

Zoom Recherche Clinique

EDITO

L'année 2016 a confirmé l'engouement de la communauté médicale et scientifique pour l'immunothérapie.

Au début des années 2000, nous avons assisté au développement des thérapies ciblées, se traduisant par le lancement de la magnifique expression des médecines personnalisées. L'immunothérapie s'inscrit dans cette lignée : il s'agit d'une approche qui consiste à exciter le système immunitaire pour que les cellules qui le composent, et plus particulièrement les lymphocytes T, s'attaquent aux cellules tumorales.

Utilisée initialement pour combattre le mélanome et le cancer pulmonaire non à petites cellules, cette approche s'est étendue à de nombreuses autres tumeurs : rein, vessie, foie, tumeur ORL, colon...

Là où les survies ne dépassaient pas quelques semaines ou mois, elles se comptent désormais parfois en années.

La recherche clinique au sein du centre CARIO-HPCA reste à la pointe et a ouvert cinq essais d'immunothérapie dans le cancer du rein, ORL, gastrique, ovaire, en espérant bientôt d'autres indications.

Dr Dominique BESSON

SOMMAIRE

Qu'est-ce que la recherche clinique ?	Page 1
Sa place au sein du centre CARIO-HPCA	Page 2
Pourquoi est-elle si importante ?	Page 2
La médecine génomique et le cancer	Page 3
L'immunothérapie décryptée pour vous	Page 6

Qu'est-ce que la recherche clinique ?

La recherche clinique concerne des personnes, qu'elles soient malades ou non. Lorsque ces personnes ne sont pas malades, on parle de "volontaire sain". En cancérologie, on ne fait jamais de recherche clinique chez des volontaires sains, mais toujours chez des patients atteints d'un cancer.



Elle fait suite à la recherche fondamentale (recherche biologique, chimique ou physiologique qui se réalise en institut ou laboratoire de recherche) et à la recherche préclinique (recherche sur l'animal).

La recherche clinique a pour objectif principal d'évaluer des médicaments, des techniques de traitement, ou des associations de plusieurs traitements et/ou techniques. Elle se décompose en plusieurs phases successives, qui comportent chacune plusieurs études cliniques :

- **Les études de phase I :** Ce sont les études de première administration à la personne humaine. On recherche la dose maximale tolérée. Ces études concernent quelques dizaines de patients.
- **Les études de phase II :** Ces études évaluent l'efficacité et les effets secondaires du traitement. Elles concernent plusieurs dizaines à quelques centaines de patients.
- **Les études de phase III :** Ce sont des études qui permettent de comparer le traitement au traitement dit "standard". Elles concernent plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients.
- **Les études de phases IV :** Ce sont des études réalisées après la commercialisation du traitement. Elles permettent d'évaluer le traitement sur de grandes populations de patients et en situation réelle de soins.

Ce n'est qu'à l'issue des 3 premières phases de développement qu'un nouveau traitement pourra être commercialisé ou considéré comme le nouveau traitement standard.

Cette recherche est bien entendu encadrée par une réglementation drastique dont l'objectif est de protéger les droits, la liberté et la sécurité de la personne qui se prête à une recherche biomédicale. Chaque étude clinique, avant de débiter, doit être autorisée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et par un Comité de Protection des Personnes (CPP).

La participation à une étude clinique n'est jamais obligatoire : il s'agit toujours d'une proposition que le patient est libre d'accepter ou non et pour laquelle un délai de réflexion lui est systématiquement octroyé. Cela lui permet de pouvoir en parler à sa famille ou à son médecin traitant et poser toutes les questions nécessaires à un consentement libre et éclairé. De même, après son inclusion dans une étude clinique, le patient est libre d'arrêter sa participation à tout moment. Cela ne modifiera en rien sa prise en charge et son médecin lui prescrira alors le meilleur traitement actuellement disponible.

La recherche clinique au sein du centre CARIO-HPCA

Le **BEC 22**, ou Bureau d'Etudes Cliniques des Côtes d'Armor, est une association régie par la loi de 1901 et dédiée à la recherche clinique en cancérologie.

Cette association a été fondée en 2002 à l'initiative du Dr Hardy-Bessard dans le but de structurer et développer l'activité de recherche clinique qui existait au sein de l'établissement Clinique Armoricaïne de Radiologie. Cette activité a régulièrement progressé et permis de piloter près de 250 études cliniques en l'espace de 14 années.

Le BEC 22 fédère aujourd'hui plus de 30 médecins (oncologues médicaux, radiothérapeutes, radiologues, chirurgiens, urologues,...) et assure la mise en place de 15 à 20 nouveaux protocoles d'essai clinique chaque année.

Actuellement, 36 études cliniques sont disponibles au sein du centre investigateur CARIO-HPCA.

L'association bénéficie depuis toujours du soutien de l'établissement de santé dans lequel exercent les médecins qui lui ont donné naissance. Elle a donc rejoint l'Hôpital Privé des Côtes d'Armor à Plérin en même temps que l'ensemble des équipes médico-chirurgicales, techniques et administratives.

Ses locaux sont situés au cœur du service d'oncologie au 3^{ème} étage. Son équipe opérationnelle est constituée de cinq personnes : une coordinatrice, deux attachées de recherche clinique (ARC), une secrétaire et une infirmière de recherche clinique. Cette équipe aide les médecins investigateurs à mettre en place et assurer le bon déroulement des essais cliniques. Le BEC 22 est une structure transversale qui travaille non seulement avec les médecins et personnels soignants, mais aussi avec la pharmacie, les services techniques, administratifs et informatiques.



Equipe opérationnelle de l'Association BEC 22.
De gauche à droite : Anne-Hélène BOIVIN (ARC), Valérie CLAUSE (secrétaire), Dominique GILLET (ARC), Isabelle LEBAS (Infirmière) et Aude VINCENT (Coordinatrice).



La recherche clinique : pourquoi est-elle si importante ?

Nous l'avons vu, la recherche clinique est le pré-requis indispensable à l'émergence de nouveaux traitements. Le cancer est une maladie grave et, si l'on peut aujourd'hui parler de rémission longue, voire de guérison dans certains cas, c'est parce que la recherche clinique a permis l'émergence progressive de nouveaux médicaments anticancéreux, de nouvelles techniques de radiothérapie ou de chirurgie, de nouvelles stratégies de traitement.

C'est aussi parce qu'elle explore les mécanismes biologiques du cancer : on parle de recherche translationnelle, qui est désormais annexée à presque toutes les études cliniques. Il s'agit d'une recherche fondamentale sur du sang ou du tissu tumoral dont l'objectif est de mieux comprendre les mécanismes biologiques du cancer.

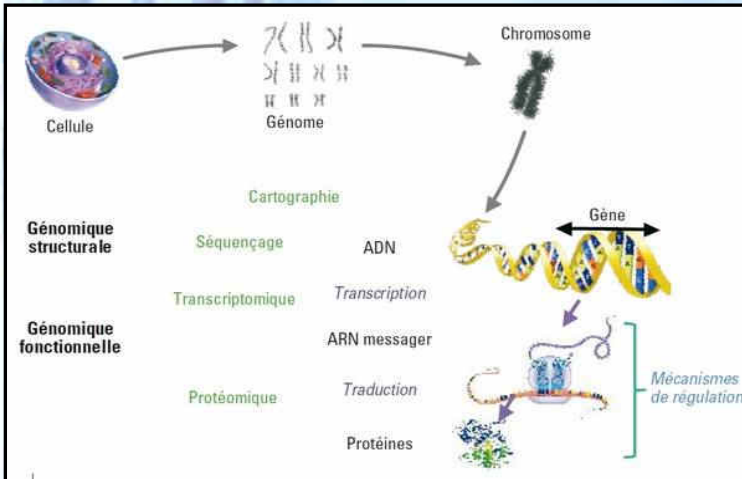
Elle étudie notamment des voies de signalisation intracellulaire ou des modifications génétiques : cela permet de mieux comprendre comment une cellule devient cancéreuse ou comment certaines cellules cancéreuses deviennent, parfois, résistantes à certains traitements en « contournant » les voies biologiques contre lesquelles ils sont dirigés.

La recherche translationnelle permet également d'identifier des marqueurs biologiques d'efficacité ou de résistance au traitement étudié. Une fois ces biomarqueurs identifiés, on peut mieux cibler les patients qui bénéficieront le plus d'un traitement donné.

La recherche clinique permet donc, avant tout, de faire évoluer les traitements contre le cancer. Elle est en perpétuelle évolution, et c'est aussi en cela qu'elle est primordiale. En nous poussant à nous interroger, elle nous permet de découvrir, d'apprendre et de progresser.

Aude VINCENT

La médecine génomique et le cancer



Quelques définitions :

Génome : Ensemble du matériel génétique (molécule d'ADN d'une cellule).

Génomique : Science qui consiste à décrypter le génome d'un organisme pour comprendre son fonctionnement, sa structure et son organisation.

Médecine génomique : Médecine qui consiste à traiter chaque patient de façon individualisée en fonction des spécificités génomiques de sa maladie.

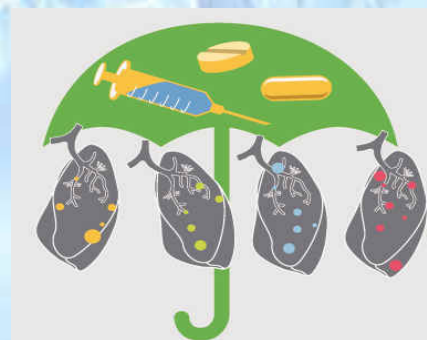
La génomique devient essentielle dans la prise en charge du cancer car elle permet d'affiner le diagnostic et la classification des tumeurs. Dans le cadre du Plan Médecine Génomique présenté en mai 2016 et soutenu par l'Etat, il est prévu qu'à l'horizon 2020, en France, 50000 patients par an porteurs de cancers métastatiques et réfractaires au traitement, puissent bénéficier du séquençage complet du génome de leur tumeur.

Le Plan Médecine Génomique a pour objectif, entre autres, de faire progresser la précision des diagnostics moléculaires, ainsi que de raccourcir leur délai de rendu de résultat. Cette amélioration doit passer par l'implantation des instruments de dernière génération qui optimisent les techniques de séquençages. En fonction du diagnostic moléculaire, les patients pourraient ensuite profiter de l'expérimentation de thérapies ciblées adaptées au profil génétique de leur tumeur.

Devant l'avancée de la génomique, la méthodologie des essais thérapeutiques a dû évoluer. De nouveaux types d'essais ont été mis en place pour tester les thérapies ciblées sur différents marqueurs cible dans différents types de cancer. Dans son rapport du 02/12/2014 intitulé "Conduite des essais cliniques de médicaments en onco/hématologie ciblés, guidés par la génomique", l'ANSM met en avant deux types d'essais :



Les essais dits "basket" ou "panier"

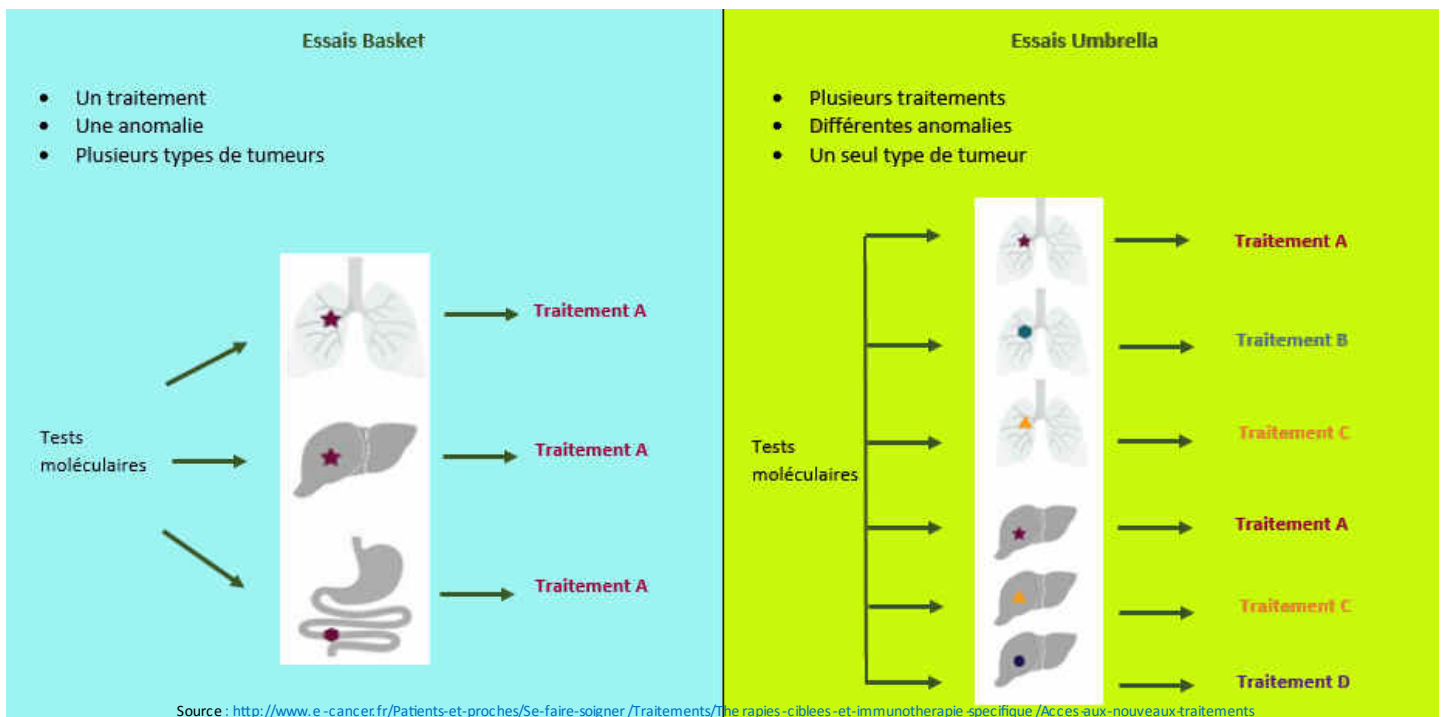


Les essais dits "umbrella" ou "parapluie"

Les essais panier permettent d'évaluer l'efficacité d'un même traitement dans un grand nombre de localisations tumorales présentant une ou plusieurs anomalies moléculaires ciblées. Par exemple, l'étude AcSé crizotinib évalue l'efficacité et la toxicité de la thérapie ciblée crizotinib. Près de 20 cohortes de patients avec des types de cancers différents (sein, colorectal, ovaire, rein, poumon, ...) constituent la population concernée par cette étude.

Les patients sont éligibles au programme AcSé crizotinib si l'analyse moléculaire de leur tumeur identifie au moins une mutation des gènes ALK, MET, RON et ROS1. Ces gènes sont des cibles biologiques spécifiques du crizotinib. L'essai AcSé crizotinib est toujours ouvert aux inclusions et le centre CARIO-HPCA y participe.

Les essais parapluie, quant à eux, donnent accès à plusieurs thérapies ciblées, spécifiques des mutations retrouvées mais dans un seul type de cancer. Par exemple, dans l'étude SAFIR-02 BREAST, les patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique en 1ère ou 2ème ligne de chimiothérapie pourront recevoir un traitement de maintenance adapté au profil génomique de leur tumeur. Huit traitements ciblés expérimentaux sont disponibles dans cette étude.

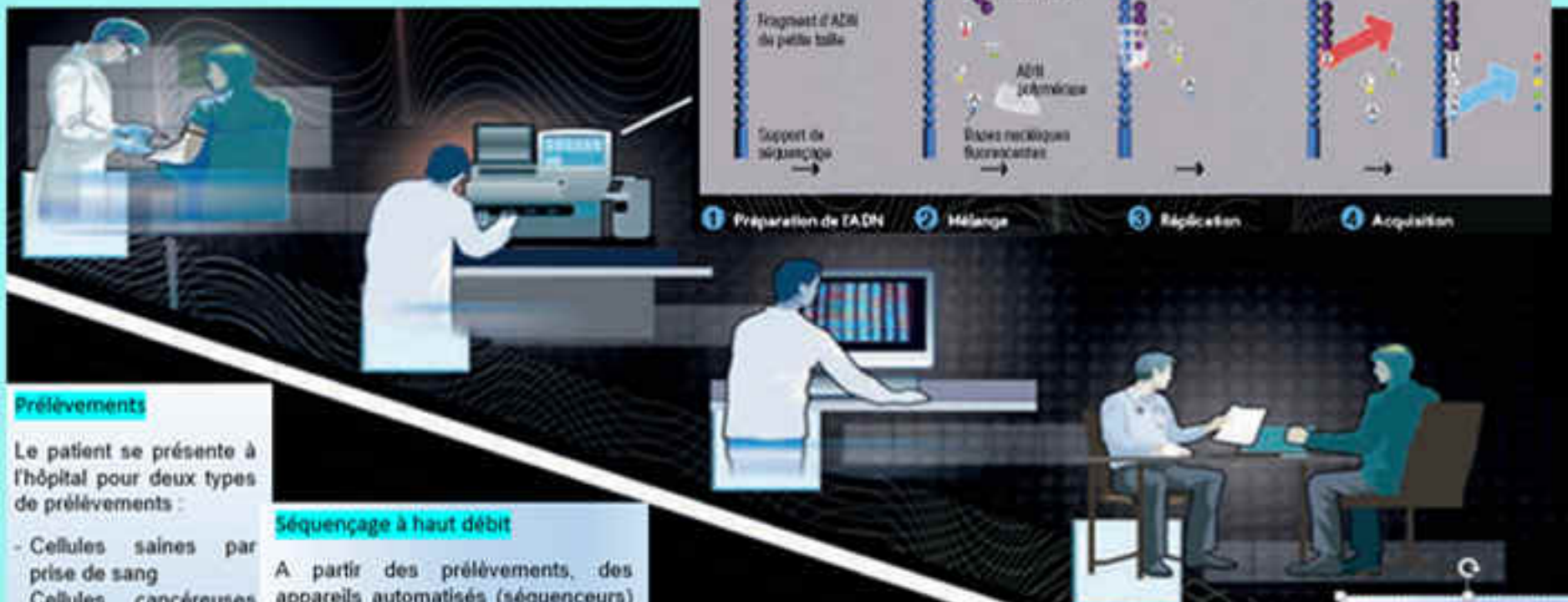


Par ailleurs, le développement de la génomique permet également de proposer des essais qui visent à identifier les marqueurs moléculaires prédictifs de bonne réponse ou de résistance à un traitement de référence. Dans ces études, il ne s'agit pas d'évaluer l'efficacité du traitement qui est déjà prescrit dans la pratique courante, mais de définir si les caractéristiques moléculaires de la tumeur sont associées à un bénéfice ou un désavantage clinique pour ce traitement.

Par exemple, dans l'étude SAFIR-TOR, à laquelle participe le centre CARIO-HPCA, les patientes recrutées sont atteintes d'un cancer du sein métastatique pour lequel leurs oncologues proposent une thérapie ciblée connue qui est un inhibiteur de mTOR. Des biopsies des sites métastatiques effectuées avant l'initiation du traitement permettront de définir le profil génomique de la tumeur. Par la suite, si les patientes présentent une résistance au traitement, elles bénéficieront de recommandations thérapeutiques spécifiques aux marqueurs moléculaires présentés par leur tumeur.

L'essor de la médecine génomique est favorisé par le développement des techniques de séquençage à haut débit qui permettent un rendu de résultats plus rapide. Grâce au Plan mis en œuvre par la France, un plus grand nombre de malades va pouvoir bénéficier de cette technologie. Ce qui laisse présager que de multiples questions vont être soulevées. En effet, les données issues des analyses du génome des tumeurs devront être gérées de manière pertinente, tant au niveau thérapeutique qu'au niveau éthique.

La médecine génomique personnalisée



Prélèvements

Le patient se présente à l'hôpital pour deux types de prélèvements :

- Cellules saines par prise de sang
- Cellules cancéreuses directement récupérées sur la tumeur

Séquençage à haut débit

A partir des prélèvements, des appareils automatisés (séquenceurs) effectuent le séquençage à haut débit des génomes du patient et de sa tumeur en quelques jours ils déterminent l'ordre des bases nucléotidiques (adénine-A, cytosine-C, guanine-G, thymine-T) pour reconstituer la séquence d'ADN (3 milliards de bases). C'est grâce à la lecture de plusieurs millions de séquences en parallèle que méthode a révolutionné les analyses en génomique

Analyse bio-informatique

A partir des données brutes issues du séquençage (100 Giga octets environ pour un génome humain), des analystes vérifient la qualité des lectures, identifient, classent et trient les différentes séquences d'ADN à l'aide de logiciels performants. Après l'assemblage de milliards de lecture, la séquence du génome entier est ainsi reconstituée. La comparaison entre l'ADN « normal » et l'ADN tumoral permet ensuite de déceler les gènes et les mutations impliqués dans la pathologie. Ces analyses facilitent aussi la détection de variations du génome impliquées dans la réponse au traitement

Diagnostic et thérapie personnalisée

A partir du profil génétique de chaque tumeur, les médecins peuvent proposer à leurs patients des essais cliniques en vue de développer un traitement ciblé

L'immunothérapie décryptée pour vous

Il y a du changement dans l'air !



Il y a de nouveaux espoirs dans la bataille en cours contre le cancer. Entre présentations de données innovantes qui font salle comble lors des conférences sur le cancer tel que l'ASCO (American Society of Clinical Oncology), publications incontournables et autorisations de nouveaux médicaments, les signes sont clairs et nombreux.

L'utilisation du système immunitaire comme thérapie anti-cancer est actuellement le domaine le plus fascinant du développement de médicament en oncologie.

Le principe de l'immunothérapie : l'immunosurveillance anti-tumorale



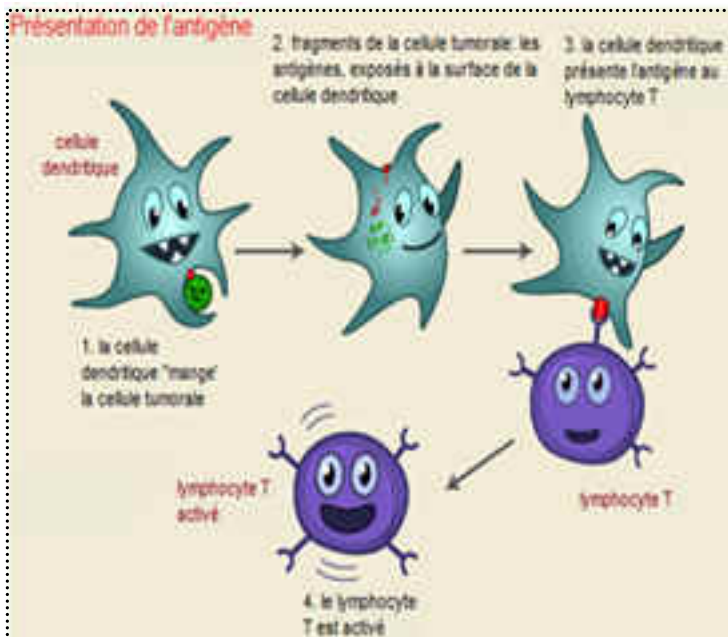
Franck Macfarlane Burnet
1899-1985

Au milieu des années 1950, les pionniers de l'immunologie, MacFarlane Burnet et Lewis Thomas, ont émis l'hypothèse que notre système immunitaire surveille en permanence la présence de cellules qui pourraient s'avérer malignes. Ce processus permet la détection des cellules modifiées, le système immunitaire est alerté et lance une attaque pour les éliminer, empêchant ainsi le cancer de se déclarer. Cette proposition, connue sous le nom d'immunosurveillance anti-tumorale, a représenté une avancée conceptuelle majeure. C'est le principe autour duquel s'organise l'immunothérapie en tant que stratégie thérapeutique.



Lewis Thomas
1913-1993

A la différence de la chimiothérapie, qui détruit les cellules tumorales (et beaucoup de cellules saines au passage, notamment sanguines), et des thérapies ciblées qui freinent la croissance de la tumeur en s'attaquant aux anomalies moléculaires lui permettant de se développer, l'immunothérapie agit sur le système immunitaire du patient en déjouant un mécanisme de défense de la tumeur par lequel elle bloque l'action des lymphocytes. Contrairement aux traitements conventionnels qui essaient de détruire les cellules tumorales, l'immunothérapie permet au système immunitaire du patient de mener lui-même cette lutte.



Présentes dans le sang, les muqueuses et les organes lymphoïdes, les cellules dendritiques assurent un double rôle de sentinelles mais aussi de chef d'orchestre du système immunitaire.

Elles repèrent les cellules tumorales, les ingèrent et exposent à leur surface des fragments du pathogène : les antigènes.

Elles migrent alors via les vaisseaux lymphatiques jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphatiques, tissus lymphoïdes associés aux muqueuses du tube digestif et des poumons) où elles présentent ces antigènes aux lymphocytes T. Une fois "armés" contre le pathogène, ces défenseurs de haute précision migreront à leur tour vers le site tumoral pour assurer son éradication.

Lorsque l'immunosurveillance échoue...

Il y a un échec de l'immunosurveillance lorsque des tumeurs échappent à la détection et à l'élimination immunitaire et que le cancer devient cliniquement visible. Les détails sont complexes mais au niveau conceptuel, l'échec de l'immunosurveillance découle de l'association entre la capacité d'une tumeur d'échapper à la détection d'une part et l'incapacité du système immunitaire à préparer une réponse efficace d'autre part.



L'immunothérapie contre le cancer vise à mobiliser le système immunitaire pour qu'il détruise les cellules tumorales. On peut schématiquement distinguer trois stratégies :



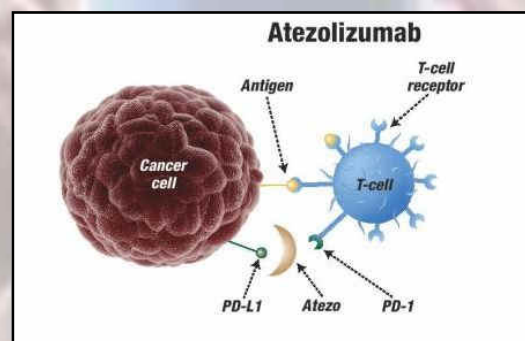
- ♣ **Stimuler la réponse immunitaire lorsqu'elle est insuffisante.** Son objectif est de moduler la réponse immunitaire afin que celle-ci puisse contrecarrer les mécanismes d'échappement mis en œuvre par les cellules tumorales. Cette technique a quelques rares applications en cancérologie comme les instillations intravésicales de BCG pour les formes superficielles de cancer de la vessie (le Bacille de Calmette et Guérin, du même nom que le vaccin contre la tuberculose). Ce traitement agit par l'intermédiaire d'une souche atténuée de mycobactéries, dont l'effet est de déclencher une réaction inflammatoire et immunitaire locale visant à empêcher une nouvelle tumeur de se développer et dans certains cas, à supprimer certaines tumeurs planes.

- ♣ **Éduquer le système immunitaire.** C'est le principe du vaccin thérapeutique, qui consiste en l'administration d'une préparation d'antigènes tumoraux associés à un adjuvant, avec pour objectif le développement d'une réponse immunitaire spécifique contre les cellules tumorales porteuses de l'antigène ciblé. Certains vaccins ont obtenus des autorisations de mise sur le marché (comme Provenge® pour des formes métastatiques de cancers de la prostate résistants au traitement hormonal).

- ♣ **Déverrouiller la réponse immunitaire.** L'immunomodulation anti-tumorale est la stratégie qui est aujourd'hui la plus prometteuse. En schématisant, la cellule tumorale est capable d'échapper à la vigilance du système immunitaire notamment en inhibant l'activation des lymphocytes T (soldats de l'immunité). De nouvelles immunothérapies anticancéreuses peuvent aujourd'hui cibler ces modulateurs-clés de l'immunité (on parle aussi de "checkpoints immunologiques"). Aujourd'hui, deux catégories de médicaments sont principalement étudiées : les anti-CTLA-4 et les anti-PD-1/anti-PD-L1. C'est cette voie qui est l'objet de tous les espoirs.

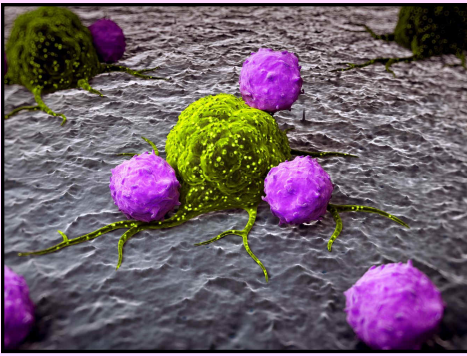
Au sein de notre établissement, nous avons à ce jour cinq études d'immunothérapie ouvertes au recrutement :

Nom de l'étude	Site anatomique	Molécule(s) étudiée(s)
ATALANTE	Ovaires	Atezolizumab
EAGLE	ORL	Tremelimumab / MEDI4736
JAVELIN 200	Ovaires	Avelumab
NIVOREN	Rein	Nivolumab
CA 209-649	Estomac	Nivolumab / Ipilimumab



Mode d'action de l'atezolizumab

Et de nouveaux projets arrivent...



Neutralisation de la tumeur par les cellules immunitaires

L'immunothérapie a déjà changé le traitement et le pronostic du mélanome avancé avec un médicament déjà commercialisé (Yervoy® (ipilimumab)) et d'autres déjà utilisés dans le cadre d'essai thérapeutique et qui devraient rapidement arriver sur le marché.

Ipilimumab, nivolumab, atezolizumab... Derrière les noms barbares de ces molécules se trouvent aujourd'hui les géants de l'industrie pharmaceutique et une multitude de startups de biotechnologie. L'enjeu est médical, mais aussi économique car ces produits sont coûteux. Le seul actuellement commercialisé en France, le Yervoy (ipilimumab)®, nécessite quatre perfusions au prix moyen de 15 000 euros chacune.

Aujourd'hui, malgré les promesses de l'immunothérapie, plusieurs questions restent en suspens.

La plus importante des réserves est que tous les patients ne répondent pas à ces traitements. Chez certains patients, ils auront des résultats spectaculaires alors que chez d'autres, ils n'auront aucun effet excepté les effets secondaires. L'un des enjeux est donc de pouvoir identifier les patients répondeurs avant de leur prescrire. Deux pistes principales ont été avancées :

♣ La recherche de PD-L1 sur la tumeur : plusieurs éléments laissent supposer que PD-L1 pourrait être le biomarqueur naturel des anti-PD1 et des anti-PD-L1. D'une part, il est leur cible et d'autre part, il a été montré que son expression pouvait être à la fois un facteur pronostique de la maladie et un facteur prédictif de la réponse au traitement. Il est probable que le niveau d'expression de PD-L1 joue un rôle dans la prédiction de la réponse mais il n'est pas un biomarqueur suffisant car les patients qui n'expriment pas PD-L1 peuvent aussi répondre aux anti-PD1.

Actuellement, on ne sait pas s'il faut s'intéresser à l'expression de PD-L1 au niveau de la cellule tumorale, au niveau des cellules immunitaires infiltrant la tumeur ou s'il faut utiliser un score composite.

La principale problématique de ce biomarqueur PD-L1 est qu'il n'existe pas de test standardisé. Chaque compagnie a son propre test, son propre anticorps, son propre seuil de positivité. Parfois, pour la même molécule en fonction des essais, les seuils de positivité ne sont pas les mêmes.

♣ La mutation MMR ("miss match repair") qui traduirait une moindre capacité de certaines cellules tumorales à réparer les dégâts engendrés par leur multiplication anarchique, ce qui pourrait la rendre plus "réparable" par le système immunitaire redevenu opérant grâce à ces nouveaux médicaments.



Les cellules tumorales prolifèrent au sein de l'organisme en toute impunité. Elles échappent au système immunitaire. C'est en comprenant comment elles y parviennent que les chercheurs peuvent aujourd'hui proposer de nouvelles solutions pour les contrecarrer.

Très schématiquement, l'immunothérapie se résume à deux pistes. Si le système immunitaire ne reconnaît pas la tumeur comme étrangère à l'organisme, il va falloir induire une réponse en l'éduquant, c'est-à-dire en lui apprenant à la reconnaître comme dangereuse. Si la réponse est là, mais pas assez forte, il s'agira alors de la stimuler, pour lui donner une dimension qui soit à la hauteur de son adversaire !

L'immunothérapie a donc le vent en poupe. Utilisée initialement face au cancer de la peau, l'approche s'est étendue à de nombreuses autres tumeurs (poumon, rein, foie, colon...), avec des résultats prometteurs. Là où les survies à long terme ne dépassaient pas quelques semaines ou mois, elles se comptent maintenant parfois en années.

Si des questions subsistent, n'hésitez pas à regarder cette table ronde décryptant, pour les malades, les différentes thématiques entourant l'immunothérapie : <http://www.pourquoidoctor.fr/Articles/Question-d-actu/10990-Oncologie-promesses-et-enjeux-des-nouvelles-immunotherapies>.