

# Rapport de diffusion de la communauté de 2021

Institut d'apprentissage BioCanRx-Alliance  
des intervenants contre le cancer



## Recherche sur l'immunothérapie du cancer:

Aperçu des travaux en cours, tel que discuté au Sommet sur l'immunothérapie du cancer 2021 de BioCanRx et rédigé par les patients et aidants présents au Sommet, en collaboration avec les jeunes chercheurs œuvrant dans le domaine.

# Table des matières

<b>Table des matières</b> .....	<b>2</b>
<b>Messages de bienvenue</b> .....	<b>3</b>
<b>Message de BioCanRx</b> .....	<b>3</b>
<b>Message de l'Alliance des intervenants contre le cancer</b> .....	<b>4</b>
<b>Vue d'ensemble de l'Institut d'apprentissage</b> .....	<b>5</b>
<b>Création</b> .....	<b>6</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>7</b>
<b>Institut d'apprentissage de 2021</b> .....	<b>7</b>
<b>Renseignements détaillés sur le rapport de diffusion</b> .....	<b>10</b>
<b>SAMEDI 20 NOVEMBRE 2021</b> .....	<b>11</b>
Forum public : Comprendre les essais cliniques sur l'immunothérapie du cancer au Canada .....	<b>11</b>
<b>DIMANCHE 21 NOVEMBRE 2021</b> .....	<b>17</b>
Séance plénière 1 : Avancées en immunothérapie cellulaire.....	<b>17</b>
Séance plénière 2 : Approches pour transformer les tumeurs froides en tumeurs chaudes .....	<b>24</b>
<b>LUNDI 22 NOVEMBRE 2021</b> .....	<b>28</b>
Séance plénière 3 : Avancées en immunité pédiatrique .....	<b>28</b>
Débat de style Oxford : Lesquelles sont les plus efficaces : les cellules NK ou T? .....	<b>34</b>
<b>Sites Web utiles</b> .....	<b>38</b>

Décembre 2021

## Messages de bienvenue

### Message de BioCanRx

Nous sommes très fiers de publier le **Rapport de diffusion de la communauté** qui est accessible au public et qui a été rédigé par les participants à l'Institut d'apprentissage BioCanRx-Alliance des intervenants contre le cancer de 2021, et nous sommes très heureux d'accueillir l'Institut d'apprentissage cette année après une interruption d'un an en raison de la pandémie mondiale de COVID-19. L'Institut d'apprentissage s'est tenu lors du Sommet sur l'immunothérapie du cancer de 2021 (le Sommet), les 21 et 22 novembre, en virtuel. Nous tenons à remercier le personnel de BioCanRx et le Groupe de travail AIC-IL d'avoir planifié un événement virtuel. Nous aimerions également féliciter les participants de l'Institut d'apprentissage d'avoir participé à ce programme en ces temps uniques.

L'Institut d'apprentissage a fait l'objet d'un projet pilote au Sommet sur l'immunothérapie du cancer de 2017 et est devenu une composante permanente du Sommet annuel. Cette initiative a été mise en place en partenariat avec l'Alliance des intervenants contre le cancer par l'entremise des membres de son groupe de travail. Nous sommes profondément reconnaissants que ce partenariat ait été créé et que les participants aient consacré du temps et des efforts inestimables à la mise en œuvre de cette importante initiative de mobilisation des patients.

Ce rapport de diffusion sert à mettre en évidence et à partager les principaux messages de recherche présentés lors du Sommet, ainsi que les réflexions de groupe de l'Institut d'apprentissage. Le rapport s'adresse à la communauté des patients et des chercheurs en oncologie, au réseau BioCanRx, à l'Alliance des intervenants contre le cancer et au grand public.

Nous nous réjouissons à l'avance d'organiser un autre événement couronné de succès au prochain Sommet, qui se tiendra en novembre 2022. Vous trouverez d'autres renseignements sur le Sommet à la page [cancersummit.ca](https://cancersummit.ca).

Nous espérons que vous trouverez ce rapport d'information aussi instructif que nous.



**John C. Bell, Ph.D.**  
Directeur  
scientifique  
BioCanRx



**Stéphanie Michaud, Ph.D.**  
Présidente-directrice  
générale  
BioCanRx

## Message de l'Alliance des intervenants contre le cancer

En 2017, sur les conseils de l'Alliance des intervenants contre le cancer (AIC) et en s'inspirant de l'Institut d'apprentissage du Réseau communautaire d'info-traitements sida (CATIE) - Association canadienne de recherche sur le VIH (ACRV), BioCanRx a créé l'Institut d'apprentissage. L'Institut d'apprentissage a été établi en tenant compte des objectifs suivants :

- créer un modèle d'apprentissage qui encourage, soutient et crée l'intégration des patients chefs de file à la conférence scientifique,
- intégrer la perspective des patients et aidants pour que la recherche sur le cancer soit bien éclairée par la voix et les expériences des patients;
- veiller à ce que les recherches scientifiques présentées à la conférence soient accessibles afin que les patients puissent défendre leurs intérêts auprès de leur communauté.

Dans le cadre de l'Institut d'apprentissage, les stagiaires qui œuvrent dans le secteur de la recherche sur l'immunothérapie du cancer sont jumelés à des défenseurs des intérêts des patients. Ensemble, ils participent au Sommet annuel de BioCanRx sur l'immunothérapie du cancer et apprennent les uns des autres grâce à un échange bidirectionnel d'information pendant la conférence.

Les stagiaires peuvent guider les défenseurs des intérêts des patients tout au long de la conférence et les aider à mieux assimiler les connaissances scientifiques et le processus scientifique en général, ainsi qu'à mettre en pratique leurs compétences et connaissances. Les défenseurs des intérêts des patients peuvent aider les stagiaires à comprendre les incidences et l'importance de leur travail dans le monde réel tout en leur transmettant les expériences qu'ils ont vécues et qui se rapportent ou non au cancer.

Je crois que nous avons lancé une initiative de grande valeur pour les patients et les chercheurs. Il est important de se rappeler que les patients ont beaucoup à apprendre aux autres sur les différents aspects du cancer, et cette initiative aide les patients à faire entendre leurs voix.



Je tiens à remercier et à féliciter BioCanRx pour son engagement à l'égard de la participation des patients à la recherche sur le cancer, même en ces temps sans précédent. Et j'aimerais remercier tout particulièrement les défenseurs des droits des patients et les stagiaires pour leur participation à l'Institut d'apprentissage virtuel cette année.

**Louise Binder**

Président du groupe de travail de l'Alliance des intervenants contre le cancer

Consultant en politique de santé, Fondation Sauve ta peau

## Qu'est-ce que l'Institut d'apprentissage?

L'Institut d'apprentissage de BioCanRx et de l'Alliance des intervenants contre le cancer réunit des chefs de file des communautés de patients en oncologie (patients-experts) et des stagiaires BioCanRx (chercheurs universitaires) du milieu de la recherche en immunothérapie qui participent à des activités interactives, collaboratives et bidirectionnelles d'échange des connaissances lors du Sommet annuel sur l'immunothérapie du cancer. L'objectif général de l'Institut d'apprentissage est de faire en sorte que la communauté des patients atteints de cancer ait accès aux nouvelles recherches en immunothérapie du cancer.

### Buts

- ✓ Créer un modèle d'apprentissage qui encourage, soutient et assure l'intégration de représentants des patients à la conférence scientifique
- ✓ Intégrer la perspective du patient/soignant pour que la recherche sur le cancer tienne compte de la voix des patients et des expériences qu'ils vivent
- ✓ Veiller à ce que la recherche sur l'immunothérapie du cancer soit accessible afin que les patients puissent défendre les intérêts de leur communauté
- ✓ Combler l'écart de connaissances entre les patients et les chercheurs grâce à l'apprentissage bidirectionnel
- ✓ Mettre les patients et les soignants en contact avec les chercheurs afin de faciliter la participation des patients aux projets de recherche sur le cancer

## Les cinq composantes principales de l'Institut d'apprentissage

### FORMATION AVANT LE SOMMET



Familiarisation avec les concepts de base de la biologie du cancer et de l'immunothérapie avant le Sommet sur l'immunothérapie du cancer.

### SYSTÈME DE PARTAGE DU SAVOIR



Les équipes se réunissent et discutent des recherches qui ont été présentées. Après la discussion, les équipes présentent et expliquent au groupe les principaux messages à retenir de la recherche.

### SYSTÈME DE JUMELAGE



Grâce à ce système, un expert technique (chercheur universitaire) est jumelé à des personnes ayant vécu une expérience du cancer (patients-experts) et ils partagent leurs connaissances.

### RAPPORT DE DIFFUSION



Un rapport de diffusion à la communauté est rédigé en collaboration. Il décrit les principaux points saillants du Sommet. Ce rapport est mis à la disposition du grand public et est rédigé dans un langage non spécialisé et accessible.



### TABLE DE CONCERTATION PATIENTS-CHERCHEURS

Les participants de l'Institut d'apprentissage et les chercheurs financés par BioCanRx se rencontrent au cours d'un dîner-causerie pour discuter des projets de recherche en cours.

## Vous voulez participer?

Pour plus d'informations, veuillez visiter le site Web de BioCanRx à [biocanrx.com](http://biocanrx.com) ou nous envoyer un courriel à [info@biocanrx.com](mailto:info@biocanrx.com).

## Création de l'Institut

L'Institut d'apprentissage a été inspiré par l'Institut d'apprentissage du Réseau communautaire d'info-traitements sida (CATIE) de l'Association canadienne de recherche sur le VIH (ACRV). En 2016, [l'Alliance des intervenants contre le cancer \(AIC\)](#) et BioCanRx ont fait de l'Institut d'apprentissage une priorité commune et l'ont intégré à leur [Plan d'action commun](#). Les membres du Groupe de travail de l'AIC 2017 se sont associés au personnel de BioCanRx et au personnel hautement qualifié pour mettre sur pied le premier Institut d'apprentissage, qui a été mis à l'essai lors du Sommet de 2017. L'Institut d'apprentissage de cette année a été conçu par le Groupe de travail de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC et le personnel de BioCanRx à partir des commentaires obtenus à la suite de l'initiative de l'an dernier.

*Tableau 1 - Membres du groupe de travail de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC de 2021.*

<b>Membres :</b>
<b>Patrick Sullivan</b> Président, Team Finn; fondateur et président d'Ac2orn
<b>Jeanette Boudreau</b> Université Dalhousie
<b>Kim Badovinac</b> Alliance canadienne pour la recherche sur le cancer (ACRC)
<b>Paul O'Connell</b> Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC)
<b>Stagiaire(s) de BioCanRx :</b>
<b>Etienne Melese</b> Candidat au doctorat, Université de la Colombie-Britannique
<b>Personnel de BioCanRx :</b>
<b>Stéphanie Michaud</b> Présidente-directrice générale, BioCanRx
<b>Megan Mahoney</b> Gestionnaire, Affaires scientifiques et programmes d'apprentissage, BioCanRx
<b>Rida Gill</b> Stagiaire, Données et mobilisation des connaissances, BioCanRx

## Remerciements

BioCanRx et les membres du Groupe de travail de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC souhaitent remercier l'Institut d'apprentissage CATIE-CAHR d'avoir été une source d'inspiration et d'avoir établi la barre de l'excellence.

BioCanRx tient à remercier tout particulièrement le Groupe de travail et les mentors de l'Institut d'apprentissage pour leur dévouement, le temps et l'énergie consacrés, l'excellence et la nature ciblée de leurs travaux qui ont permis à l'Institut d'apprentissage de connaître un grand succès.

Nous tenons également à remercier chaleureusement Notch Therapeutics d'appuyer fièrement cette initiative.



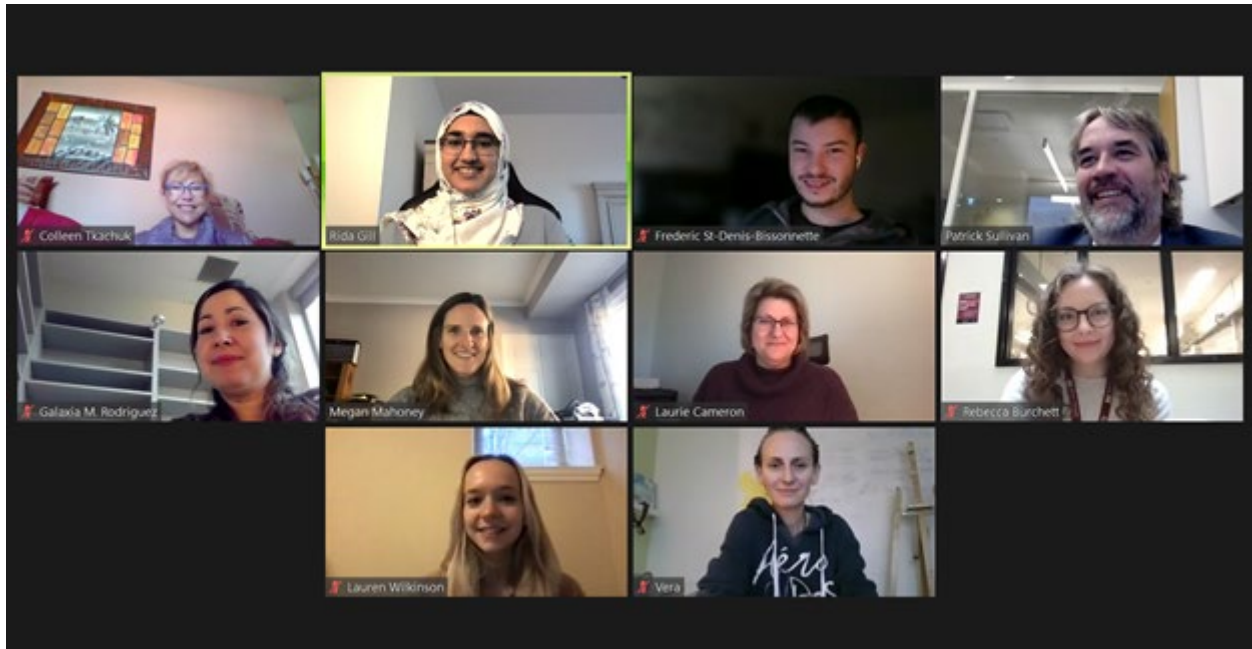
## Institut d'apprentissage de 2021

L'initiative de cette année a réuni trois membres de la communauté des patients et aidants touchés par le cancer à titre de patients experts, quatre membres de la communauté des stagiaires de BioCanRx à titre de chercheurs universitaires, deux membres du Groupe de travail de l'Institut d'apprentissage à titre de mentors et un membre du personnel de BioCanRx à titre de facilitateur (figure 1). Les stagiaires sont les personnes responsables de l'application de biothérapies prometteuses contre le cancer, notamment les étudiants de premier cycle et des cycles supérieurs, les boursiers de recherches postdoctorales et le personnel de recherche et clinique.



Figure 1 – Participants à l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC de 2021

Ensemble, ils ont participé à une série de « séances d'échange de connaissances » interactives et collaboratives qui ont servi à guider le processus de synthèse, de diffusion et d'échange des connaissances. Les participants ont discuté des séances plénières de la journée chaque soir. Ces séances énergiques comprenaient des discussions en petits groupes suivies d'une brève présentation au groupe mettant en évidence les principaux points à retenir, le contenu scientifique, les réflexions personnelles et l'accessibilité globale des conférences. Ils ont également assisté à des webinaires pour se préparer au sommet (figure 2).



*Figure 2 - Webinaire de préparation des participants à la table ronde patients-chercheurs au cours de laquelle les patients et leurs amis doivent discuter du projet d'un chercheur et présenter leurs points de vue uniques et au cours de laquelle les chercheurs doivent fournir aux patients de l'information sur les nouvelles immunothérapies.*



Tableau 2 - Liste complète des participants à l'Institut d'apprentissage de 2021

<b>Patients et aidants experts qui ont participé à titre de « patients experts » :</b>	
<p><b>Catherine Wilhelmy</b> Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)</p> <p><b>Colleen Tkachuk</b> Cancer de l'ovaire Canada</p> <p><b>Vera Samarkina</b></p>	
<b>Stagiaires de BioCanRx qui ont participé à titre de « chercheurs universitaires » :</b>	
<p><b>Galaxia Rodriguez</b> Boursière postdoctorale, Laboratoire de la Dre Barbara Vanderhyden, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa</p> <p><b>Frédéric St-Denis Bissonnette</b> Étudiant à la maîtrise, Laboratoire des docteurs Jessie R. Lavoie et Lisheng Wang, Université d'Ottawa</p>	<p><b>Lauren Wilkinson</b> Étudiante de premier cycle, Université Western Ontario</p> <p><b>Rebecca Burchett</b> Candidate au doctorat, Laboratoire du Dr Jonathan Bramson, Université McMaster</p>
<b>Membres du Groupe de travail de l'AIC qui ont participé à titre de « mentors » :</b>	
<p><b>Etienne Melese</b> Candidat au doctorat, Université de la Colombie-Britannique</p> <p><b>Patrick Sullivan (coprésident)</b> Président, Team Finn ; fondateur et président d'Ac2orn</p>	
<b>Membre du personnel de BioCanRx qui a participé à titre de « facilitateur » :</b>	
<p><b>Rida Gill</b> Stagiaire, Données et mobilisation des connaissances</p>	

## Renseignements détaillés sur le rapport de diffusion

Les principaux messages à retenir de l'Institut d'apprentissage et des groupes de réflexion de certaines séances plénières du Sommet de 2021 sont présentés ci-dessous.

Cette conférence a eu lieu les 21 et 22 novembre 2021, en virtuel. Un aperçu général de l'ordre du jour du programme est fourni ci-dessous.

<b>Dimanche 21 novembre (Jour 1)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Séance plénière 1 - Avancées en immunothérapie cellulaire</li><li>• Session plénière 2 - Approches pour transformer les tumeurs froides en tumeurs chaudes</li></ul>
<b>Lundi 22 novembre (Jour 2)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Séance plénière 3 - Avancées en immunothérapie pédiatrique</li><li>• Débat de style Oxford – Lesquelles sont les plus efficaces pour la thérapie CAR : les cellules NK ou les cellules T?</li></ul>

Pour en savoir plus sur le Sommet et pour consulter le programme complet, veuillez vous rendre à la page <http://www.cancersummit.ca/>.

**SAMEDI 20 NOVEMBRE 2021**

**Forum public - Comprendre les essais cliniques sur l'immunothérapie du cancer au Canada : sont-ils plus que jamais nécessaires?**

**Résumé en langage simple du forum public**

Un médecin effectuant des essais cliniques, un patient partenaire qui a participé à un essai clinique et un scientifique se sont penchés sur les derniers progrès réalisés en matière de recherche et de traitement en immunothérapie du cancer. Ils ont discuté de l'importance des essais cliniques pour que des thérapies efficaces puissent être offertes aux patients, de la façon dont les patients atteints de cancer accèdent aux essais cliniques, des changements apportés aux essais cliniques pendant la COVID-19 et des impacts sur les soins futurs, ainsi que des conversations que les patients peuvent avoir avec leur médecin.

**Notes de Colleen Tkachuk et Galaxia Rodriguez**

**Titre de la conférence - Point de vue des défenseurs des intérêts des patients sur les essais cliniques, par David McMullen**

- David McMullen est un partenaire défenseur des intérêts des patients et un participant aux essais cliniques. Il a été ingénieur professionnel pendant 37 ans, occupant plusieurs postes de direction pour Ontario Power Generation. Il a reçu un diagnostic de myélome multiple en 2012, un cancer hématologique incurable. David a reçu deux greffes de cellules souches et de nombreux autres traitements. Il a entre autres participé à un essai clinique de phase 1 et, cet été, il a été traité à l'aide d'une approche immunothérapeutique appelée « anticorps bispécifique », qui a produit des résultats encourageants jusqu'à présent. Il contribue activement à de nombreux organismes représentant les patients et en particulier à Myélome Canada, un organisme national axé sur les patients et un organisme de bienfaisance. Il a fondé le Conseil consultatif des patients de Myélome Canada. Il est représentant des patients pour l'ACMTS, un organisme national qui fait des recommandations aux provinces sur le financement des traitements basés en partie sur les résultats des essais cliniques.

**Principaux points à retenir :**

- Même s'il est atteint de cette maladie incurable, David est extrêmement reconnaissant d'être encore en vie grâce à des traitements qui sauvent la vie des gens et aux bons soins de sa conjointe.

- Les essais cliniques ont lieu une fois le traitement testé dans une boîte de Pétri ainsi que sur certains animaux. Si le traitement est jugé sûr, un essai clinique avec un petit nombre de patients est effectué. Si l'on juge à nouveau qu'il est sécuritaire, il passe au stade 2 où il est testé chez les patients pour vérifier son efficacité et son innocuité, puis un troisième essai clinique est effectué avec un plus large éventail de patients.
- Participer à un essai clinique est non seulement bénéfique pour le patient, mais cela contribue également à l'avenir des traitements pour les autres patients et sauve de nombreuses vies.
- Son conseil aux patients :
  - Ne soyez pas timide, parlez à votre médecin des essais cliniques. Si votre médecin sait que vous êtes intéressé par les essais cliniques et que vous êtes ouvert au concept, il sera plus susceptible de prendre le temps d'en discuter avec vous.
  - Renseignez-vous pour être en mesure d'obtenir un meilleur traitement. Les patients devraient apprendre à mieux défendre leurs intérêts, et la première étape consiste à se renseigner.
  - Faites vos propres recherches pour acquérir plus de connaissances afin d'être en mesure de défendre poliment et respectueusement vos intérêts.
  - D'après son expérience, David a remarqué que les personnes plus instruites ont habituellement un meilleur accès aux essais cliniques, et il a reconnu qu'il existe des inégalités en matière de santé et que certains patients n'ont pas les déterminants sociaux de la santé requis, ce qui peut entraîner un accès moindre aux essais cliniques.
- En participant à des essais cliniques, les patients ont accès à des traitements qui ne sont pas accessibles au public.
  - Il faut du temps pour devenir un participant actif.
- Quelques inconvénients :
  - Vous devez vous libérer si vous travaillez.
  - Vous devez avoir accès aux grandes villes pour obtenir les soins.
  - Vous devez assumer certains frais directs.
- Les avantages l'emportent sur les inconvénients et David a observé que l'immunothérapie obtient plus de succès et comporte moins d'effets secondaires.

#### **Réflexions finales:**

- Nous sommes également reconnaissants envers les bénévoles qui participent aux essais cliniques.
- Aucune personne qui participe à un essai clinique ne sait quel sera le résultat.
- Pour déterminer si vous êtes admissible à un essai clinique, la sécurité des patients est d'abord prise en compte.

- Les médecins doivent pouvoir donner des informations sur les essais cliniques, mais il est de la responsabilité du patient de s'informer sur les essais cliniques en demandant à son médecin.
- Le gouvernement doit accroître la visibilité des essais cliniques, afin que l'accès à ces essais soit mieux anticipé.
- Faites un don à la recherche sur le cancer (2 Canadiens sur 5 devraient développer un cancer au cours de leur vie).
- Il faut que les politiciens soient informés sur le financement requis.

**Titre de la conférence – CRAFT : l'accès à distance aux essais cliniques et sciences de la santé du Nord et de l'étranger, par la Dre Lacey Pitre, Centre de cancérologie du Nord-Est; École de médecine du Nord de l'Ontario**

- La Dre Lacey Pitre est une oncologue médicale de Sudbury, en Ontario [Centre de cancérologie du Nord-Est (NECC)]. La Dre Pitre est une experte en cancer du poumon qui défend ardemment l'accès équitable aux essais cliniques sur le cancer et qui dirige des essais cliniques sur les cancers du sein, du poumon, de la tête et du cou. Elle est également professeure adjointe à l'École de médecine du Nord de l'Ontario et dirige la thérapie systémique d'Action cancer Ontario pour la région du nord-est de l'Ontario.

**Principaux points à retenir :**

- La Dre Pitre est responsable des essais cliniques du NECC et veille à ce que tous les patients atteints de cancer dans le Nord-Est de l'Ontario reçoivent les meilleurs soins possibles.
  - Essais de phase 4: recherche clinique menée après l'approbation d'un médicament.
  - Sudbury est le principal centre de traitement du cancer, mais dans cette région, il existe 12 cliniques satellites qui couvrent la région (réseau en étoile).
    - Les patients peuvent obtenir leur traitement aussi près que possible de chez eux.
    - Un patient sur 3 fait l'objet d'un suivi virtuel (soins virtuels établis avant même la pandémie de COVID19).
  - Grands enjeux :
    - Essais cliniques en cours - actuellement, environ 20 essais cliniques sont ouverts.
    - Retards dans l'accès au médicament en raison de la distance et de formalités administratives.
    - Le nombre d'essais cliniques de recherche avec les communautés autochtones demeure insuffisant.

- **Quel est l'avantage pour les patients de participer à des essais cliniques?**
  - Vous recevrez le meilleur traitement standard offert pour le cancer même si vous n'êtes pas dans le nouveau groupe de traitement.
  - Vous serez suivi de près pendant et après l'essai clinique.
  - Vous pouvez être l'une des premières personnes à bénéficier du traitement.
  - Vous avez la chance d'aider les autres et d'améliorer le traitement du cancer.
- Afin d'accroître l'accessibilité et les avantages des essais cliniques pour les patients vivant dans les régions rurales, le Réseau canadien des essais cliniques sur le cancer (3CTN; établi en 2014), les patients, les administrateurs et les médecins, y compris la Dre Pitre, ont créé le projet CRAFT.
  - 3CTN : le **projet CRAFT** (Cadre canadien d'accès à distance aux essais cliniques) offre de nouvelles possibilités aux patients atteints de cancer résidant dans des collectivités rurales et éloignées.
    - Initiative pancanadienne visant à promouvoir l'équité dans le système de lutte contre le cancer et à améliorer les possibilités de participation aux essais cliniques pour tous les patients canadiens admissibles.
    - Comprend l'industrie, les représentants des patients, les chercheurs, les oncologues, les coordonnateurs d'essais et les administrateurs.
    - Objectif: éliminer bon nombre des obstacles réglementaires, éthiques, juridiques et pratiques qui peuvent entraver la conduite d'essais cliniques dans les collectivités rurales et éloignées.
    - 3 cliniques satellites à travers le Canada : St. John's (T.-N.-L.), Sudbury (Ont.), Prince George (C.-B.).
      - Basé à l'hôpital de Timmins et de district : essai clinique pilote CRAFT en cours pour le cancer du poumon : Skyscraper-03 (immunothérapie) pour le CPNPC de stade 3 non résécable.

#### Réflexions finales:

- Qu'arrive-t-il aux patients des groupes placebo? Ce groupe de patients reçoit toujours la meilleure norme de soins actuelle. Que le patient soit dans le groupe placebo ou non, il obtient toujours le plan de traitement recommandé. Il existe plusieurs groupes ou « bras » dans un essai clinique, et un patient peut appartenir au groupe de traitement ou au groupe placebo. Les essais cliniques ont lieu parce que les experts croient que les nouveaux traitements pourraient être plus efficaces que le traitement standard, mais nous ne le savons pas pour le moment. Parfois, lors d'un essai clinique, le patient saura à quel bras il appartient, mais parfois, ni le patient ni le médecin n'obtiennent cette information, et cela dépend du type d'essai clinique auquel le patient participe (ce dernier est appelé essai clinique « à l'aveugle »).

- Les essais cliniques « à l’aveugle » sont effectués pour éviter que les experts ne soient biaisés dans leur interprétation lors du suivi de la maladie, pendant toute la durée de l’essai.
  - Si la progression de la tumeur est observée ou si le patient est très malade ou a des effets secondaires indésirables, l’étude cesse d’être à l’aveugle pour aider les experts à déterminer les causes possibles et comment améliorer les études futures.
- Quel que soit le bras auquel appartient un patient, le patient contribue à la connaissance et reçoit à la fois de très bons soins.
- Le placebo est lié au traitement standard et est un médicament inoffensif qui n’a pas d’effets thérapeutiques et est utilisé comme contrôle pour déterminer les effets du nouveau traitement.
- Les essais cliniques sont très coûteux. Les essais cliniques universitaires sont très importants, ils sont créés par des universités et gérés par le GCEC et nécessitent un financement important. Ces essais créent plus de connaissances pour la recherche future, indépendamment de l’industrie.
- Sur la base de la faisabilité de l’accès aux essais cliniques dans les régions éloignées (projet CRAFT), d’autres cliniques satellites pourraient voir le jour, mais le plus important est d’abord d’assurer la sécurité des patients.

**Titre de la conférence – Développement de thérapies contre le cancer : une longue route sinueuse, par le Dr John Bell, BioCanRx; Hôpital d’Ottawa; Université d’Ottawa**

- Le Dr John Bell est scientifique principal, Programme de thérapeutique anticancéreuse (Institut de recherche de l’Hôpital d’Ottawa, Ottawa, Ontario) et professeur de médecine et de biochimie, de microbiologie et d’immunologie à l’Université d’Ottawa. Le Dr Bell est un chef de file en recherche et développement sur les virus oncolytiques et le directeur scientifique de BioCanRx, le Réseau d’immunothérapie du Canada. Le Dr Bell a remporté le premier prix d’engagement du public et des patients de la Société européenne de thérapie génique et cellulaire (ESGCT) en 2019, ce qui témoigne de son fort dévouement à la participation des patients et à leur engagement dans la recherche.

**Principaux points à retenir :**

- Traitement standard de chimiothérapie pour le cancer : non spécifique avec une fenêtre thérapeutique très étroite.
  - Supprime également le système immunitaire et « attaque » le tissu normal.
- **Immunothérapie** : traitement plus ciblé qui n’attaque que les cellules cancéreuses laissant les tissus normaux indemnes.
- Nous avons appris au cours des 40 dernières années que le cancer survient dans les tissus sains normaux. Les cellules cancéreuses étaient des cellules normales qui ont acquis des mutations au cours de la vie d’une personne. Si ces mutations surviennent dans des gènes

importants qui contrôlent la croissance de la cellule, la cellule devient finalement maligne et une tumeur dangereuse qui peut se propager dans tout le corps. Ces mutations permettent aux cellules cancéreuses d'acquiescer la capacité d'être furtives et de se cacher de notre système immunitaire.

- Le cancer de chaque patient est génétiquement unique : nous devons créer des régimes ou des traitements qui nous permettent de personnaliser une thérapie pour chaque patient.
  - Nous pouvons utiliser le système immunitaire de chaque personne pour adapter une réponse immunitaire spécifique à sa thérapie.
- L'ère du médicament vivant
  - Le Dr David Barlett a utilisé des virus pour traiter un patient cancéreux atteint d'une maladie avancée et a observé que dans les biopsies de tumeurs régressives, il restait beaucoup de cellules immunitaires, mais pas de virus. Les virus tuent les tumeurs, mais le système immunitaire empêche les cellules cancéreuses de revenir.
  - Les virus sont une partie essentielle de la fabrication de cellules CAR-T (récepteur d'antigène chimérique). Il s'agit d'une approche visant à modifier le système immunitaire d'une personne pour qu'il reconnaisse son cancer comme un étranger. Les cellules immunitaires sont retirées du patient et modifiées à l'aide d'un virus en laboratoire, de sorte qu'elles expriment maintenant une nouvelle protéine à leur surface afin qu'elles puissent se lier spécifiquement aux cellules cancéreuses, puis ces cellules sont réinjectées au patient. Ces cellules CAR-T reconnaîtront et détruiront les cellules cancéreuses.
    - Exemple : premier patient pédiatrique à être traité : Emily Whitehead a été traitée avec la technologie CAR pour une récurrence de leucémie lymphoblastique aiguë en 2012. Aujourd'hui, elle n'a pas de cancer (premier enfant inscrit).

### **Réflexions finales :**

- L'immunothérapie est maintenant couramment utilisée comme l'est la chimiothérapie pour presque tous les types de cancer à l'heure actuelle.
  - Les effets secondaires sont plus contrôlés (effets « ON/OFF ») (stéroïdes, traitement à long terme, par exemple Tocilizumab, conçu à l'origine pour la polyarthrite rhumatoïde), cesser le traitement.
  - L'effet est très rapide : il est important de toujours parler à l'oncologue et de faire un suivi avec lui pour éviter les dommages collatéraux.



## **DIMANCHE 21 NOVEMBRE 2021 (JOUR 1)**

### **Séance plénière 1 – Avancées en immunothérapie cellulaire**

#### **Résumé en langage simple de la séance plénière 1**

L'utilisation de cellules immunitaires manipulées à l'extérieur du corps avant d'être injectées comme médicaments vivants est l'une des nouvelles avenues les plus prometteuses pour traiter le cancer. Au cours de cette séance, on présentera des idées de pointe dans ce domaine qui nécessitent une connaissance approfondie des cellules immunitaires, une expertise en manipulation de cellules T en laboratoire afin d'améliorer leur performance contre les cellules cancéreuses (processus collectivement connus sous le nom d'ingénierie cellulaire) et la conduite d'essais cliniques innovants. Notre première conférencière, la Dre Stephanie Goff, se penchera sur la façon dont les cellules T présentes dans la tumeur peuvent être manipulées en laboratoire et utilisées pour traiter le cancer. La deuxième conférencière, la Dre Aude Chapuis, décrira son programme de recherche novateur, qui comprend des stratégies pour concevoir des cellules immunitaires afin qu'elles reconnaissent plus efficacement les cellules cancéreuses du sang après une greffe de moelle osseuse. Ses travaux intégrés du laboratoire au patient sont un modèle pour ceux qui souhaitent apporter rapidement des innovations en clinique. Pour compléter la séance, le Dr Étienne Gagnon démontrera comment la compréhension du processus d'activation des cellules immunitaires peut contribuer au développement de méthodes d'ingénierie cellulaire capables d'améliorer la fonction des cellules immunitaires lors du ciblage des cellules cancéreuses. Nos trois conférenciers discuteront de trois formes de thérapies utilisant des cellules immunitaires et présenteront donc une étude assez complète sur les thérapies cellulaires anticancéreuses actuelles.

**Notes de Vera Samarkina, Lauren Wilkinson et Rebecca Burchett**

#### **Titre de la conférence – Potentiel curatif des lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL) pour le cancer solide, par la Dre Stephanie L. Goff, National Cancer Institute (NIH)**

- **Thème de la conférence** – Rendre la thérapie par TIL plus efficace dans le traitement des tumeurs solides résistantes en enrichissant les cellules hautement spécifiques de la tumeur (« TIL sélectionnés ») pendant la fabrication.
- La thérapie TIL est une forme de thérapie cellulaire adoptive qui utilise des cellules immunitaires qui se trouvent dans la propre tumeur d'un patient après son ablation chirurgicale.
  - Les lymphocytes infiltrant les tumeurs, ou TIL, sont des cellules qui savent déjà comment trouver la tumeur et potentiellement la tuer, mais les cultiver à l'extérieur du corps pendant un certain temps les aide à se « recharger » et à devenir de meilleurs tueurs de cancer.

### Principaux points à retenir :

- La thérapie TIL a été très efficace dans le traitement du mélanome.
  - Elle a le potentiel de devenir une thérapie de première ligne pour le mélanome métastatique réfractaire au traitement.
- Mais la plupart des tumeurs solides épithéliales se sont avérées beaucoup plus résistantes.
  - On pense que cela est attribuable au fait que les mutations que le système immunitaire peut voir sur les cellules cancéreuses sont moins nombreuses que pour le mélanome, qui comporte de nombreuses mutations.
- Le groupe de la Dre Goff a identifié une étape du protocole de fabrication de TIL comme étant un obstacle majeur à la réussite du traitement à l'aide des TIL : l'identification de TIL spécifiques à la tumeur après un protocole d'expansion rapide.
  - Le *protocole d'expansion rapide* correspond à la période pendant laquelle les cellules du patient sont stimulées pour se développer et se diviser rapidement dans une boîte de Pétri après avoir été retirées du corps.
  - Après cette période de croissance, les scientifiques doivent vérifier si les cellules qu'ils ont cultivées sont spécifiques à la tumeur - cela se fait en stimulant les cellules avec l'antigène tumoral dans une boîte de Pétri et en recherchant des marqueurs de l'activation des cellules immunitaires.
  - Mais, dans le cas de nombreux cancers épithéliaux, nous ne savons pas quels antigènes tumoraux sont importants pour une forte réponse immunitaire antitumorale.
- Pour y remédier, la Dre Goff a expliqué une *approche de dépistage non biaisée*, ou un moyen d'identifier les antigènes cancéreux importants sans savoir exactement ce qu'ils recherchent.
- Cette approche consiste à prendre les cellules cancéreuses d'un patient, à extraire l'ADN (les instructions cellulaires) et à le comparer à l'ADN des cellules saines du même patient pour identifier les mutations.
- Les mutations qu'ils ont trouvées ont ensuite été montrées aux cellules immunitaires du patient pour voir quels morceaux du « code du cancer » pourraient induire une réponse.
- Les chercheurs ont constaté qu'en utilisant cette stratégie, ils étaient en mesure de générer plus de TIL spécifiques à la tumeur et que ces « TIL sélectionnés » étaient plus efficaces pour induire une régression tumorale à long terme chez les patients atteints de tumeurs épithéliales résistantes.

### Réflexions finales :

- Cette nouvelle stratégie permet d'identifier des cellules immunitaires spécifiques au cancer à partir de la propre tumeur d'un patient qui, autrement, ne pourraient pas être trouvées.

- Cela pourrait également conduire à la découverte de nouveaux marqueurs tumoraux qui peuvent être ciblés à l'aide d'approches de cellules T génétiquement modifiées (p. ex., les thérapies à base de cellules TCR-T et CAR-T).
- Questions en suspens – Cette stratégie est-elle cliniquement réalisable? Sera-t-il trop coûteux d'analyser la tumeur de chaque patient et de personnaliser le processus de fabrication? Quelle technologie faut-il développer pour rendre cette méthode accessible aux patients et aux fournisseurs de soins de santé?

**Titre de la conférence – Apprendre de l'expérience passée : favoriser la thérapie génique des récepteurs des lymphocytes T, par la Dre Aude Chapuis, Centre de recherche du cancer Fred Hutchinson**

- **Thème de la conférence** – Amélioration des thérapies à base de cellules T modifiées par récepteurs (TCR) de cellules T. Le récepteur de cellules T, ou TCR, est une protéine de surface naturelle sur un sous-ensemble de cellules immunitaires, appelées cellules T, qui leur permet de reconnaître et de distinguer les cellules malsaines des cellules saines.
- Le corps ne produit pas beaucoup de cellules T avec TCR capables de reconnaître les cellules cancéreuses, mais un patient a besoin de beaucoup de cellules spécifiques au cancer pour se débarrasser d'une tumeur.
- Pour augmenter le nombre de cellules T avec TCR spécifique à la tumeur, un nouveau TCR ciblant un antigène cancéreux peut être génétiquement modifié dans les cellules T du sang d'un patient.
- Ceci est similaire au processus de fabrication des cellules CAR-T, mais peut être plus sûr et permettre de cibler un plus large éventail d'antigènes tumoraux parce que le TCR est un récepteur naturel (tandis que les CAR sont un récepteur synthétique ou non naturel).

**Principaux points à retenir :**

La Dre Chapuis a divisé sa conférence en trois volets :

**Premier volet :** choisir judicieusement une cible.

- L'antigène tumoral 1 de Wilm (WT1) est un marqueur présent dans les leucémies de haut grade.
- WT1 peut être ciblé avec un TCR modifié dans les cellules T de donneurs sains.
  - Ce type de produit à base de cellules T est connu sous le nom *d'allogénique* (parce que les cellules ne sont pas celles du patient).
  - Ce traitement a fonctionné pour prévenir la rechute chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) ayant reçu une greffe de cellules souches (utilisation *prophylactique*) qui n'a pas fonctionné chez les patients qui avaient déjà rechuté (utilisation *thérapeutique*).

- Le groupe de la Dre Chapuis a découvert que les cellules tumorales déjouaient les cellules T en modifiant la façon dont WT1 était traité et présenté, ce qui entraînait une persistance limitée des cellules T.
  - Les cellules T ne voient qu'un petit morceau d'un marqueur tumoral, appelé *épitope*.
  - Les épitopes sont fabriqués lorsque les protéines passent par un broyeur cellulaire, connu sous le nom de *protéasome*, pour générer de petits fragments que le système immunitaire peut reconnaître.
  - Les cellules leucémiques qui ne répondaient pas à la thérapie par cellules T se débarrassaient de ce broyeur cellulaire pour empêcher la fabrication de l'épitope WT1 ciblé.
  - Le groupe a découvert qu'un épitope WT1 différent (un fragment différent de la protéine) pourrait être fabriqué sans ce broyeur cellulaire - c'est donc une meilleure cible pour la thérapie par cellules T.
    - C'est de là que vient le titre du volet - choisir judicieusement une cible. Cela signifie qu'il faut choisir une cible dont la tumeur ne peut pas facilement se débarrasser.

**Deuxième volet :** cibler le polyomavirus à cellules de Merkel (MCPyV)

- Le carcinome à cellules de Merkel (MCC) est un cancer de la peau très agressif avec un taux de mortalité élevé.
- L'infection à polyomavirus à cellules de Merkel est à l'origine de 80 % des cas.
  - Cela fonctionne bien avec l'immunothérapie, car le virus met ses propres marqueurs (*antigènes viraux*) sur les cellules cancéreuses infectées, qui peuvent être ciblées par les cellules T.
  - Un antigène viral en particulier, connu sous le nom de T-ag, est nécessaire pour que la tumeur MCC survive et prolifère.
    - Par conséquent, les cellules tumorales ne peuvent pas s'en débarrasser pour éviter d'être tuées par les cellules T et sont donc exprimées de manière persistante, ce qui en fait une cible parfaite.
- Le groupe de la Dre Chapuis a trouvé un TCR spécifique pour T-ag exprimé sur les cellules MCC.
- Cependant, la tumeur était toujours capable de déjouer les cellules T exprimant ce TCR.
  - Au lieu de se débarrasser de T-ag, la tumeur s'est débarrassée de la machinerie de présentation de l'antigène.
  - Les cellules T ne peuvent pas seulement voir l'antigène, qui doit être « présenté » sur des protéines appelées HLA (*antigène leucocytaire humain*).
    - Il faut voir l'antigène comme une œuvre d'art et les HLA comme le piédestal sur lequel l'œuvre d'art est placée pour être vue.

- Les cellules T ne peuvent pas voir l'œuvre d'art si elle n'est pas sur le piédestal (c'est-à-dire qu'elles ne peuvent pas voir l'antigène s'il n'est pas sur la HLA).
  - Ainsi, les cellules tumorales se sont débarrassées de la HLA pour empêcher les cellules T de les reconnaître.
- Les scientifiques ont découvert qu'ils pouvaient surmonter cela en ajoutant une autre molécule, appelée *interféron gamma* (IFN $\gamma$ ), aux côtés des cellules T.
  - IFN $\gamma$  est une cytokine, ou molécule de signalisation immunitaire, qui dit aux cellules d'exprimer la HLA.
  - Par conséquent, les cellules tumorales ont été forcées de placer l'antigène tumoral sur le « piédestal moléculaire » pour que les cellules T puissent le voir à nouveau.
  - Une fois que les cellules T voient cela, elles peuvent commencer à tuer les cellules tumorales.

**Troisième volet :** le défi du microenvironnement tumoral.

- La difficulté avec les thérapies cellulaires TCR-T est que les cellules T sont capables d'entrer dans la tumeur mais, une fois qu'elles y arrivent, elles ne sont pas assez fortes pour tuer les cellules tumorales.
  - C'est parce que les cellules tumorales ont des moyens d'éteindre les cellules T avant qu'elles ne puissent causer suffisamment de dommages.
- Il existe deux principaux types de cellules T, appelées cellules T CD8 (cellules T tueuses) et cellules T CD4 (cellules T auxiliaires).
  - Habituellement, les thérapies adoptives à base de cellules T se concentrent sur le transfert des cellules T tueuses CD8, car ce sont elles qui peuvent tuer les cellules cancéreuses.
  - Mais les cellules T auxiliaires CD4 qui aident les cellules T CD8 survivent, se développent et deviennent des tueuses efficaces.
- La Dre Chapuis a expliqué qu'en faisant travailler les cellules TCR-T CD4 aux côtés des cellules TCR-T CD8, la destruction des cellules tumorales et la persistance des cellules T CD8 modifiées chez les patients peuvent être améliorées.
- Par conséquent, les cellules T tueuses et auxiliaires sont bénéfiques dans les thérapies cellulaires TCR-T.

**Réflexions finales :**

- Les trois volets présentés par la Dre Chapuis ont montré comment les tumeurs sont capables de se modifier pour éviter d'être tuées par les cellules TCR-T et comment ces changements peuvent être surmontés en modifiant le traitement.
- En apprenant comment les tumeurs peuvent éviter d'être tuées par le système immunitaire, nous pourrions développer de meilleures immunothérapies.

**Titre de la conférence – Récepteurs d'antigènes chimériques : plus que la somme de leurs parties, par le Dr Etienne Gagnon, Institut de recherche en immunologie et en cancer; Université de Montréal**

- **Thème de la conférence** – Modification des récepteurs d'antigènes chimériques (CAR)
- Les CAR sont des *récepteurs* (molécules qui permettent aux cellules de recevoir un signal) qui ont été conçus en laboratoire à partir de différents morceaux de protéines naturelles trouvées dans le corps.
  - Une protéine « Frankenstein »

**Principaux points à retenir :**

- Les CAR sont modulaires - chaque pièce a une fonction différente.
  - La partie de la CAR qui se trouve à l'extérieur de la cellule est le domaine de liaison à l'antigène - c'est ce qui lie les marqueurs sur les cellules cancéreuses et provient généralement d'un anticorps.
  - Les domaines de signalisation se trouvent à l'intérieur de la cellule - ils indiquent à la cellule immunitaire de s'allumer lorsque le domaine de liaison à l'antigène se lie à une cellule tumorale.
    - Un domaine de signalisation CD3ζ est prélevé à partir du récepteur naturel des cellules T (TCR) pour allumer la cellule T (signal 1).
    - Les domaines de signalisation de costimulation fournissent un deuxième signal pour confirmer que la cellule T doit s'allumer (signal 2).
- Les cellules T reçoivent naturellement le signal 1 et le signal 2 à travers plusieurs récepteurs différents, mais les CAR délivrent les deux signaux en même temps.
  - Parfois, le signal combiné est trop fort et provoque la surstimulation des cellules T et la perte de leur fonction (*épuisement des cellules T*).
  - Étant donné que les CAR ne sont pas des protéines naturelles, elles ne sont pas régulées par des processus naturels dans la cellule - cela peut également conduire à des signaux « d'allumage » incontrôlés et à l'épuisement des cellules T.
- Le Dr Gagnon a décrit une approche alternative à la conception des CAR.
  - Au lieu de coller de nombreuses protéines différentes ensemble pour former un seul récepteur, il peut être décomposé en différentes parties qui peuvent être naturellement régulées par la cellule T.
- Complexe modulaire de récepteurs d'antigènes (MARC) - un nouveau récepteur d'antigène tumoral synthétique qui sépare le domaine du récepteur (liaison à l'antigène) du domaine de signalisation.
  - Le domaine récepteur est produit comme une protéine et le domaine de signalisation est produit comme une protéine distincte.

- Les deux domaines interagissent l'un avec l'autre au niveau de la membrane cellulaire pour créer un complexe de récepteurs fonctionnels (similaire au récepteur naturel des cellules T).
- Les récepteurs MARC sont personnalisables.
  - Des signaux supplémentaires peuvent être ajoutés pour modifier le message (ou la force du message) que la cellule T reçoit.
- Les cellules T exprimant un MARC s'activent lorsqu'elles rencontrent des cellules tumorales cibles.
  - Mais le MARC ne dit pas à la cellule T de s'allumer lorsqu'il n'y a pas d'antigène tumoral.
    - Les CAR sont si actifs qu'ils peuvent s'allumer même lorsqu'il n'y a pas d'antigène tumoral - cela conduit à l'épuisement des cellules T.
    - Par conséquent, la signalisation MARC est plus étroitement régulée.
- Le groupe du Dr Gagnon a constaté que les cellules T interprètent le signal « d'allumage » du MARC d'une manière similaire à un signal « d'allumage » à travers le TCR.
  - Les MARC induisent plus d'activation naturelle des cellules T que les CAR.
- Les cellules T exprimant un MARC peuvent répondre à une stimulation tumorale répétée sans s'épuiser.
  - Cela suggère qu'elles peuvent rester fonctionnelles pendant une plus longue période, ce qui leur donne une meilleure occasion de tuer les cellules tumorales.

#### Réflexions finales :

- Nous avons beaucoup à apprendre de la façon dont les cellules immunitaires fonctionnent naturellement.
- En améliorant notre compréhension de la façon dont les cellules T reçoivent, interprètent et régulent les signaux par le biais de récepteurs naturels, nous pourrions mieux construire de meilleurs récepteurs synthétiques.
- Questions en suspens :
  - Selon vous, comment les cellules MARC-T s'intègrent-elles dans le paysage actuel de l'immunothérapie cellulaire?
    - Pensez-vous que les cellules MARC-T seraient plus efficaces pour certains cancers et les cellules CAR-T pour d'autres?
  - Croyez-vous que les cellules MARC-T peuvent produire moins d'effets secondaires que les cellules CAR-T?

## **Session plénière 2 - Approches pour transformer les tumeurs froides en tumeurs chaudes**

### **Résumé en langage simple de la séance plénière 2**

On sait maintenant que, pour un large éventail de tumeurs, l'infiltration d'une tumeur par les cellules immunitaires est associée à un bon pronostic, mais que ce n'est pas une garantie de réussite du traitement. Ce concept est lié aux termes « tumeurs chaudes » et « tumeurs froides », qui représentent des tumeurs infiltrées ou non, respectivement, par des cellules immunitaires. Des recherches récentes visent à déterminer comment l'infiltration d'une tumeur par des cellules immunitaires et leur emplacement sont importants pour la thérapie. La Dre Jeanette Boudreau se penchera sur la façon dont l'infiltration et la co-infiltration des tumeurs par différentes cellules immunitaires et leurs régions environnantes prédisent les résultats pour les patients atteints de cancer, en utilisant l'évaluation de la biologie spatiale tumorale et des cellules tueuses naturelles pour étudier le rôle et la fonction potentiels des cellules dans l'environnement tumoral. Le Dr Alexandre Reuben se penchera sur les cellules immunitaires présentes dans les cancers du poumon, l'accumulation des « bonnes » et des « mauvaises » cellules immunitaires et leur impact sur les résultats pour les patients. La seule présence d'un grand nombre de cellules immunitaires (« tumeur chaude ») est insuffisante pour assurer des réponses cliniques optimales; il est plutôt essentiel de recruter les cellules immunitaires les mieux calibrées pour détruire les tumeurs afin de maximiser leur efficacité thérapeutique. Le Dr Douglas Mahoney se penchera sur la façon dont l'immunité anticancéreuse peut être influencée par les « virus oncolytiques », par le biais d'infections de cellules cancéreuses et non cancéreuses dans le micro-environnement et le macro-environnement tumoral.

### **Notes de Catherine Wilhelmy et Frédéric St-Denis Bissonnette**

#### **Titre de la conférence – Identification des mécanismes de résistance par l'analyse du répertoire des cellules T, par le Dr Alexandre Reuben, Centre du cancer MD Anderson**

- Les cellules T ont des propriétés antitumorales et peuvent être « éduquées » pour améliorer leur superpouvoir.
- TIL : lymphocytes infiltrant la tumeur; y compris les cellules T, les cellules B, les cellules NK, les macrophages, etc. Toute cellule immunitaire prélevée dans une tumeur.
- Tumeur froide : faible infiltration de TIL; tumeur chaude : infiltration de TIL élevée.
- La réponse des cellules T varie en fonction de la génomique hétérogène (spécificité du récepteur de cellules T [TCR]).
- En résumé, la détermination des différents mécanismes de résistance dans la thérapie adoptive des cellules T pourrait améliorer la façon dont les cellules T utilisent leur superpouvoir pour combattre le cancer.



### Principaux points à retenir :

- La recherche du Dr Reuben se concentre sur la caractérisation du répertoire des cellules T dans le CPNPC.
- Le Dr Reuben a fourni principalement trois mécanismes pour expliquer la résistance des cellules T dans le CPNPC.
  - **Mécanisme 1**: sous-ensemble de cellules T : ratios des ensembles de néoantigènes chez les patients non traités.
    - Clonalité accrue (réactivité des cellules T) dans le poumon non touché.
    - La majorité ont une clonalité unique (environ 80 %).
    - Une corrélation a été trouvée entre la clonalité des cellules T et la fréquence des néoantigènes (une nouvelle protéine présente dans les cellules cancéreuses).
    - Les patients présentant une clonalité élevée de cellules T (et une fréquence néoantigène élevée) présentent une survie sans maladie plus courte (temps mesuré après le traitement pendant lequel aucun signe de cancer n'est trouvé), car il est plus difficile d'éradiquer la tumeur.
    - Environ 10 % de ces TIL (dans ce cas, les cellules T à l'intérieur de la tumeur) reconnaissent les antigènes tumoraux. Son groupe a constaté que les cellules T dans le poumon non touché (tissu non cancéreux) sont plus réactives que ces TIL.
    - Par conséquent, il est important de générer un produit de cellules T spécifiquement axé sur la tumeur. Ceux-ci sont plus cytotoxiques, ce qui est souhaité d'un point de vue clinique.
    - Tous les points précédents sont modifiés chez les patients TRAITÉS.
      - À savoir que les cellules T dans les tumeurs sont plus réactives que celles à l'extérieur de la tumeur.
      - Ainsi, la thérapie affecte finalement le ratio de cellules T.
  - **Mécanisme 2** : les antigènes viraux distraient les cellules T et les rendent moins efficaces.
    - Les cellules T sont leurrées par l'antigène viral; réactivité croisée. Ces cellules T ont été appelées « cellules T standard ».
    - Les patients dont les cellules T étaient de plus en plus sensibles à ces antigènes viraux présentaient le pire résultat clinique (survie globale et récurrence). Les résultats varient d'un patient à l'autre.
  - **Mécanisme 3** : expansion du produit ex-vivo (à l'extérieur du corps) insuffisante.
    - La méthode courante n'a pas permis d'étendre à grande échelle les produits cellulaires pour la thérapie cellulaire adoptive.

- La mise à profit du nouveau protocole d'expansion des cellules T nommé « expansion 3.0 des cellules T » permet d'améliorer l'expansion (production plus rapide, plus grand nombre de cellules produites, plus grande diversité) avec une diversité et une spécificité TCR accrues pour l'antigène ou le néoantigène spécifique de la tumeur.
- Utilise les trois signaux d'activation TCR (no 1 : act. TCR.; no 2 : act. co-stim.; no 3 : act. cytokines) qui permet une prolifération et une expansion élevées du produit souhaité.

#### Réflexions finales:

- Nous pourrions améliorer les résultats cliniques en trouvant un moyen de concentrer les cellules T loin de l'antigène viral.
- L'étape à venir consiste à évaluer les TIL dans les essais cliniques pour le CPNPC.

#### Titre de la conférence – Les infections à cellules non cancéreuses stimulent l'immunité anticancéreuse après un traitement par virus oncolytique, par le Dr Douglas Mahoney, Université de Calgary

- Le Dr Mahoney s'est penché sur l'utilisation de virus oncolytiques (VO) pour transformer les tumeurs solides froides en tumeurs chaudes. En d'autres termes, les VO peuvent-ils augmenter l'infiltration par des cellules immunitaires dans les tumeurs solides.
  - Les VO sont des virus qui préfèrent infecter les tumeurs et les tuer dans ce processus.
  - Cependant, certaines tumeurs présentent des taux d'infection très variables et le degré d'infection ne prédit pas le résultat clinique.
- Ses recherches portent sur les VO qui infectent les cellules non cancéreuses qui sont suffisamment proches des tumeurs, provoquant ainsi le recrutement de cellules immunitaires sur le site tumoral.

#### Principaux points à retenir :

- On a constaté que les infections à VO étaient présentes dans les ganglions lymphatiques, la rate et les cellules périvasculaires tumorales.
  - L'infection dans les cellules non cancéreuses contribue à l'immunité antitumorale.
- Le Dr Mahoney a utilisé un exemple de VO (virus de la stomatite vésiculeuse; VSV) qui cible les cellules périvasculaires. Les cellules périvasculaires ont été trouvées en évidence dans le système vasculaire tumoral.
  - L'effet VO-VSV à l'emplacement de la cellule cible permet la mise à contribution de cellules immunitaires (en sécrétant des chimiokines) qui sont maintenant très proches de la tumeur.
  - Ce virus cible également les péricytes humains mais pas les péricytes de souris. Par conséquent, les souris sont moins sensibles au traitement VSV.

- Analogie : utilisation d'un pistolet torche pour désigner l'emplacement de la tumeur à proximité.
- Le travail in vivo sur des souris a confirmé les résultats in vitro SAUF pour la réplication du VO dans les cellules périvasculaires.
- Ces VO peuvent améliorer le traitement médié par CAR via la mort cellulaire immunogène.
- D'une certaine manière, le VO peut « relancer » le système immunitaire pour réguler à la hausse l'immunité antitumorale, caractérisée par une augmentation de la sécrétion de cytokines qui recrute les cellules immunitaires à l'emplacement de la tumeur.

**Réflexion finale :**

- La prochaine étape consiste à concevoir davantage le traitement VO-VSV pour cibler les péricytes de souris afin de préserver la proximité tumorale proche, réchauffant la tumeur (augmentation du nombre de TIL).

**Titre de la conférence – La diversité des cellules tueuses naturelles prédit la constitution immunitaire et les résultats des patientes atteintes d'un cancer des ovaires, par la Dre Jeanette Boudreau, Université Dalhousie**

- Les cellules tueuses naturelles (NK) agissent comme un couteau suisse sur les cellules, mais toutes les cellules NK ne sont pas identiques. En fait, nous en savons beaucoup moins sur les différents sous-types de cellules NK par rapport aux cellules T. D'autres travaux doivent être faits dans ce domaine, et les travaux de la Dre Boudreau étudient l'expression des cellules NK CD16 et CD73.

**Principaux points à retenir :**

- Le carcinome séreux de haut grade (CSHG) représente 80 % des cancers de l'ovaire.
- La présence de cellules NK dans les tumeurs est un bon signe pronostique. Ces cellules ont une capacité innée contre le cancer, il n'est donc pas nécessaire de les éduquer à combattre le cancer.
- Une partie de la recherche de son laboratoire consiste à déterminer si CD16 (un marqueur de surface cellulaire) peut prédire le résultat de la thérapie cellulaire NK adoptive dans le CSHG.
  - CD16 est un marqueur déterminant de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps médiés par les NK. On a déterminé que l'expression élevée de CD16 indique un meilleur pronostic. La Dre Boudreau a expliqué que les cellules NK sont capables d'infiltrer les tumeurs solides en utilisant différents modèles d'infiltration.
  - Infiltration intrastromale non infiltrée et infiltration intraépithéliale; ces deux derniers représentent 95 % des réussites de l'infiltration.
- Les cellules CD16+ et CD16-NK ont des impacts opposés dans le pronostic du CSHG.

- Les cellules T et les macrophages ont co-infiltré les tumeurs aux côtés des cellules CD16+ NK.
- Les cellules CD16-NK ne co-infiltrant pas avec d'autres TIL.
- Les cellules CD16+ NK se sont également avérées être CD73-, modèle d'expression inversé.
  - Cette présence de marqueurs de surface cellulaire sur les cellules NK est préjudiciable à l'immunité antitumorale, car elle réduit l'activité des cellules NK.
  - Le rôle de CD73 est de limiter la réponse immunitaire excessive et a été associé à un mauvais pronostic.

**Réflexions finales :**

- Les phénotypes et les schémas d'infiltration des cellules NK peuvent prédire le résultat clinique pour les patients atteints de CSHG, mais le sous-ensemble doit être pris en compte.
  - La Dre Boudreau propose les cellules CD16+/CD73-NK comme biomarqueur pour améliorer le pronostic et CD16-/CD73+ comme biomarqueur pour réduire l'activité des cellules NK puisqu'elles aident à établir un microenvironnement immunosuppresseur.

## LUNDI 22 NOVEMBRE 2021 (JOUR 2)

### Séance plénière 3 – Avancées en immunothérapie pédiatrique

#### Résumé en langage simple de la séance plénière 3

Alors que plus de 80 % des cancers infantiles peuvent être gérés avec la chimiothérapie conventionnelle, la radiothérapie, la chirurgie ou une combinaison de ces traitements pour de nombreux enfants, ces traitements créent des effets secondaires débilissants tout au long de la vie et pour d'autres encore, ils ne fonctionnent tout simplement pas. En 2018, l'approbation par Santé Canada de la première thérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR) pour une forme de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) récidivante ou réfractaire a inauguré une nouvelle ère pour le traitement du cancer pédiatrique au Canada, à l'aide de l'immunothérapie. Au cours de cette séance plénière, nos conférenciers et modérateurs discuteront des réussites, des échecs et des défis uniques associés au développement de thérapies immunitaires pour les enfants atteints de cancer. Le Dr Joerg Kruger ouvrira la séance en faisant le point sur l'expérience canadienne avec la thérapie cellulaire CAR-T CD19 pour le cancer du sang pédiatrique et les progrès de la recherche cellulaire CAR-T CD19. Le Dr Michel Duval se penchera ensuite sur la recherche novatrice d'une autre forme d'immunothérapie cellulaire pour le cancer pédiatrique, en utilisant des cellules dendritiques plasmocytoïdes (pDC) pour conditionner les tumeurs à l'immunité anticancéreuse. Enfin, la Dre Laura Donovan présentera de nouvelles recherches sur les perspectives et les défis uniques associés au développement de l'immunothérapie cellulaire pour le cancer du cerveau pédiatrique.

**Titre de la conférence – Inducteurs thérapeutiques de la destruction des cellules NK (ThINKK) : nouvelles armes contre les cancers infantiles, par le Dr Michel Duval, Université de Montréal; CHU Sainte-Justine**

- **Thème de la conférence** – Induire la destruction tumorale médiée par les cellules NK après la greffe de cellules souches.
- Certaines personnes atteintes de leucémie doivent subir une greffe de cellules souches.
  - Les cellules souches sont des cellules présentes dans la moelle osseuse et la circulation sanguine qui se développent en divers types de cellules qui ont des emplois différents.
  - Une greffe de cellules souches est utilisée pour remplacer les cellules souches hématopoïétiques saines qui ont été détruites par de fortes doses de chimiothérapie.

**Principaux points à retenir :**

- À la suite d'une greffe de cellules souches, les cellules T transplantées et les cellules tueuses naturelles (NK) en particulier interviennent dans les effets antitumoraux.
  - Les cellules NK sont les assassins du système immunitaire inné.
  - Elles sont très efficaces pour trouver et tuer les cellules malsaines.
  - Elles sont un peu différentes des cellules T, qui font partie du système immunitaire adaptatif.
    - Les cellules T voient les cellules « malades » lorsqu'elles expriment des marqueurs très spécifiques.
      - Ces marqueurs sont différents chez différentes personnes et dans différentes maladies.
    - Les cellules NK voient les cellules « malades » en fonction de marqueurs plus généraux de la santé cellulaire.
      - D'une personne à l'autre, ces marqueurs sont pour la plupart les mêmes.
- Cependant, les cellules leucémiques échappent à l'effet précoce du greffon par rapport à la leucémie (GvL) en raison de leur résistance à la destruction des cellules NK.
  - Le GvL est un phénomène important dans lequel les cellules souches du donneur ont la capacité de produire une réponse immunitaire contre les cellules leucémiques du receveur.

- Pour diminuer le taux de rechute de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à la suite d'une greffe de cellules souches, les cellules NK doivent être capables de tuer les cellules leucémiques.
- Le Dr Duval a découvert que les *cellules dendritiques plasmacytoïdes* (pDC) aident à surmonter TOUTE la résistance à la destruction tumorale médiée par les cellules NK.
  - Les pDC sont un sous-ensemble spécial de cellules immunitaires innées qui circulent dans le sang et peuvent être trouvées dans des tissus comme la rate et les ganglions lymphatiques.
- Cependant, les pDC représentent une très faible proportion du sang (elles sont rares).
  - Au lieu de prélever ces cellules directement dans le sang, les scientifiques ont prélevé des cellules souches hématopoïétiques (les cellules souches qui créent toutes les cellules sanguines).
  - Les cellules souches ont reçu des facteurs de croissance spécifiques et des molécules de signalisation immunitaire dans une boîte de Pétri pour les forcer à devenir des pDC.
    - Cela a été un succès et a facilité l'obtention de suffisamment de pDC pour les expériences.
- Les analogues de pDC dérivés de cellules souches sont des producteurs de cytokines (interféron alpha), et non des présentateurs d'antigènes.
  - Cela signifie qu'ils fournissent principalement une « aide » aux cellules T en produisant des molécules de signalisation immunitaire qui régulent leur croissance et leur différenciation, au lieu de leur montrer des protéines tumorales et de les activer.
  - Ils n'exacerbent pas non plus la maladie du greffon contre l'hôte chez la souris.
    - La maladie du greffon contre l'hôte survient lorsque les cellules transférées d'un donneur de cellules souches commencent à attaquer les tissus sains du receveur.
    - En effet, les cellules du donneur voient le tissu du receveur comme un étranger et commencent à produire une réponse immunitaire.
    - Il s'agit d'un obstacle important à la greffe de cellules souches, car les receveurs doivent prendre des médicaments qui suppriment la réponse immunitaire afin d'éviter la maladie du greffon contre l'hôte - mais cela supprime également la réponse immunitaire antitumorale.
- Dans l'ensemble, le transfert adoptif d'analogues humains de pDC contrôle la LLA après une greffe hématopoïétique chez la souris.
- Prochaines étapes : mener un essai clinique.

### Réflexions finales :

- Le transfert adoptif de *cellules dendritiques plasmacytoïdes* humaines (pDC) a le potentiel de renforcer la destruction tumorale médiée par les cellules NK et de diminuer la rechute de la leucémie lymphoblastique aiguë après une greffe de cellules souches.

### Titre de la conférence – Administration locorégionale de cellules CAR-T comme traitement efficace contre le médulloblastome et l'épendymome récurrents, par la Dre Laura Donovan, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health

- Nouvelle approche pour traiter les tumeurs cérébrales pédiatriques (médulloblastomes de groupe 3 et épendymomes de la fosse postérieure A)
  - Les épendymomes de la fosse postérieure A sont des tumeurs malignes mortelles de l'arrière du cerveau qui surviennent généralement chez les jeunes enfants.
  - Les médulloblastomes du groupe 3 sont des tumeurs cérébrales très malignes qui sont couramment observées chez les patients pédiatriques.
- Les tumeurs cérébrales sont difficiles à traiter, car les thérapies doivent traverser la barrière hémato-encéphalique.
  - La barrière hémato-encéphalique est une barrière semi-perméable qui protège le cerveau.
- Thème de la conférence – Utilisation des cellules CAR-T pour contourner la variabilité inter-patients et intra-patients et contourner avec succès la barrière hémato-encéphalique pour cibler les médulloblastomes et les épendymomes.

### Principaux points à retenir :

- Il existe des protéines spécifiques qui sont exprimées de manière cohérente dans les médulloblastomes et les épendymomes.
  - Ces protéines peuvent être ciblées à l'aide de cellules CAR-T.
  - Dans les médulloblastomes pédiatriques du groupe 3, le récepteur EPH A2 (EPHA2) est exprimé de manière cohérente. EPHA2 est un récepteur associé à la médiation des événements de développement, en particulier dans le système nerveux central.
  - Dans les épendymomes, trois cibles sont exprimées de manière cohérente.
    - IL-13R $\alpha$ , HER2 et EPHA2
- La Dre Donovan a donc fabriqué des cellules CAR-T ciblant EPHA2 pour traiter les médulloblastomes pédiatriques du groupe 3 et des cellules TRI-CAR T qui ciblent trois antigènes différents pour traiter les épendymomes de la fosse postérieure A pédiatriques.
- L'administration de cellules CAR-T directement dans le liquide céphalo-rachidien, un liquide présent dans le cerveau et la moelle épinière, augmente l'exposition des cellules

CAR-T aux épendymomes de la fosse postérieure A pédiatriques et aux médulloblastomes du groupe 3.

- Mieux que l'administration intraveineuse, qui est le mode commun d'administration des cellules CAR-T.
- L'administration répétée de cellules CAR-T ciblant les protéines exprimées sur les épendymomes de la fosse postérieure A pédiatriques et les médulloblastomes du groupe 3 augmente l'efficacité de la thérapie cellulaire CAR-T.
- L'administration concomitante d'azacitidine, un agent chimiothérapeutique cytotoxique, et de cellules CAR-T, pour le traitement des épendymomes de la fosse postérieure A pédiatriques et des médulloblastomes du groupe 3, entraîne des effets synergiques.
  - Ce mécanisme est au centre des expériences futures dans le laboratoire de la Dre Donovan.

#### **Réflexions finales :**

- Les traitements actuels des épendymomes de la fosse postérieure A pédiatriques et des médulloblastomes du groupe 3, tels que la chimiothérapie et la radiothérapie, ont un impact sur le développement du cerveau pédiatrique.
- Cette technologie a le potentiel d'améliorer les taux de guérison et d'améliorer la qualité de vie des patients survivants en réduisant ces impacts sur le développement normal du cerveau de l'enfant.

#### **Titre de la conférence – Administration locorégionale de cellules CAR-T comme traitement efficace contre le médulloblastome et l'épendymome récurrents, par la Dre Laura Donovan, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health**

- La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est la tumeur maligne la plus fréquente chez les enfants.
  - C'est un type de cancer du sang et de la moelle osseuse.
  - En cas de rechute, elle devient très difficile à traiter.
- La thérapie par cellules CAR-T (récepteurs antigéniques chimériques) CD19 a obtenu une grande efficacité clinique dans le traitement des rechutes de LLA.
  - La thérapie cellulaire CAR-T CD19 est une immunothérapie qui comporte le transfert adoptif de cellules T génétiquement modifiées avec un récepteur d'antigène chimérique pour cibler les cellules cancéreuses exprimant CD19.
  - CD19 est un marqueur protéique couramment exprimé sur les cellules B. Il est également marqueur des tumeurs malignes à cellules B, car la majorité des tumeurs malignes à cellules B expriment des niveaux normaux à élevés de CD19.

#### **Principaux points à retenir :**

- La thérapie cellulaire CAR-T CD19 a été très efficace dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) pédiatrique en rechute, avec des taux de rémission de 81 %.



- En raison du succès de la thérapie cellulaire CAR-T, moins d'enfants reçoivent des greffes.
  - La thérapie cellulaire CAR-T est plutôt utilisée de manière plus précoce, ce qui diminue l'apparition de problèmes de santé chroniques causés par la radiothérapie et la chimiothérapie à forte dose chez les enfants.
- La thérapie CAR-T CD19 est également sûre et efficace pour une utilisation dans les populations difficiles à traiter, telles que les enfants atteints du syndrome de Down qui ont rechuté, dans le cas de LLA réfractaire, ou dans les deux cas.
- L'utilisation des cellules CAR-T CD19 chez les enfants présente des défis :
  - Tout d'abord, l'obtention de cellules CAR-T reste un défi pour certains patients.
    - La fabrication de cellules CAR-T échoue parfois et la chimiothérapie de transition – qui aide à prévenir la progression rapide de la maladie avant la perfusion de cellules CAR-T – ne fonctionne pas toujours.
  - Deuxièmement, une rechute négative et positive à la CD19 survient parfois après un traitement par cellules CAR-T.
    - Résultats en cas de rechute négative à la CD19 lorsque les cellules tumorales régulent à la baisse la cible CD19 pour échapper aux cellules CAR-T.
    - La rechute positive à la CD19 est associée à une incapacité des cellules CAR-T à persister dans le corps après la perfusion.
- Solutions aux défis ci-dessus
  - Pour surmonter les difficultés de fabrication des cellules CAR-T, des cellules CAR allogéniques prêtes à l'emploi pourraient être utilisées.
    - Les thérapies cellulaires allogéniques, ou universelles, reposent sur une source cellulaire unique, généralement une banque de cellules maîtresses, pour traiter les patients.
    - Lorsque cela a été testé chez des patients humains, une toxicité accrue a été observée.
    - Cependant, cette thérapie allogénique standard des cellules CAR-T est restée efficace, atteignant un taux de rémission complète de 82 % lors de la co-administration avec l'alemtuzumab.
      - L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal, un autre type d'immunothérapie qui aide le système immunitaire à attaquer les cellules cancéreuses.
    - Un environnement très immunosuppresseur doit être créé pour faciliter l'expansion allogénique des cellules CAR-T.
  - Pour surmonter le problème de la rechute négative à la CD19, qui survient dans 2/3 des cas de rechute, des cellules CAR-T bispécifiques peuvent être utilisées à la place des cellules CAR-T CD19 à cible unique.

- Les cellules CAR-T bispécifiques ciblent deux antigènes tumoraux à la fois.
- Pour surmonter la rechute positive à la CD19, qui survient parfois après un traitement par cellules CAR-T lorsque les cellules CAR-T ne persistent pas, plusieurs solutions ont été proposées.
  - A) Réinjection simple de cellules CAR-T.
  - B) Utilisation d'un autre type de thérapie (tant que la tumeur n'est pas réfractaire à d'autres traitements).
  - B) Utilisation de cellules CAR-T de faible affinité au lieu des cellules CAR-T CD19 actuelles.
    - Il a été constaté que les CAR de faible affinité présentaient une meilleure prolifération et une meilleure persistance des cellules CAR-T.

#### **Réflexions finales :**

- Les enfants ne sont pas de petits adultes et, par conséquent, il n'est pas garanti que ce qui fonctionne chez les adultes fonctionnera chez les enfants.
- Il reste encore du travail à faire pour apprendre comment les enfants réagissent différemment aux thérapies à base de cellules CAR-T afin que ces thérapies puissent être modifiées en tenant compte des patients pédiatriques.

## **Débat de style Oxford – Lesquelles sont les plus efficaces : les cellules NK ou les cellules T?**

### **Résumé en langage simple du débat de style Oxford**

La thérapie adoptive à base de cellules T, également connue sous le nom de cellules CAR-T, est devenue une norme de soins pour certains types de cancers du sang en raison de son activité clinique impressionnante. CAR signifie « récepteur d'antigène chimérique ». Ce récepteur, conçu par l'homme, permet à la cellule de cibler une protéine spécifique (appelée antigène ab) présente sur une cellule cancéreuse et ces cellules sont chimériques parce que ce récepteur est lié à une protéine à l'intérieur de la cellule qui active la fonction tueuse de la cellule. Cela fait de la cellule T un tueur très efficace contre toute cellule qui exprime l'antigène spécifique du cancer. Actuellement, ce traitement consiste à prélever des cellules T d'un patient, à les modifier avec le récepteur CAR, à accroître le nombre de cellules T, puis à les réinjecter au patient. Bien que la thérapie ait un succès sans précédent en clinique, elle peut être associée à une toxicité importante, y compris une complication potentiellement mortelle appelée syndrome de libération de cytokines. Les cellules tueuses naturelles (également appelées cellules NK) sont un type légèrement différent de cellule tueuse du système immunitaire qui peut également être modifiée avec un CAR. Cette thérapie n'a pas été aussi bien étudiée que celle des cellules CAR-T, mais certains scientifiques et cliniciens pensent qu'elle présente de réels avantages par rapport

à la norme actuelle, soit la thérapie à base de cellules CAR-T. Quelle cellule CAR est la meilleure pour l'immunothérapie adoptive et quelle en est la raison? C'est le sujet de cette séance.

***Motion – Qu'il soit résolu que quand il s'agit d'acheminer les récepteurs d'antigènes chimériques, les cellules T sont plus efficaces que les cellules NK.***

**Notes de Catherine Wilhelmy, Frédéric St-Denis Bissonnette, Colleen Tkachuk et Galaxia Rodriguez**

**Titre de la conférence – POUR (cellules CAR-T), par le Dr Jean-Sébastien Delisle, Hôpital Maisonneuve-Rosemont - CIUSSS-EMTL**

- Le Dr Delisle compare les cellules T à une Ferrari de 2021 et les cellules NK à une T-Ford de 1920.
- Nombreuses possibilités d'amélioration des cellules CAR-T.

**Principaux points à retenir :**

- Les cellules CAR-T ont fait leurs preuves dans des expériences pratiques de fabrication et d'administration au patient.
- Le Dr Delisle fait valoir que le véritable moteur du domaine de la thérapie médiée par les CAR sera les cellules T.
  - Il reconnaît le rôle des cellules NK ou d'autres cellules immunitaires dans la thérapie CAR.
- Le Dr Delisle mentionne l'effet de levier avantageux du TCR et la vaste sélection de sous-types de cellules T avec la possibilité de diverses différenciations en suggérant que de nombreuses variables peuvent être travaillées et améliorées.
- Les cellules T (cellules utilisées pour fabriquer le produit des cellules CAR-T) sont abondantes et peuvent être obtenues à partir de diverses sources. Elles sont également relativement faciles à développer par rapport aux cellules NK.
- Les cellules CAR-T sont associées à des toxicités graves et dangereuses, bien que gérables. Des travaux sont en cours pour combler ces lacunes.

**Réflexions finales :**

- Argumentation : mieux vaut commencer par la Cadillac des cellules immunitaires et il existe une grande latitude pour améliorer la thérapie cellulaire CAR-T.

**Conférences : CONTRE (cellules NK), par la Dre Michele Ardolino, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa; Université d'Ottawa**

- Les cellules NK sont des cellules tueuses naturelles du système immunitaire qui peuvent également être éduquées par l'ingénierie génétique.
- Progrès récents et thérapie CAR à médiation cellulaire immunitaire la plus prometteuse.

### Principaux points à retenir :

- La Dre Ardolino souligne que les scientifiques ont la responsabilité de rechercher l'innovation et les progrès futurs.
- La Dre Ardolino a reconnu l'incroyable bilan des cellules CAR-T.
- Trois problèmes principaux qui sont associés aux cellules CAR-T et non aux cellules CAR-NK.
  - Problème de sécurité, traitement non prêt à l'emploi et échappement antigénique.
- La Dre Ardolino reconnaît également que les cellules CAR-T dominant le domaine depuis l'instant et elle souligne que les cellules CAR-NK en sont encore à leurs balbutiements, bien que ce domaine ait explosé en popularité au cours des dernières années.
- En ce qui concerne les tumeurs solides, les cellules CAR-NK ont montré des résultats plus prometteurs par rapport aux cellules CAR-T.
- Si vous deviez en choisir un, pourquoi choisir les cellules CAR-NK?
  - Meilleur profil de sécurité.
    - Aucune indication de syndrome de libération de cytokines dans les modèles d'essais précliniques ou les essais cliniques.
      - Le syndrome de libération de cytokines est un effet secondaire grave trop souvent associé à la thérapie par cellules CAR-T.
    - Aucune indication de neurotoxicité (ICANS; syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires), même après injection intracrânienne.
    - Les cellules NK ont une durée de vie limitée (ce qui pourrait être souhaitable) et ont un risque beaucoup plus faible de causer la maladie du greffon contre l'hôte.
    - Bref. Sécurité accrue = plus de vies sauvées et plus d'argent économisé.
  - Option prête à l'emploi.
    - Produit allogénique (le même produit peut être administré à différents patients).
    - Diverses sources : cellules mononucléaires du sang périphérique, lignée cellulaire (principalement NK92), sang de cordon ombilical et CSPi (cellules souches pluripotentes induites).
  - Capacités de tuer polyvalentes.
    - Exprime naturellement des protéines tueuses qui ne nécessitent pas le « CAR ».
    - Cytotoxicité naturelle contre les cellules cancéreuses.
    - L'ensemble de toutes les différentes protéines tueuses l'emporte sur le TCR.
- La Dre Ardolino a reconnu les limites existantes des CAR-NK.

- Principalement l'introduction de CAR (divers moyens), les protocoles d'expansion (elles ne prolifèrent pas autant que les cellules T) et la persistance in vivo (dure de 1 à 2 semaines; courte fenêtre thérapeutique).

**Réflexions finales :**

- Nous en savons beaucoup plus sur les cellules T pour le moment, mais le domaine des NK est en train de rattraper son retard et on pense que nous serons en mesure de générer un produit CAR supérieur en utilisant des cellules NK.
- Des innovations passionnantes sont à venir dans le domaine des CAR-NK.

## Sites Web utiles

Alliance des intervenants contre le cancer de BioCanRx

<https://biocanrx.com/qui-nous-sommes/governance-french/aic?lang=fr>

Institut d'apprentissage BioCanRx-Alliance des intervenants contre le cancer

<https://biocanrx.com/qui-nous-sommes/governance-french/aic/institut-dapprentissage-biocanrx-aic?lang=fr>

Section des patients de BioCanRx

<https://biocanrx.com/les-patients/about-biotherapeutics?lang=fr>

Société canadienne du cancer

<https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/immunotherapy> et

<http://www.cancer.ca/en/research-horizons/e/c/9/immunotherapy-promising-new-field-treatment/> (en anglais)

Essais cliniques

<https://www.canadiancancertrials.ca/Default.aspx?lang=fr> et

<https://www.cancer.gov/aboutcancer/treatment/clinical-trials/advanced-search> (en anglais)

Société de leucémie et lymphome du Canada

<https://www.cancersdusang.ca/>

Forum des consommateurs du NCRI

<https://www.ncri.org.uk/> (en anglais)

Glossaire des patients de la Society for Immunotherapy of Cancer

<http://www.sitcancer.org/patient/glossary> (en anglais)

Ressource pour les patients de la Society for Immunotherapy of Cancer

<http://www.sitcancer.org/patient/resources> (en anglais)

American Cancer Society des États-Unis

<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/what-is-immunotherapy.html> (en anglais)

Cancer Research Institute des États-Unis

<https://www.cancerresearch.org/en-us/immunotherapy/what-is-immunotherapy> (en anglais)

Cancer Support Community des États-Unis

<https://www.cancersupportcommunity.org/immunotherapy-cancer-it-right-you> (en anglais)