



## TRAITEMENT IMMUNOSTIMULANT HASTIM : UN NOUVEL ESPOIR POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES CELLULES, ET UNE NOUVELLE ÈRE EN IMMUNOTHÉRAPIE ?

### LES POINTS CLÉS

➔ APAVAC, mis sur le marché par la société Hastim, est disponible en santé vétérinaire depuis 2013. Principalement composé d'**hydroxyapatite** (initialement utilisé en orthopédie et en dermatologie), c'est un traitement immunostimulant autologue : il réveille et réoriente le système immunitaire du patient pour lutter contre son propre cancer (capacité qu'il avait perdue). **Il s'agit là d'une « rupture technologique » : l'innovation consiste à utiliser l'hydroxyapatite dans le domaine de la cancérologie.**

➔ Hastim vient de conclure un partenariat avec l'INSERM pour tester l'efficacité de ce traitement chez l'homme, en particulier dans le domaine du lymphome B Diffus à Grandes Cellules (LBDGC). **L'étude pré-clinique de l'INSERM, dirigée par le Dr Carmen Garrido - mondialement reconnue pour ses travaux en cancérologie - a débuté en juin dernier. Elle vise à mettre en valeur les points forts du traitement vétérinaire APAVAC et notamment, son innocuité, son caractère personnalisé (adapté au patient et à l'évolution de sa pathologie), sa rapidité de fabrication et son faible coût. Objectif ultime : exploiter ce potentiel en vue des premières évaluations puis envisager son utilisation en santé humaine. Le traitement pourrait alors être associé à un protocole de chimiothérapie allégé pour démontrer une efficacité comparée à une chimiothérapie seule.**

➔ Si les résultats se révèlent concluants, les chercheurs espèrent, outre le LBDGC, l'ouverture vers d'autres indications cancéreuses chez l'Homme.

**Le traitement immunostimulant Hastim représente un espoir important pour les personnes atteintes de cancers et pour qui la chimiothérapie classique est contre-indiquée, ou sans efficacité. Développer de nouvelles approches d'immunothérapie est donc crucial pour ces patients :**



**« Nous testons actuellement ce traitement chez le rongeur, dans le lymphome, mais aussi, dans le cancer du côlon et celui du sein triple négatif. Il s'agit là de cancers pour lesquels nous souhaitons absolument tenter une piste d'immunothérapie. Car parfois, la chimiothérapie n'est pas assez efficace »**

Dr Carmen Garrido  
Directrice de recherche à l'INSERM, U1231 « Lipides, nutrition, cancer » à la tête de l'équipe « Protéines de stress et cancer », responsable du programme d'exploration pré-clinique développé en partenariat avec Hastim.

### UNE DEMARCHE NOVATRICE : STIMULER LE SYSTEME IMMUNITAIRE POUR COMBATTRE LE CANCER

Notre système immunitaire possède la capacité de lutter contre le développement des tumeurs. Chez les patients atteints de cancer, cette capacité est altérée : le micro-environnement de la tumeur a permis aux cellules cancéreuses d'échapper au contrôle du système immunitaire. Différents travaux sont aujourd'hui à l'étude pour réactiver le système immunitaire de ces patients et faire en sorte qu'il puisse combattre leur cancer.

**Dans ce cadre, le traitement développé par Hastim est particulièrement innovant : il se fonde sur la capacité de l'hydroxyapatite (HAP) à capter des protéines issues des cellules cancéreuses afin que le système immunitaire les détecte et devienne, à nouveau, capable de les détruire.**

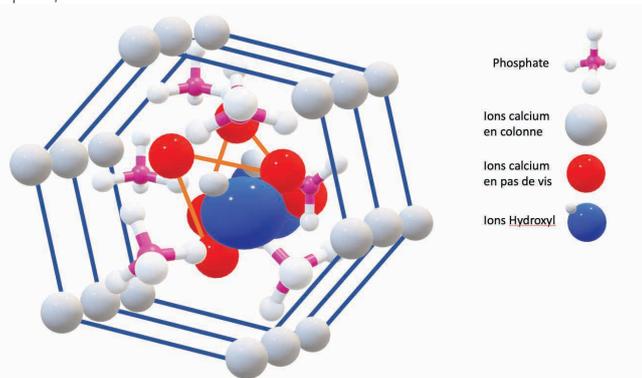
### QU'EST QUE L'HYDROXYAPATITE ?

Ce phosphate de calcium est le composant principal du tissu osseux. Il peut être extrait du tissu osseux ou synthétisé en laboratoire. **La force de l'équipe de chimistes d'Hastim, c'est de savoir fabriquer des particules d'hydroxyapatite (HAP).** Elles ont d'ailleurs été synthétisées à l'échelle industrielle pour la première fois en 1989 à Toulouse, par Nicole Rouquet (chercheuse et fondatrice d'Hastim).

Aujourd'hui, l'HAP est utilisée pour la fixation sans ciment des prothèses de hanche et de genou. Mais aussi, comme complément alimentaire destiné aux maladies rhumatismales et comme excipient en cosmétologie. Grâce à sa **structure cristalline et ses motifs chimiques, l'HAP est capable de sélectionner et de fixer certaines protéines.**

## QUEL EST SON INTERET EN CANCEROLOGIE ?

**L'Hydroxyapatite est capable de capter deux familles de protéines issues de la cellule cancéreuse** (les HSPs\* et les antigènes tumoraux\*\*) **pour les rendre détectables par le système immunitaire spécifique et évolutif de chaque patient.** « **Le savoir-faire d'Hastim réside notamment dans la capacité à trier, parmi toutes les protéines cellulaires, ces deux protéines d'intérêt et de les fixer sur l'HAP. C'est la combinaison des HSPs et des antigènes de la tumeur qui permet de mettre en route le système d'immunothérapie personnalisée du traitement dont l'objectif est de réveiller l'organisme contre sa propre tumeur** », souligne Nicole Rouquet, Présidente Hastim.



Définitions :

\*HSPs (ou protéines du choc thermique) : ces molécules sont connues pour participer à la modulation des réponses immunitaires. Leur fonction ? Restructurer les protéines dénaturées de l'organisme et permettre, par exemple, aux cellules de résister aux élévations thermiques. Dans un environnement stressant (tel qu'une tumeur), la cellule tumorale libère beaucoup de HSPs. Les HSPs sont très utiles dans la fabrication de l'innovation thérapeutique d'Hastim car, en s'associant aux antigènes de la tumeur, elles les aident à remplir correctement leur rôle immunologique. Autrement dit, les HSPs font en sorte que les antigènes puissent activer les cellules immunitaires pour que celles-ci éliminent la tumeur.

\*\*Antigène tumoral : toute molécule en mesure d'être reconnue par le système immunitaire est considérée comme un antigène (Ag). Les chercheurs ont identifié des Ag dans la plupart des cancers humains. Les Ag tumoraux sont uniquement présents sur les cellules tumorales. Un des rôles clés de notre système immunitaire est de détecter ces Ag pour les cibler et les éradiquer.

## UN TRAITEMENT ULTRA PERSONNALISÉ, QUI RENFORCERAIT L'EFFET DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Classé dans la catégorie « **biomédicament à propriétés immunostimulantes** », il permettrait une prise en charge ultra personnalisée du patient, à chaque étape de sa maladie (fabriqué à partir des cellules tumorales du malade). **Sa force : s'adapter à l'histoire du cancer de chaque patient. En cas d'évolution de la génétique des cellules tumorales, un nouveau traitement pourra être fabriqué à partir d'un nouveau prélèvement biologique (biopsie ou prélèvement sanguin).**

Dans le cadre du projet de développement pré-clinique et des essais cliniques de phase 1 menés par l'INSERM, la première indication choisie est le **traitement du lymphome B Diffus à Grandes Cellules (LBDGC)**, en particulier pour sa fréquence chez le sujet âgé dont les comorbidités, notamment cardiaques, peuvent contre-indiquer la chimiothérapie de référence et nécessiter une chimiothérapie moins toxique, mais moins efficace.

Dans un premier temps, l'efficacité du traitement pourrait être étudiée en association avec une chimiothérapie allégée. **Il serait alors utilisé comme un « boosteur », pour renforcer l'efficacité de la chimiothérapie.** A l'avenir, les chercheurs pourraient trouver un intérêt à utiliser ce traitement seul (sans chimiothérapie associée).

Une exploration pré-clinique poussée est également en cours de planification pour étudier la réponse de ce traitement aux indications **d'ostéosarcome**, de certains cancers de la **vessie** et du **pancréas**.

**« NOTRE ESPOIR : OUVRIR UNE NOUVELLE ÈRE EN IMMUNOTHÉRAPIE ». Dr Carmen Garrido, Directrice de recherche à l'INSERM.**

Le programme d'exploration pré-clinique de l'INSERM a débuté en juin 2022. Les résultats préliminaires montrent que ce traitement est efficace chez la souris : la régression tumorale qu'il induit n'est pas négligeable. **« Cette première étape est très encourageante. Par ailleurs, pour le moment, ce traitement n'a pas induit de toxicité chez la souris. Nous devons confirmer ce point dans le cadre d'études à plus grande échelle. Nous devons aussi répondre à d'autres questions : pourquoi et comment la tumeur régresse-t-elle après administration du traitement ? Quel est le mécanisme d'action de ce dernier ? Pour cela, nous devons bien déterminer le rôle des différentes cellules immunitaires (lymphocytes T, lymphocytes B, macrophages, cellules dendritiques...). D'autres défis de taille nous attendent. Nous devons notamment déterminer, parmi tous les HSPs, celles qui sont dignes d'intérêt : c'est-à-dire, celles grâce auxquelles ce traitement est efficace. A terme, l'objectif est de pouvoir proposer un traitement amélioré, contenant uniquement des HSPs impliquées dans la régression tumorale. Si tout se passe bien, nous pourrions passer de la phase pré-clinique à celle clinique d'ici un ou deux ans** », explique le Dr Carmen Garrido.

A l'issue de ces travaux, des études cliniques de phase précoce pourront débuter, en lien avec les différents Centres de lutte contre le cancer en France. L'objectif à terme est l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour tous les patients qui en auront besoin.

## DES BÉNÉFICES À VENIR, SIGNIFICATIFS POUR LE PATIENT : AUGMENTER SES CHANCES DE SURVIE...

Le traitement immunostimulant Hastim serait d'abord destiné à tous les patients présentant un LBDGC, dont l'état de santé ne permet pas de bénéficier d'une chimiothérapie classique. Ces malades doivent en effet suivre une chimiothérapie allégée, moins efficace, induisant le risque d'une perte de chance. Utilisé en association à une chimiothérapie allégée, il pourrait renforcer de façon efficace l'effet de cette dernière. Des études seront menées pour que ce traitement puisse être, à terme, indiqué dans d'autres types de cancers.

**Autres points forts :** l'hydroxyapatite est connue pour sa parfaite innocuité (recul en [orthopédie](#) et en [dermatologie](#)). Le traitement bénéficie d'une absence de toxicité. Il est par ailleurs compatible avec d'autres alternatives en chimiothérapie et/ou en immunothérapie.

## ... ET POUR LA SOCIÉTÉ : UN TRAITEMENT FABRIQUÉ RAPIDEMENT, ET PEU COUTEUX

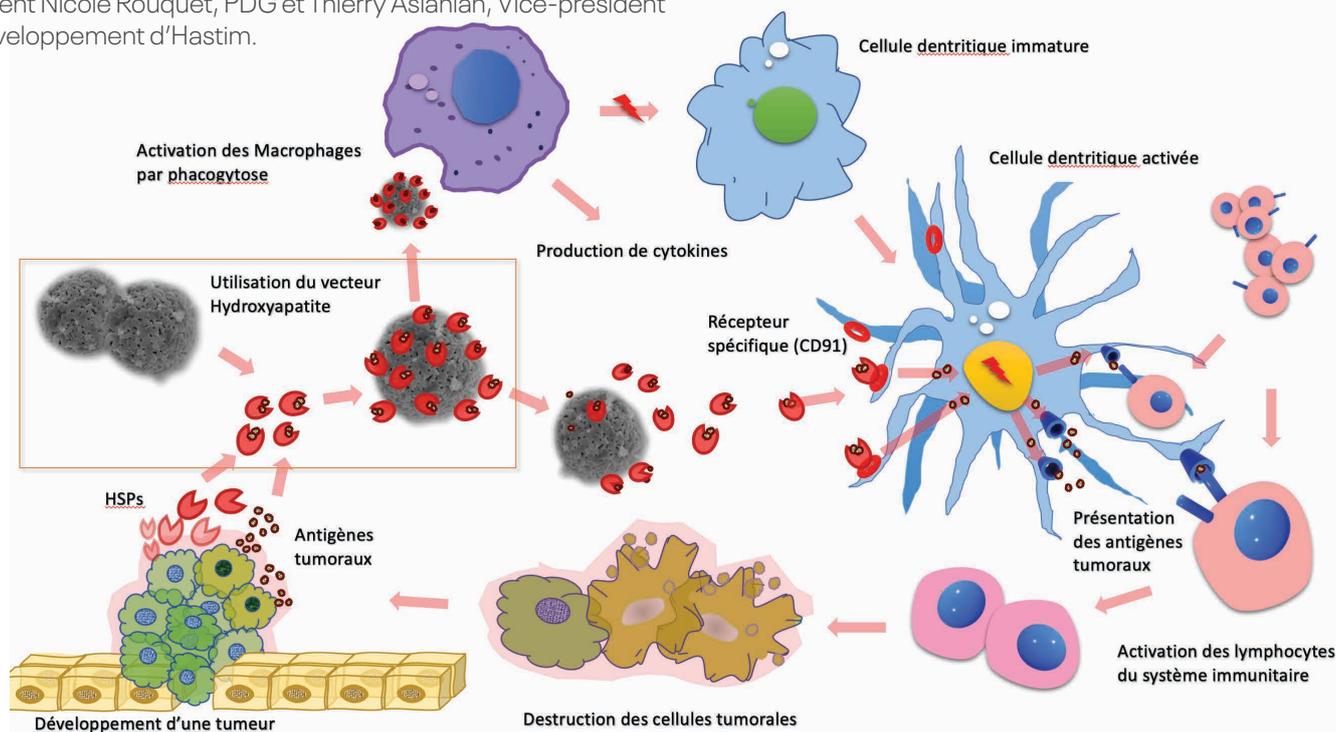
Fabriqué en laboratoire 48 heures après le prélèvement, le traitement sera peu coûteux à terme : il ne nécessite pas de structure de type cytophère\*, contrairement à d'autres traitements innovants d'immunothérapie tels que les CAR-T cells.

\*Technique de prélèvement qui consiste à prélever le sang d'une personne et à le filtrer simultanément pour n'en conserver que certains éléments (globules blancs, globules rouges, plaquettes, cellules souches...), les autres étant immédiatement réinjectés au donneur.

C'est un traitement **autologue**, c'est-à-dire qu'il sera **préparé à partir des protéines tumorales du patient** atteint de cancer (prélèvements par biopsie ou prise de sang). Concrètement, lorsque l'oncologue aura établi un diagnostic de cancer, il prélèvera la tumeur pour la caractériser, expédiera ensuite une petite partie de cette tumeur aux équipes d'Hastim à Toulouse, et transmettra des informations concernant la santé du patient. A partir de ce prélèvement, **le traitement pourra être préparé en moins de deux heures**. « Pour fabriquer APAVAC (en santé vétérinaire), nous devons d'abord disséquer la tumeur, broyer les membranes cellulaires pour récupérer un maximum d'antigènes tumoraux et de HSPs associés à la tumeur. A partir de ce broyat cellulaire, nous devons cryoprécipiter les protéines (en y ajoutant une solution chimique) par le biais d'une centrifugation. Nous récupérons ensuite un culot de protéines que l'on met en suspension dans un tampon afin que les protéines ne s'altèrent pas. Puis nous passons cette solution dans une colonne d'HAP. C'est lors de ce passage que les HSPs et les antigènes tumoraux sont bloqués et fixés sur les grains de HAP. Une fois lavés, ces grains de HAP sont remis en suspension dans une solution appelée carboxyméthylcellulose. En se basant sur le recul et sur notre expérience - issus du traitement déjà efficace en médecine vétérinaire - cette solution serait ensuite injectée en 8 monodoses pendant 5 mois, selon un schéma équivalent à : 1<sup>ère</sup> dose à une semaine, 2<sup>e</sup> dose, à deux semaines, 3<sup>e</sup> doses à 3 semaines, 4<sup>e</sup> dose à 4 semaines, 5<sup>e</sup> dose à 2 mois, 6<sup>e</sup> dose à 3 mois, 7<sup>e</sup> dose à 4 mois et 8<sup>e</sup> dose à 5 mois », indiquent Nicole Rouquet, PDG et Thierry Aslanian, Vice-président du développement d'Hastim.

**APAVAC est disponible sur le marché vétérinaire depuis 2013.** Chez l'animal, ce traitement est utilisé sur divers types de cancer : notamment, dans le **mélanome, l'ostéosarcome** et diverses autres tumeurs solides, y compris à des stades avancés. Le modèle de lymphome spontané canin est très proche du modèle humain. Une étude publiée en 2019\* marque le passage de la santé vétérinaire à la santé humaine. Une étude menée sur 300 chiens atteints de lymphomes B de haut grade (DLBCL) a mis en exergue l'efficacité d'APAVAC associé à une chimiothérapie conventionnelle. La cohorte était divisée en deux groupes. Le premier était traité par chimiothérapie associée à APAVAC (préparé à partir de la tumeur), le second groupe recevait uniquement la chimiothérapie. **Les résultats de cet essai ont démontré qu'APAVAC est sûr et efficace pour prolonger le délai médian de progression de la maladie (304 jours vs 41 jours) et la survie médiane (505 jours vs 159 jours) chez les chiens atteints de DLBCL lorsqu'il est utilisé en association avec une chimiothérapie.**

\* Laura Marconato, Luca Aresu, Damiano Stefanello, Stefano Comazzi, Valeria Martini, Roberta Ferrari, Fulvio Riondato. Opportunities and challenges of active immunotherapy in dogs with B-cell lymphoma: a 5-year experience in two veterinary oncology centers, *Journal for Immunotherapy of Cancer* (2019) 7:146 ; <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0624-y>.



### A propos d'Hastim

Hastim est une société de biotechnologie française pionnière en recherche sur l'hydroxyapatite. Des années de recherches ont permis de démontrer l'efficacité de l'hydroxyapatite associée aux protéines des cellules tumorales pour lutter contre le cancer. Depuis 2019, Hastim s'engage pour une meilleure santé animale en mettant à la disposition des vétérinaires, une nouvelle façon de lutter contre le cancer : l'immunothérapie. Sa dernière innovation : le développement d'un traitement thérapeutique autologue inédit qui réactive le système immunitaire anti-tumoral spécifique du patient. Ce principe de vaccin autologue se fabrique et s'administre directement la clinique vétérinaire. Son efficacité a été démontrée dans plusieurs études cliniques récentes. Dans une démarche « One Health » et sur la base des résultats obtenus chez l'animal, Hastim aborde aujourd'hui une phase décisive avec le développement d'un traitement immunothérapeutique chez l'Homme. Implantée à Toulouse, forte de 50 brevets déposés ou en cours, Hastim fait partie des 35 Lauréats du plan France Relance, issus du secteur de la santé. Plus d'informations : <https://www.hastim.fr/>

**Contacts presse : agence Hikou**

Marion CHANSON - 06 15 71 16 76 - marion@hikou.fr

Anne-Florence BLANGIER - 06 59 49 20 58 - anneflorence.blangier@hikou.fr