



Tribune

L'immunothérapie du cancer : Il était une fois la (4^e) révolution

Christian Cailliot, Directeur de la Recherche UNICANCER

Pendant près de 30 ans passés dans la recherche en cancérologie, j'ai eu la chance de participer à trois grandes « révolutions » thérapeutiques.

Ce fut tout d'abord l'avènement des biotechnologies dans les années 90 avec les premiers facteurs de croissance comme l'érythropoïétine ou les G-CSF. Puis le développement du premier anticorps monoclonal, le Rituximab, qui s'est rapidement révélé comme un produit majeur dans bien des indications. Pour finir, ce fut l'arrivée de l'Imatinib, première « petite molécule » inhibitrice de tyrosine kinase à l'origine du concept maintenant si répandu de thérapies « ciblées ».

Indéniablement ce qui se produit actuellement dans le domaine de l'immunothérapie représente la quatrième révolution à laquelle j'ai le plaisir d'assister... et de participer autant que faire se peut.

L'immunothérapie passe par beaucoup d'approches dont le développement des « check point » inhibiteurs tels que les anti PD-1 et anti PDL-1, une connaissance accrue du rôle prépondérant joué par les TIL (Tumor infiltrating lymphocytes) et maintenant aussi la manipulation cellulaire et génique de cellules immunitaires effectrices tel que les CAR-T (Chimérique Antigen receptor T) qui visent à cibler spécifiquement la cellule tumorale.

Certains résultats sont déjà exceptionnels comme dans le mélanome et le poumon, ou le cas largement rapporté par la presse grand public de cette petite fille atteinte d'une leucémie lymphoblastique à cellules B résistante à tout traitement mise en rémission durable grâce à une seule injection de ces lymphocytes T allogéniques manipulés !

Ce qui est frappant dans ces nouvelles approches immunologiques c'est leur caractère ubiquitaire qui offre des opportunités énormes pour les industriels. Ceci s'accompagne d'un effort de recherche dans lequel UNICANCER et les CLCC sont déjà largement impliqués. Ainsi, pas moins de 8 projets d'immunothérapie devraient démarrer prochainement à R&D UNICANCER. L'enjeu est de déposer l'exacte bonne quantité d'explosif exactement au bon endroit afin de détruire définitivement l'ennemi.

Vive la révolution ! 🍷



Actualités

Recherche en immunothérapie : de grandes avancées pour des nouvelles perspectives

Carole Desseaux, Directeur des opérations cliniques, R&D UNICANCER

Le contexte de la recherche en immunothérapie est actuellement très compétitif au sein de l'industrie pharmaceutique avec plusieurs inhibiteurs de « checkpoint » en développement comme l'anti-PDL1 étudiés dans de multiples tumeurs. Après le mélanome et le poumon, on s'intéresse à de plus en plus d'organes et d'associations différentes. Il existe ainsi de grands espoirs dans le traitement du cancer de la vessie pour lequel il n'y avait pas eu de progrès significatifs depuis longtemps, ainsi que dans celui des cancers du rein, de l'ovaire et autres.

Parmi la quarantaine de projets de recherche en préparation à R&D UNICANCER, un quart concerne l'immunothérapie. Il s'agit de projets ambitieux, avec le plus souvent des produits en phase de développement relativement précoce. La diversification des indications et l'accélération des investigations demandent une conception adaptée d'organisation souvent complexe. Cette dizaine de projets représente donc plus de 25 % de l'activité à venir de R&D UNICANCER.

Dans SAFIR 02, essai phare de R&D UNICANCER pour le traitement des cancers métastatiques du sein et du poumon par thérapie ciblée, une sous-étude a déjà été ouverte avec un anti-PDL 1 (MEDI4736). Son but est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'anticorps chez les patients caractérisés au niveau moléculaire (biopsie), mais qui ne peuvent pas bénéficier d'un traitement correspondant à leur profil. L'objectif n'est pas de comparer l'immunothérapie avec la thérapie ciblée mais véritablement d'offrir l'opportunité aux patients de recevoir un produit innovant et d'identifier, dans un même temps, les biomarqueurs prédictifs de réponse et/ou de tolérance.

L'avenir proche s'annonce très dynamique au regard des discussions initiées avec les investigateurs et les laboratoires. 🍷



S'unir pour relever le défi immunologique

L'immunothérapie *via* le ciblage des points de contrôle immunitaire est une réalité thérapeutique efficace. Pourtant les défis sont encore nombreux : augmenter le chiffre de 30 % de patients répondeurs, tout en réduisant les risques d'effets secondaires ; approfondir la compréhension du fonctionnement des voies ciblées et des mécanismes de résistance ; définir les populations de patients cibles...

Tous ces défis rendent évidente la nécessité de former un groupe français d'immunothérapie pour être plus créatif ensemble et accélérer la disponibilité de ces nouveaux traitements pour les patients.

Un événement fondateur

Le Workshop inter SIRICs du 12 juin 2015 a marqué le démarrage de cette mise en synergie des équipes impliquées dans le domaine de l'immunité anti-tumorale et de l'immunothérapie.

Lors de cette journée, quatre thèmes importants ont été abordés, guidés par l'objectif d'accélérer l'accès aux médicaments. Le premier thème était centré sur l'évaluation des points de contrôle immunitaire avec, notamment, le développement d'essais cliniques. Deux autres thèmes étaient ancrés dans une volonté de se fédérer pour renforcer le développement des plateformes de monitoring immunitaire dans le sang et *in situ* pour exploiter et orienter au mieux ces essais d'immunothérapie. Un dernier thème, plus exploratoire, était dédié à la réflexion sur la découverte de nouvelles cibles d'immunothérapie. L'intérêt d'un tel

groupe est d'augmenter la visibilité des équipes impliquées en immunothérapie, des activités de recherche au sein de R&D UNICANCER et d'augmenter les compétences des Centres, pour l'instant moins axés sur l'immunothérapie.

Une approche pluri-professionnelle...

Les chercheurs fondamentaux étudient la réponse immunitaire anti-tumorale ; les cliniciens ont la possibilité d'avoir accès aux nouvelles thérapeutiques et de les intégrer dans leur arsenal. Les interconnexions entre les deux approches sont un levier essentiel pour développer et promouvoir les essais thérapeutiques, mieux cibler les malades et enfin mieux définir les associations thérapeutiques pertinentes pour les patients.

...et multicentrique

Le premier objectif est donc de réaliser un état des lieux de ce dont chacun, chaque centre, chaque équipe, dispose comme équipements mais surtout comme compétences et expertises. En France, on dispose d'une infrastructure adéquate pour poser les questions biologiques essentielles et faire le design des essais thérapeutiques du futur. Reste à mettre en place une coordination efficiente. Le réseau va également permettre de se positionner sur les prochains grands appels d'offres de l'INCa. Ils permettront de collecter les données biologiques des malades traités par immunothérapie, point clé qui permettra de mieux manipuler ces médicaments.

En rapprochant chercheurs et cliniciens, le groupe immunothérapie a pour objectif de positionner l'expertise française sur la place internationale et de rester leader dans le développement de ces thérapeutiques. ▀



L'immunothérapie dans les Centres...

Certains Centres de lutte contre le cancer ont fait de l'immunothérapie un axe majeur de développement.

À Lyon...

Au Centre Léon Bérard, l'immunothérapie est un axe historique de recherche. L'objectif de Christophe Caux, responsable de l'équipe immunothérapie, est d'augmenter la compréhension des mécanismes d'échappement, d'identifier des cibles moléculaires, et ainsi d'évaluer la réponse des patients. Deux essais cliniques ont été réalisés à Lyon. Le premier essai est issu de la recherche du Centre sur des patients lymphopéniques, utilisant un facteur de croissance des lymphocytes T en lien avec une Biotech Française ; le second porte sur un anti-MCSF récepteur, en partenariat avec le laboratoire Roche.

...et ailleurs

À Gustave Roussy, CLCC de Villejuif, une plateforme d'immuno-monitoring a été créée pour évaluer les profils immunologiques. Au Centre de Dijon, l'immunothérapie est utilisée contre le mélanome et le cancer du poumon avec une cinquantaine de patients déjà traités pour le poumon. Tous les malades sont d'ailleurs systématiquement suivis par immuno-monitoring. À l'Institut Curie, deux essais sont prometteurs dans la lutte contre le cancer du sein, dont l'un est basé sur un vaccin thérapeutique. De plus, deux patients de l'Institut Curie ont été les premiers à bénéficier d'un protocole international dans le cadre de cancers ORL. À la rentrée 2016, l'Institut Curie inaugurera un Centre d'immunothérapie, dirigé par Sebastian Amigorena, Directeur de l'Unité Immunologie et Cancer. ▀



Crédit photo : UNICANCER-FNCLCC

Pr François Ghiringhelli, INSERM 866, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

L'équipe du Pr Ghiringhelli axe ses recherches sur les interactions entre les cellules cancéreuses et celles du système immunitaire. ▀

La recherche en immunothérapie est foisonnante et suscite de nombreux espoirs. Mais peut-on aller jusqu'à parler de révolution ?

Les applications récentes concernant les anticorps anti-PD1 et PDL1 présentées à l'Asco cette année montrent, pour la première fois, un bénéfice clinique net en termes de survie, dans plusieurs cancers : le mélanome, le cancer du poumon et bientôt pour d'autres organes. La nouveauté est le bénéfice de l'association de l'immunothérapie avec des thérapies ciblées et autres chimiothérapies classiques. Donc, oui, cela va complètement changer notre façon de traiter les malades et de faire de la recherche.

Quels sont donc les bénéfices attendus ?

Actuellement, les thérapies ciblées donnent des réponses très profondes mais courtes. Le traitement par immunothérapie va entraîner des guérisons et des rémissions prolongées y compris pour des maladies métastatiques. Cela devrait représenter 30 % des cas de mélanomes, 20 % des cas de cancers du poumon ; et ce, sans compter les résultats attendus avec les bithérapies.

Que reste-t-il à faire pour asseoir ce bénéfice dans la durée ?

Justement, d'abord travailler sur ces associations. Les premiers résultats sont prometteurs mais la réflexion préclinique doit être renforcée pour savoir quelles associations sont possibles et efficaces. L'autre enjeu, est de mieux déterminer les patients répondeurs. Dans le cas des anti-PD1, il y a 25 à 30 % de réponse positive. Or, ce sont des médicaments extrêmement coûteux. Pour pérenniser ce bénéfice, dans un contexte médico-économique tendu, il va falloir trouver des biomarqueurs prédictifs fiables. Et, pour l'instant, ce champ est encore exploratoire. D'où l'importance du rapprochement des différents acteurs de la recherche en immunothérapie. ▀

.....> 2^e cours Accélééré en Biologie des Cancers Digestifs

Après une première édition réussie en 2015, le Groupe Digestif d'UNICANCER (UCGI) organise le 2^e cours Accélééré en Biologie des Cancers Digestifs (ABCD). Centré sur la recherche translationnelle dans les cancers digestifs, il se déroulera le 28 janvier 2016, à l'école du Val de Grâce à Paris lors des 27^e journées françaises de cancérologie digestive. Ces deux jours sont organisés sous l'égide de l'intergroupe PRODIGE qui réunit la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), le Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR) et l'UCGI. www.ffcd.fr

.....> Urologie : 1^{res} journées GETUG

Le GETUG lance ses premières journées dédiées à l'enseignement et à la recherche pour :

- Proposer une mise au point sur des thématiques ciblées en onco-urologie ;
- Offrir un temps d'échanges avec les autres groupes coopérateurs européens ;
- Favoriser les discussions sur des thématiques émergentes pour promouvoir l'élaboration de projets entre cliniciens oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, urologues et chercheurs.

]]]] Ces journées se tiendront les jeudi 31 mars et vendredi 1^{er} avril 2016 à la Maison de l'Amérique Latine, Paris.

.....> 2^e édition MEET2WIN

Le 12 mai 2016, à Bordeaux, se tiendra la 2^e édition de MEET2WIN. Cette convention d'affaires nationale est entièrement dédiée à l'open innovation, à la recherche collaborative et au transfert de technologies en oncologie. Cette journée de networking est organisée conjointement par MATWIN et R&D UNICANCER. La première édition avait compté 150 participants dont 83 % pensent que ces rendez-vous en face-à-face pourraient déboucher sur au moins une ou deux collaborations ou partenariats. La plateforme d'inscription ouvrira début 2016. www.matwin.org





La recherche à Gustave Roussy est organisée autour de 3 axes forts : l'immunologie des tumeurs, la médecine moléculaire et la réparation de l'ADN

L'implication des équipes de Gustave Roussy dans les premiers essais cliniques testant des anticorps monoclonaux (anti-CTLA4, anti-PD1 et anti-PDL1) a fait de cet Institut un des pionniers de la démonstration de l'efficacité de ces médicaments.

Immunothérapie

Pour aller plus loin, en 2014, un Programme d'Immunothérapie a été créé par le Pr Alexander Eggermont, DG de Gustave Roussy. Le Dr Aurélien Marabelle a été recruté afin d'en assurer la direction clinique. La direction scientifique est assurée par le Pr Laurence Zitvogel. Un tel programme, aussi structuré et d'une telle ampleur, est très innovant en Europe.

En 2014, a également été créée une plateforme d'immuno-monitoring, spécialisée dans l'évaluation des profils immunologiques et l'analyse fonctionnelle des populations immunitaires. Un des objectifs du programme est d'identifier et valider des biomarqueurs permettant de mieux sélectionner les patients pouvant bénéficier d'une immunothérapie. L'étude des effets immunodynamiques permettra une meilleure appréhension des combinaisons thérapeutiques potentielles et impliquera l'innovation en immuno-oncologie et son transfert en clinique.

Récemment, deux études publiées dans le même numéro de la revue *Nature* ont rapporté les effets bénéfiques d'un anticorps anti PD-L1. L'étude à laquelle a participé le Dr Yohann Loriot a démontré, dans un essai de phase I, l'efficacité de l'anticorps MPDL3280A chez des patients atteints d'un cancer urothélial de la vessie. L'autre étude, co-signée par le Pr Jean-Charles Soria, a démontré que le blocage d'un point de contrôle immunitaire par ce même anticorps produisait une réponse durable chez les patients ayant un cancer du poumon, de la peau et du rein parmi d'autres tumeurs. Cette étude a aussi permis d'identifier des biomarqueurs liés à la réponse au traitement.

« Un autre exemple du dynamisme de la recherche à Gustave Roussy, explique le Pr Éric Solary, directeur de la recherche, est la démonstration, par l'équipe de Laurence Zitvogel, de l'influence du microbiote intestinal sur la réponse immunitaire antitumorale et l'activité de certains médicaments anticancéreux. »

Médecine de précision

La médecine moléculaire, guidée par les altérations génétiques identifiées dans la tumeur, a été l'axe de recherche privilégié par le précédent projet d'établissement. L'objectif était de démontrer la possibilité d'administrer des médicaments en fonction du profil génétique des tumeurs. Gustave Roussy réalise actuellement un portrait moléculaire en deux semaines et 1 330 patients ont pu en bénéficier au cours des 4 dernières années.

Une plateforme de séquençage de l'ensemble des séquences codantes de l'ADN (exome) et de l'ARN (RNA-Seq), exploitée par IntegraGen, a été mise en place en 2014 et 150 patients inclus dans les protocoles de médecine personnalisée ont bénéficié d'une analyse dont les résultats ont été transmis au prescripteur en trois semaines. Le projet ICE (Interpretation of Clinical Exome) a été initié en partenariat avec Integrigen et Sogeti High Tech. Il s'agit de développer un logiciel d'assistance à l'interprétation de ces données de séquençage génomique.

Les équipes apprennent maintenant à associer les thérapeutiques ciblées entre elles et à d'autres thérapeutiques, et à comprendre les mécanismes de résistance des patients métastatiques à ces médicaments. Le dernier essai d'envergure, MATCH-R, a été mis en place en 2014. Environ 600 patients seront inclus en cinq ans.

Réparation de l'ADN

Sujet du prix Nobel 2015 de chimie, la réparation de l'ADN est le troisième axe de recherche plus fondamentale des équipes de Gustave Roussy. Les chercheurs travaillent à la fois sur les mécanismes fondamentaux de la réparation de l'ADN, leurs altérations constitutives ou acquises et les applications potentielles de ces travaux en clinique et en thérapeutique. ▀



...> La recherche à Gustave Roussy

2600

médecins, soignants, chercheurs, techniciens et administratifs

300

médecins et chercheurs, répartis en 36 équipes

3308

patients, dans 369 essais thérapeutiques en 2014, soit 26 %

35

équipes de l'Université Paris-Sud, labellisées par l'INSERM ou le CNRS, réparties dans 11 unités de recherche (Les thèmes de recherche des équipes d'installation récente : « Endocytose, cytosquelette et migration cellulaire » ; « Réparation des cassures double brin et intégrité du génome » et « Cellules souches hématopoïétiques »)

Publication de R&D UNICANCER sous l'égide :
du Pr François-Régis Bataille,
président du Comité Stratégique
Recherche

Directeur de la publication :
Christian Cailliot, directeur
de R&D UNICANCER
c-cailliot@unicancer.fr

Coordination :
Christophe Jamain, responsable
recherche pré-clinique et fondamentale
c-jamain@unicancer.fr
Agathe Lasne, chargée de communication
a-lasne@unicancer.fr

Ont participé à ce numéro :
Anne-Laure Martin,
directrice développement
et partenariats
al-martin@unicancer.fr

Rédaction :
Damien Dubois



www.unicancer.fr