CD19 et de limiter ainsi les effets secondaires hématotoxiques.

Les chercheurs ont démontré que leur anticorps ne se fixait, ni sur les érythrocytes, ni sur les lymphocytes T, faiblement sur les plaquettes, et qu'il était bien toléré chez les primates non-humains.

Ils ont testé, en collaboration notamment avec l'équipe rennaise « Microenvironment Cell differentiation, IMmunology And Cancer » de CALYM, son activité anti-tumorale in vitro sur des lignées cellulaires cancéreuses et des cellules primaires de patients atteints de leucémies (leucémie lymphoïde chronique et aiguë lymphoblastique) et de lymphomes B (lymphome de la zone marginale, macroglobulinémie de Waldenström, lymphomes du manteau, folliculaire, ou diffus à grandes cellules B), issues pour partie, de la collection CeVi. Ils ont montré que NI-1701 permettait d'éliminer efficacement les cellules cancéreuses par phagocytose des macrophages.

Puis ils ont testé NI-1701 in vivo sur des modèles de souris - lignée Raji de lymphome de Burkitt et cellules primaires de patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique - et ont montré qu'il avait un effet anti-tumoral significatif et permettait d'augmenter la médiane de survie des animaux. Son activité a été comparée à celle du Rituximab et s'est avérée supérieure dans la réduction de la croissance tumorale. La combinaison des deux anticorps était encore plus efficace et multipliait par 2,45 le temps de survie des souris.

En conclusion, le nouvel anticorps bispécifique NI-1701, développé par la société Novimmune, ouvre la voie à un traitement alternatif relativement sûr pour les patients résistants et/ou réfractaires à la thérapie anti-CD20. Des études cliniques doivent encore valider cette nouvelle approche thérapeutique.

* : Preclinical development of a bispecific antibody that safely and effectively targets CD19 and CD47 for the treatment of B cell lymphoma and leukemia. Buatois et al., Mol Cancer Ther. 2018 May 9



CALYM 2018

NOS TUTELLES

Inserm

cnrs

Lyon 1

Université de Rouen Normandie

Université de Montpellier

Université de Rennes

université angers

Université de Nantes

Université Paris Sud

Université Toulouse III Paul Sabatier

Université de Limoges

UPEC Université Paris-Est Créteil Val de Marne

Aix*Marseille université

Institut Paoli-Calmettes unicancer Marseille

Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris

Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard

Hospices Civils de Lyon

EFS

CONTACTS

Bertrand Nadel
Directeur
Direct : +33 (0)4 72 66 38 67

Recherche partenariale
partnering@calym.org

INSTITUT CARNOT CALYM

www.calym.org

Création : anne.grivot@free.fr • crédits photos : ©Pressfoto / Freepik / Tilialucida / Fotolia / Dmitriy Shironosov / Adobe stock /CALYM