

ARNm

Actualités Recherche – Nouveautés médicales

La lettre d'information de la R&D d'Unicancer

Tribune

Développer et investiguer de nouvelles approches thérapeutiques en oncologie via les immunothérapies...

Pr Frédérique Penault-Llorca, directrice du Centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand et présidente du groupe d'immuno-oncologie (GIO) d'Unicancer.

Depuis plusieurs années, l'immunothérapie est considérée comme étant l'une des voies les plus prometteuses dans le domaine de la lutte contre le cancer. De nombreuses molécules sont d'ailleurs récemment apparues sur le marché, telles que les anti PD-1, pour le traitement du mélanome et des cancers pulmonaires. Conscient des enjeux posés par ces nouvelles stratégies thérapeutiques, Unicancer a créé en 2016, le Groupe Immuno-Oncologie (GIO) qui a pour objectifs d'investiguer ces nouvelles approches. Ce groupe pluridisciplinaire composé de pathologistes, de biologistes, de bio-informaticiens et de cliniciens apporte ainsi son expertise aux groupes tumeurs d'Unicancer, qui étudient les différentes stratégies thérapeutiques, afin d'aider à mieux comprendre les facteurs prédictifs de réponse aux immunothérapies ainsi que ceux impliqués dans la résistance à celles-ci. Le groupe peut alors être amené à proposer des études ancillaires sur les échantillons biologiques et promouvoir des programmes de recherche translationnelle.

Parmi les études cliniques portées par le groupe GIO, il y a les essais coordonnés « AcSé Nivolumab » et « AcSé Pembrolizumab ». Ces deux études sont venues enrichir en 2017 le programme d'accès aux thérapies innovantes AcSé, conduit sous l'égide de l'INCa, qui permet à des patients atteints de certains cancers rares de pouvoir accéder à des thérapies innovantes, à savoir des anti PD-1. Il s'agit d'un programme pionnier dans le monde, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de ces deux molécules pour les cancers visés, dont les premiers résultats sont attendus cette année.

Enfin, début 2018, Unicancer est promoteur de l'étude de cohorte prospective Check'Up qui vise à évaluer les facteurs prédictifs de réponse aux immunothérapies (antagonistes de PD-1 et PD-L1) et d'identifier des biomarqueurs prédictifs de leur efficacité.

En effet, malgré les progrès immenses réalisés ces dernières années dans ce domaine, il reste néanmoins compliqué de prédire les facteurs de réponses individuels à ces traitements. Un défi auquel le groupe GIO s'emploie aujourd'hui à répondre.

Actu

AcSéCible : Un programme original pour identifier les patients non répondeurs aux immunothérapies

Les projets AcSé « Immunothérapie et cancers rares », conduits sous l'égide de l'INCa, ont pour but de donner accès hors indication d'AMM* aux anticorps monoclonaux anti-PD1 (nivolumab et le pembrolizumab) à des patients présentant des cancers rares dont les caractéristiques permettent de penser qu'ils pourraient répondre à ces traitements. Il a en effet été montré que le fait de bloquer l'association entre le récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T et le ligand PD-L1 généré à la surface des cellules cancéreuses par des anticorps monoclonaux anti-PD1, annihile le mécanisme par lequel les tumeurs échappent à la réponse immunitaire naturelle de l'organisme.

Les indications de prescription de ces deux médicaments ont ainsi été ouvertes à 11 cohortes de patients atteints de cancers rares, en basant la stratégie thérapeutique sur le profil biologique des tumeurs et non plus seulement sur l'organe concerné à l'origine, comme cela se fait jusqu'à présent.

Le nombre de patients répondeurs aux immunothérapies n'est que d'environ 20%. Pour les autres, soit la maladie progresse, soit elle reste stable. Parmi eux certains échappent précocement à tout effet bénéfique du traitement. En s'intéressant aux facteurs prédictifs de l'échec précoce aux immunothérapies, le programme de recherche translationnelle AcSéCible prend le contrepied des stratégies de recherche actuelles, qui reposent le plus souvent sur l'évaluation des évolutions de la maladie et sur l'identification de biomarqueurs prédictifs de l'efficacité des traitements. Ainsi le programme AcSéCible, qui ne s'adresse pas à la même cible de patients (patients chez lesquels l'efficacité des traitements n'a pas encore été établie), est complémentaire du programme Check'Up

La recherche s'appuiera sur l'analyse ancillaire d'échantillons biologiques, c'est-à-dire du matériel tumoral et des produits sanguins collectés chez environ 500 patients traités avec un anti PD-1, pour identifier un biomarqueur ou une combinaison de biomarqueurs, qui permettrait sur la base d'une caractérisation clinico-biologique d'un patient et de sa tumeur, de prédire l'inefficacité d'une immunothérapie et d'éviter l'administration d'un traitement onéreux et inutile pour le patient.

Grâce à un financement de La Ligue contre le Cancer, une étape préalable d'inventaire du matériel tumoral disponible a pu être engagée. La phase d'analyse des échantillons - génomiques et transcriptomiques - pourra bientôt être lancée.

*Autorisation de Mise sur le Marché

Microbiote et réponse immunologique : de nouveaux enjeux pour demain

Facteur prédictif des effets positifs des traitements contre le cancer, la composition bactérienne de la flore intestinale pourrait avoir un impact dans la genèse et le pronostic de certains cancers. Un nouvel axe de recherche actuellement exploré par 17 équipes européennes au sein du consortium Oncobiome.

Les recherches conduites ces dernières années ont montré que le microbiote d'une personne atteinte d'un cancer joue un rôle important dans sa résistance ou sa sensibilité à un traitement par chimiothérapie ou immunothérapie, notamment les anti-CTLA-4 et anti-PD-1 indiqués dans le traitement du mélanome, du cancer bronchique et rénal. En effet, certaines bactéries présentes dans le tube digestif, mobilisées pendant les thérapies via l'augmentation de la perméabilité intestinale, stimulent l'activation des lymphocytes capables de reconnaître les cellules tumorales et de les éliminer.

Intervenir sur le microbiote pour augmenter les chances de succès du traitement

Une découverte qui ouvre deux grandes perspectives scientifiques :

- Le développement d'outils diagnostiques pour identifier les patients dont le microbiote, à cause de la prise d'antibiotiques, de co-morbidités, de co-médications..., présente une perte de diversité et n'a plus son pouvoir activateur du système immunitaire (on parle alors de « dysbiose intestinale »),
- La restauration de certaines souches bactériennes chez les patients qui en sont dépourvus.

Pour répondre à ces enjeux, trois grandes approches suscitent l'intérêt des scientifiques :

- La transplantation fécale microbienne, issue d'un donneur volontaire sain ou d'un donneur ayant répondu au traitement,
- La réintroduction, via une capsule, de bactéries immunogènes bien spécifiques chez les patients qui en sont dépourvus,

- L'apport de substances alimentaires riches en probiotiques capables de faire proliférer les bactéries immunogènes.

Seule la première est explorée aujourd'hui, dans les infections à *Clostridium difficile*, dont on sait que le pathogène est éradiqué par le transfert de flore intestinale.

Deux essais cliniques, avec transfert de microbiote de patients répondeurs vers des non répondeurs résistants à l'anti PD-1, sont actuellement en cours en Israël et aux USA dans le mélanome métastatique.

La flore intestinale, facteur causal du cancer ?

Oncobiome s'appuie sur les données générées par les essais cliniques promus par Unicancer pour valider les hypothèses de recherche quant à l'impact de la dysbiose intestinale sur les réponses thérapeutiques et les toxicités des traitements dans quatre types de cancer : le mélanome, le colon, le sein et le poumon.

« La valeur ajoutée de la dimension européenne du projet », précise Laurence Zitvogel, oncologue clinicienne, directrice d'Oncobiome et de l'unité de recherche INSERM Immunologie des tumeurs et immunothérapie à Gustave Roussy, « c'est la validation des signatures de dysbiose intestinale dans le pronostic de ces quatre cancers et l'affranchissement du paramètre de géolocalisation des patients. On va pouvoir mettre en perspective l'impact de variables génétiques ou nutritionnelles difficiles à contrôler sur le résultat attendu. »

Microscope

Améliorer la prescription des immunothérapies

Actuellement, plus de 50% des patients ne répondent pas aux immunothérapies, il est primordial d'identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse à ces traitements. L'objectif de l'étude Check'Up, promue par Unicancer et financée par la Fondation ARC, est donc d'identifier les facteurs prédictifs de réponse aux immunothérapies, à savoir des antagonistes de PD-1 ou PD-L1.

Lancée en 2018 pour une durée de 7 ans, ce projet est unique tant par le nombre et la variété des acteurs mobilisés au niveau national, à savoir les CLCC, les CHU et les cliniques, que par l'ampleur des recherches menées. Il est ainsi prévu, d'une part, de collecter les données cliniques et de réponse aux traitements pendant une période de 5 ans et, d'autre part, de collecter des échantillons biologiques pendant un an pour réaliser des analyses immuno-histochimiques. L'objectif est d'intégrer des paramètres moléculaires, immunologiques et cliniques pour identifier une signature de réponse multiparamétrique et de caractériser les mécanismes de résistance aux traitements.

Cette étude inclut les patients traités par immunothérapie dans le cadre de l'AMM. Une signature sera recherchée pour chaque pathologie d'organe. Aujourd'hui, deux catégories de patients sont inclus dans Check'Up : les patients atteints de cancers ORL à cellules squameuses et ceux atteints de cancers broncho-pulmonaires non à petite cellule.

In fine, cette étude, répond à un enjeu majeur de santé publique qui est de mieux comprendre pourquoi certains patients sont répondeurs aux immunothérapies, et d'autres non. Il sera ainsi possible de guider la prescription des médecins.

Question à...



Nancy Abou Zeid,
directrice scientifique
de la Fondation ARC

La Fondation ARC couvre tous les champs de la recherche pour lutter contre le cancer et en maintenir le niveau d'excellence. Elle apporte un soutien financier aux projets et investit également dans la formation et la promotion de jeunes chercheurs, et œuvre pour attirer de nouveaux talents scientifiques dans notre pays. Pour mener à bien sa mission, elle développe des collaborations avec des acteurs français et internationaux de la recherche, dont Unicancer. Nancy Abou Zeid, directrice scientifique de la Fondation ARC, en a suivi toutes les étapes.

Comment est né le partenariat entre la Fondation ARC et Unicancer ?

En 2012, le soutien au développement d'essais cliniques de médecine personnalisée et de précision a été défini comme un axe prioritaire par le Conseil d'Administration de la Fondation ARC. De nombreuses initiatives émergeaient dans le monde ; il fallait aller vite. Unicancer s'est imposé comme le partenaire idéal. Ce choix stratégique

a marqué les prémices d'un partenariat durable : six programmes ont été financés depuis, à hauteur de près de 13 millions d'euros et d'autres projets pour lesquels nous sommes en discussion.

Quels projets la Fondation a-t-elle accompagnés ?

Nous avons été le premier et seul partenaire caritatif d'AcSé crizotinib et vemurafénib, pilotés par l'INCa, pour les patients porteurs d'une altération génomique ciblée par l'une de ces molécules. Nous avons accompagné les essais SAFIR02 poumon et sein, qui évaluent la génomique comme outil de décision thérapeutique et l'étude EXPRESS, pour comprendre pourquoi certains patients répondent durablement à une thérapie ciblée. Avec la dernière étude en date, Check'Up, l'effort de recherche s'ouvre à un domaine renforçant notre axe stratégique en médecine de précision, l'immunothérapie.

Quel a été le moteur de votre engagement dans cette étude ?

Check'Up était pour notre Fondation l'opportunité d'être présente de manière structurée et fédérative, au moment où la thématique des immunothérapies émergeait de façon prépondérante. Notre engagement scientifique et financier sur ce projet - 3,6 millions d'euros pour la première phase et la volonté de soutenir l'intégralité du programme - témoigne de la foi que nous plaçons dans cette étude inédite, qui aura des répercussions majeures sur les prises en charge. Notre stratégie de soutien à la recherche en immunothérapie s'articule désormais autour de Check'Up ; nous sommes ici dans une logique de coconstruction.

Speed news

MyPeBS

Ce projet unique, lancé en 2018 et coordonné par Unicancer, réunit 26 partenaires internationaux et mobilise 5 pays « recruteurs » (France, Italie, Israël, Belgique, Royaume-Uni). L'objectif est d'évaluer une nouvelle stratégie de dépistage du cancer du sein, basée sur le risque individuel de chaque femme de développer cette maladie. Au total 85 000 femmes volontaires âgées de 40 à 70 ans et n'ayant jamais eu de cancer du sein sont appelées à participer.

Pour en savoir plus : www.mypebs.eu.

CHECK'UP ELDERLY

Inclusion du premier patient dans la sous-étude gériatrique du programme phare CHECK'UP : CHECK'UP Elderly. L'objectif principal de cette étude est de déterminer la relation entre les paramètres gériatriques et la réponse au traitement par immunothérapie (anti-PD-1 ou anti-PD-L1) chez les patients âgés de 70 ans et plus, dans 2 indications : cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) et carcinome épidermoïde ORL (VADS).



L'intergroupe DIALOG organise sa quatrième journée scientifique le mercredi 4 décembre 2019 à la Cité Internationale Universitaire de Paris, sur le thème « Cognition et recherche clinique en Oncogériatrie ».

Destinée aux cliniciens oncologues médicaux, gériatres, ainsi qu'à tous les acteurs impliqués dans l'oncogériatrie, elle a pour objectifs d'informer, de promouvoir et de discuter autour de thèmes/projets menés par les groupes de travail de l'intergroupe.

Pour vous inscrire : dialog-oncogeriatrie@unicancer.fr

Du côté des Centres

Centre François Baclesse : l'ascension vers les traitements du futur

Fort de la réorganisation de ses services, de la modernisation de son plateau médicotechnique et du développement de collaborations étroites avec les organismes de recherche locaux, le Centre François Baclesse (CFB) de Caen se place à la pointe de l'innovation et de la recherche fondamentale, translationnelle et clinique, dans la lutte contre le cancer.

Avec la certification ISO 9001 et le renouvellement cette année du label CLIP² (Centre Labellisé INCa de Phase Précoce), l'activité de Recherche du CFB s'impose dans la coordination de la recherche en Normandie et l'élaboration de projets à haute valeur ajoutée.

Un acteur majeur de la structuration territoriale de la recherche clinique en oncologie

La nouvelle labellisation CLIP2 a permis de renforcer ses collaborations en associant le service d'oncohématologie du Centre Henri Becquerel de Rouen. La Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation participe au déploiement de la recherche clinique territoriale au sein du Groupe Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation (GIRCI). Elle porte également plusieurs projets phares en sciences humaines ainsi qu'en recherche préclinique.

Des stratégies adaptées aux individus et à leur environnement

Au cœur de la recherche translationnelle, l'unité de recherche interdisciplinaire pour la prévention et le traitement des cancers « ANTICIPE » (U1086 INSERM- Université de Caen Normandie) articule ses travaux autour de deux axes de recherche :

- l'axe « Cancers et Préventions » s'intéresse à la recherche de stratégies de prévention en fonction des individus et de leur environnement, particulièrement en milieu agricole, et aux troubles cognitifs induits par le cancer.

- l'axe « BioTICLA » (Biologie et Thérapies Innovantes des Cancers Localement Agressifs) coordonne un travail pluridisciplinaire sur le cancer de l'ovaire et sur la résistance aux traitements. Les développements récents explorent notamment la voie de l'apoptose et les cultures ex vivo (ou organoïdes) en collaboration avec le laboratoire de bio-pathologie du centre et l'équipe de recherche « Genomic and Personalized Medicine in Cancer and Neurological disorders » (UMR 1245) composée de chercheurs en génétique du cancer permettant d'assurer un continuum de recherche entre la biologie et la clinique.



Bientôt, un centre de recherche unique au monde

La mise en œuvre du programme ARCADE (Advanced Resource Centre for HADrontherapy in Europe), visant à développer les applications thérapeutiques de la physique des particules, en forte progression à travers le monde, est l'un des projets les plus ambitieux du CFB.

Troisième site en France (après l'Institut Curie à Orsay et le Centre Antoine Lacassagne à Nice) à s'être doté d'un équipement de protonthérapie, le CFB accueille depuis juillet 2018 des patients traités par faisceaux de protons.

Demain, la conception d'un accélérateur de particules novateur pour la production d'ions carbone permettra de développer des programmes de recherche en hadronthérapie, avec un potentiel, unique en France et dans le monde, de nouveaux traitements contre les tumeurs radio-résistantes et/ou nécessitant une haute précision en raison de leur localisation.

Ce projet, articulé autour du soin, de l'enseignement et de la recherche en radiobiologie et physique nucléaire notamment, s'appuie sur des collaborations avec plusieurs unités de recherche labellisées de l'agglomération caennaise, parmi lesquelles la plateforme d'imagerie biomédicale CYCERON et le Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (GANIL).

« Cette dynamique de développement de la recherche est un des éléments forts inscrits dans le projet médico-scientifique 2018-2022 du Centre » précise le professeur Marc-André Mahé, directeur du CFB ; elle a pour ambition de propulser Caen au rang de référence internationale dans la lutte contre le cancer.

Le CFB en Chiffres

1 000

médecins, soignants, chercheurs, techniciens et administratifs

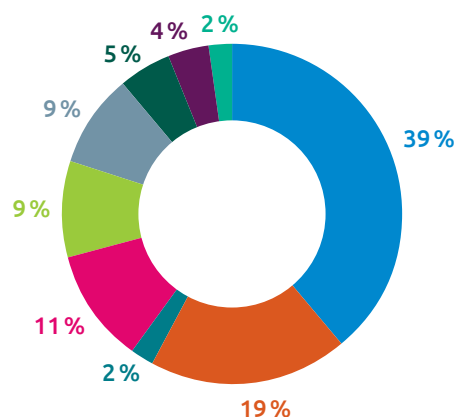
Environ

6 500

nouveaux patients par an dont 99% en provenance de la Région Normandie.

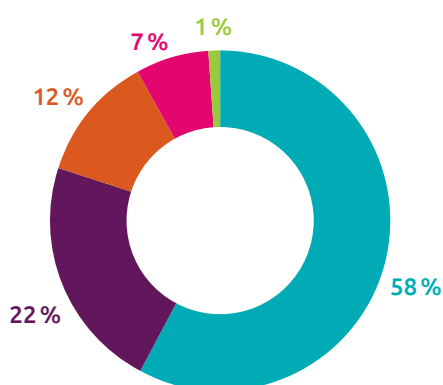
Répartition par pathologies

- sein
- appareil digestif
- appareil respiratoire
- VADS
- organes génitaux féminins
- thyroïde
- organes génitaux masculins et prostate
- peau
- cerveau
- hématologie



Origine géographique des patients

- Calvados
- Manche
- Orne
- Seine-Maritime / Eure
- Autres



Activité de recherche clinique d'investigation

166

essais ouverts
dont 20 promus par le centre

534

inclusions en 2018

Protonthérapie

MÉDECINS DÉDIÉS

3 PU-PH,
1 CCA,
2 assistants spécialistes,
7 manipulateurs et manipulatrices,
1 cadre de santé à temps partagé entre
la protonthérapie et la photonthérapie
3 physiciens médicaux à temps plein
pour la protonthérapie
1 technicienne dosimétriste à temps plein

ÉTUDES CLINIQUES EN COURS DE DÉPLOIEMENT

Adultes : tumeurs bénignes du
système nerveux central, sarcomes
de bas grade de la base du crâne,
tumeurs ORL et des sinus de la
face

Enfants : tumeurs du système
nerveux central bénignes et
malignes, tumeurs des très jeunes
enfants

PATIENTS TRAITÉS

51

dont 9 enfants depuis
le 31 juillet 2018

Objectifs

Quantitatifs

montée en charge progressive sur 3
ans pour atteindre 300 patients/an

Qualitatifs

- Irradiation des très jeunes enfants sous anesthésie générale
- Extension des indications : localisations extra-crâniennes en pédiatrie ;
ré-irradiation, tumeurs thoraciques chez les adultes



Publication d'Unicancer,
direction R&D
www.unicancer.com

Directeur de la publication

Pr. Jean-Yves Blay
Président d'Unicancer

Rédacteur en Chef

Dr. Claire Labreux
Directeur R&D

Coordination

Anne-Laure Martin
Directrice développement et partenariat
al-martin@unicancer.fr

Jean-Alexandre Boulent
Development officer R&D department
ja-boulent@unicancer.fr

Rédaction

Sylvie Favier
favier.sylvie@unicancer.fr

Réalisation graphique

Alban Périnet
albanperinet@icloud.com