

Prédire la réponse des patients atteints de cancer aux immunothérapies : Un défi majeur pour la Fondation ARC

Les immunothérapies révolutionnent la prise en charge des patients atteints de cancer en mobilisant leur système immunitaire pour éliminer la tumeur et ses métastases. Sous l'impulsion de la Fondation ARC, des projets de recherche ambitieux ont été lancés dès 2018 pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une immunothérapie. Depuis 5 ans, la Fondation ARC a ainsi initié 28 projets, mobilisant 95 équipes soutenues à hauteur de 14 millions d'euros. Le 17 juin 2022, le conseil d'administration de la Fondation ARC a voté à l'unanimité la reconduction de cet engagement en France, mais aussi au niveau européen, afin d'amplifier le développement sécurisé de cette innovation thérapeutique majeure.

SIGN'IT, un soutien à la recherche qui s'inscrit dans la durée

Dans le cadre de sa stratégie scientifique, la Fondation ARC souhaite accélérer le déploiement sécurisé des immunothérapies chez les patients atteints de cancer.

- Il s'agit d'identifier toutes les formes de cancer susceptibles de bénéficier de ces traitements.
- Il s'agit de donner accès à ces traitements aux patients les plus jeunes et les plus âgés, encore trop souvent exclus.
- Il s'agit de reconnaître les situations dans lesquelles les patients ne tirent aucun bénéfice de ces traitements.

Tous les cancers ne sont pas sensibles aux immunothérapies. Or, comme tous les médicaments efficaces, les immunothérapies exposent à des effets secondaires. L'enjeu est de donner une immunothérapie aux patients qui vont répondre à ce traitement et de ne pas la donner aux patients qui ne vont pas y répondre afin de ne pas les exposer inutilement à des effets secondaires tout en leur proposant une alternative plus efficace.

D'où l'idée d'une analyse approfondie de chaque patient et de sa maladie par de multiples approches afin de prédire la réponse avant de proposer ou non une immunothérapie. C'est la notion de « signature » prédictive de la réponse aux immunothérapies qui a donné son nom à l'appel à projets « SIGN'IT – Signatures en immunothérapie » lancé par la Fondation ARC en 2018.

Il est demandé aux chercheurs d'utiliser des données et des échantillons biologiques déjà collectés dans le cadre d'un essai clinique ou en dehors de tout essai, en vie réelle, pour chercher une signature prédictive de l'efficacité, ou de la non-efficacité, de telle ou telle immunothérapie. Car il existe plusieurs formes d'immunothérapies. L'appel à projets SIGN'IT s'est adapté à l'évolution des pratiques dans ce domaine. Par exemple, à partir de 2020, cet appel à projets a ajouté aux anticorps utilisés depuis 2011 les immunothérapies utilisant les cellules immunitaires du patient réarmées contre la tumeur, les immunothérapies cellulaires.

« Nous pensions initialement faire le tour de la question en 3 ans. Mais l'utilisation de plus en plus large de ces immunothérapies, seules ou en association à d'autres médicaments, leur efficacité circonscrite à des sous-groupes de patients dans chaque type de cancer, et la complexité des signatures prédictives nous ont conduits à poursuivre, observe, en tant que président du conseil scientifique de la Fondation ARC, le **professeur Éric Solary**, et cela d'autant plus que les experts bénévoles du comité international qui sélectionne les meilleurs projets ont relevé la qualité des projets scientifiques déposés, l'importance des progrès déjà réalisés, et l'intérêt pour les patients des nouvelles questions identifiées. »

Les immunothérapies, un domaine thérapeutique en plein essor

Notre système immunitaire nous protège contre le développement de tumeurs. Une réaction efficace du système immunitaire contre des cellules cancéreuses qui émergent se concrétise par l'attaque de celles-ci par des cellules appelées lymphocytes T. Or, les cellules cancéreuses peuvent acquérir la capacité de neutraliser ces lymphocytes T pour mieux se développer. Autorisées en France en 2011, les premières immunothérapies ont montré qu'il est possible de débloquent la situation. Il s'agit d'anticorps monoclonaux qui s'interposent entre un récepteur situé à la surface des lymphocytes T et un ligand exprimé par les cellules cancéreuses. En supprimant l'interaction ligand/récepteur, ces anticorps (on parle d'« inhibiteurs de points contrôlés ») permettent aux lymphocytes T de retrouver toute leur efficacité contre les cellules tumorales.

Cette stratégie s'est révélée très efficace chez un certain nombre de patients. Cet effet bénéfique a d'abord été identifié chez des patients atteints de mélanome métastatique ou de cancer du poumon à un stade avancé. On sait maintenant qu'elles peuvent être efficaces dans plusieurs dizaines de cancers différents. Mais tous les patients ne répondent pas à ces traitements. Il est important d'identifier très vite ceux qui ne vont pas y répondre pour ne pas perdre de temps avec des médicaments inefficaces. C'est l'objet des projets SIGN'IT.

Autorisée depuis 2018 en France, une autre forme d'immunothérapie a, quant à elle, bouleversé la prise en charge de patients atteints de certaines leucémies et de certains lymphomes : les cellules immunitaires du patient sont prélevées et modifiées en laboratoire pour les rendre capables de reconnaître et d'attaquer les cellules cancéreuses. Pour cela, on introduit dans des lymphocytes T un récepteur qui reconnaît les cellules cancéreuses, d'où le nom de ce traitement : CAR-T pour « *Chimeric Antigenic Receptor – T cells* ». Cette thérapie cellulaire très efficace dans un nombre limité de tumeurs est appelée à évoluer pour s'attaquer à d'autres types de cancers, éventuellement en réarmant d'autres types de cellules immunitaires ; nous ne sommes qu'au début d'une longue histoire. En attendant, il faut identifier les patients qui peuvent répondre aux cellules CAR-T existantes.

Repères

2011 : 1^{re} autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire, l'ipilimumab (un anticorps anti-CTLA-4), dans le traitement du mélanome avancé ;

2015 : AMM européennes pour deux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (deux anticorps anti-PD-1) pour les patients atteints de mélanome métastatique ;

2015 : 1^{re} AMM du nivolumab (un anticorps anti-PD-1), dans le traitement de cancers du poumon non à petites cellules de stade métastatique ;

2018 : AMM pour deux immunothérapies par cellules CAR-T anti-CD19

Poursuivre le développement sécurisé des immunothérapies, un objectif clé de la politique ambitieuse de la Fondation ARC

Le 17 juin 2022, le conseil d'administration de la Fondation ARC s'est réuni et a voté à l'unanimité une politique scientifique ambitieuse visant à amplifier le développement sécurisé des immunothérapies. C'est ainsi que, dans le cadre de la 5^e édition de l'appel à projets SIGN'IT, la Fondation ARC finance 6 nouveaux projets pour un montant de 3,4 millions d'euros.

Vice-président de la Fondation ARC, le **professeur Gilbert Lenoir** souligne : « *L'appel à projets SIGN'IT de la Fondation ARC permet à la communauté française de se structurer et de confirmer sa compétitivité au niveau international dans le domaine des immunothérapies. Aujourd'hui, la question scientifique et médicale des réponses aux immunothérapies étant toujours d'actualité, la Fondation ARC a décidé de financer non seulement ces 6 nouveaux projets mais aussi la participation d'équipes de recherche françaises à plusieurs programmes internationaux dans le cadre du réseau européen TRANSCAN-3 qui mobilise les meilleures compétences internationales dans ce domaine.* »

Depuis 2012, la Fondation ARC est membre d'un réseau européen de soutien à la recherche translationnelle en cancérologie, aujourd'hui « TRANSCAN-3 », qui regroupe 31 organismes institutionnels et structures caritatives de 19 pays différents. Ce réseau lance chaque année un appel à projets dédié à une thématique spécifique en cancérologie.

La Fondation ARC s'est engagée à soutenir plusieurs équipes françaises participant aux projets sélectionnés par le réseau TRANSCAN-3 dans le cadre de son appel à projets lancé en 2021 sur le thème « *Immunothérapie anticancéreuse de nouvelle génération : cibler le microenvironnement tumoral* ».

Des négociations visant à soutenir le plus grand nombre de projets parmi ceux sélectionnés sur expertise scientifique sont en cours entre les partenaires européens. Les résultats de cette action à l'international seront dévoilés début juillet 2022.

Focus sur trois projets soutenus par l'action SIGN'IT de la Fondation ARC

Lancement du projet FRAIL-IMMUNE-BIO

Savoir identifier parmi les patients fragiles atteints de cancer des VADS ceux pour qui l'immunothérapie sera efficace et bien tolérée

Mobilisées à l'initiative du Pr Pierre Saintigny, médecin oncologue et chercheur, son équipe, celle du Dr Christophe Caux au Centre de recherche en cancérologie de Lyon et l'équipe médicale du Dr Jérôme Fayette au Centre Léon Bérard allient toutes leurs compétences, au sein du site intégré en cancérologie de Lyon (LYriCAN), pour découvrir les biomarqueurs susceptibles de guider l'immunothérapie de patients atteints de cancer des voies aérodigestives (VADS) par ailleurs trop fragiles pour être éligibles à une combinaison d'immuno-chimiothérapie classique à base de cisplatine. Pour y parvenir, ils analyseront les échantillons de tumeurs de 120 de ces patients qui participent à un essai clinique multicentrique en France

SIGN'IT en chiffres

5

appels à projets de 2018 à 2022

95

équipes de recherche impliquées

28

projets financés pour 14 millions d'euros

9

types de cancers différents

évaluant l'efficacité et la tolérance d'une immunothérapie (anticorps anti-PD-L1 durvalumab), associée à une chimiothérapie plus adaptée aux patients fragiles (carboplatine et de paclitaxel).

Pierre Saintigny explique : « *Nous utilisons deux approches très innovantes, l'immunofluorescence multiplexe et la transcriptomique spatiale, pour appréhender l'organisation du système immunitaire dans la tumeur des patients dont l'état général est altéré et qui sont l'objet de peu d'études alors qu'ils sont fréquemment rencontrés dans la pratique clinique.* »

Les biomarqueurs qui seront mis en évidence par le projet Frail-Immune-Bio aideront les cliniciens à sélectionner, parmi ces patients fragiles, ceux qui bénéficieront d'une immunothérapie associée à une chimiothérapie adaptée et éviter d'administrer ce traitement chez ceux qui ne répondront pas.

Lancement du projet INTELLIMUNE

Prédire l'efficacité d'une immunothérapie associée à un médicament anti-angiogénique contre les tumeurs solides

Médecin oncologue à l'Institut Bergonié à Bordeaux, le Dr Sophie Cousin s'associe avec l'équipe du Pr Hervé Fridman au Centre de recherche des Cordeliers à Paris. Leur projet sera de rechercher les facteurs biologiques impliqués dans la sensibilité des tumeurs solides à une immunothérapie, l'avelumab, associée avec un médicament dit anti-angiogénique, le regorafenib, qui cible la capacité qu'ont les tumeurs à produire une vascularisation anormale et favorisant leur croissance.

« *Nous allons utiliser les technologies les plus innovantes pour analyser non seulement les tumeurs, mais aussi le sang et le microbiote intestinal de plus de 700 patients inclus dans le plus large essai au monde cherchant à évaluer la combinaison d'une immunothérapie anti-PD1/PDL1 et d'un anti-angiogénique chez des patients atteints de 15 types différents de cancer* », décrit **Sophie Cousin**.

À terme, le projet de recherche INTELLIMUNE devrait permettre d'identifier des marqueurs prédictifs de la réponse à cette association thérapeutique et de sélectionner au mieux les patients atteints de tumeurs solides susceptibles de bénéficier de cette approche thérapeutique nouvelle.

Point d'étape sur le projet PREDICARTE

Anticiper l'effet de l'immunothérapie par cellules CAR-T chez les patients atteints de lymphome

Professeure en immunologie, Sophie Caillat-Zucman coordonne un projet d'envergure au sein de l'hôpital Saint-Louis et de l'Institut de Recherche Saint-Louis à Paris, avec 6 autres équipes parisiennes de médecins et chercheurs. La première phase de ce projet porte sur l'identification des signatures prédictives de l'efficacité d'une immunothérapie cellulaire (CAR-T cells) à partir de l'analyse des prélèvements de sang de 150 patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B. Ces prélèvements ont été collectés avant que le traitement par cellules CAR-T ne soit initié. Débutée en janvier 2022, ayant déjà recruté une cinquantaine de patients, la deuxième phase du projet vise à valider les signatures prédictives identifiées.

« Les immunothérapies visent à réveiller, mobiliser, optimiser l'immunité des patients face à leur cancer, explique **Sophie Caillat Zucman**. En tant que médecin et immunologiste, ce projet me tient vraiment à cœur. Il y a une émulation et un enthousiasme incroyable depuis l'arrivée des cellules CAR-T et notre projet de recherche porte sur la plus grande cohorte de patients traités par cette immunothérapie en France. »

À terme, l'immunothérapie par cellules CAR-T, dont la production est coûteuse et longue, ne sera proposée qu'aux patients pour qui elle devrait être efficace et bien tolérée. Les autres patients seront dirigés plus rapidement vers des thérapeutiques alternatives.




À PROPOS DE LA FONDATION ARC

Pour la Fondation ARC, tout part d'une conviction : la recherche vaincra le cancer. C'est grâce aux découvertes des chercheuses et des chercheurs que nous finirons par remporter la victoire.

Sa mission au quotidien est de libérer l'extraordinaire potentiel de la recherche française en cancérologie en lui apportant un soutien stratégique matériel et humain.

Contact Presse

@FHCOM
01 55 34 24 24
frederic.henry@fhcom.net - 06 20 83 23 73

 facebook.com/ARCcancer
 [@FondationARC](https://www.instagram.com/FondationARC)
 www.fondation-arc.org