

# Rapport de diffusion de la communauté de 2019

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 2019 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>3</b>
<b>Message de bienvenue</b> .....	<b>4</b>
<b>Message de BioCanRx</b> .....	<b>4</b>
<b>Message de l'Alliance des intervenants contre le cancer</b> .....	<b>5</b>
<b>Vue d'ensemble de l'Institut d'apprentissage</b> .....	<b>6</b>
<b>Création de l'Institut</b> .....	<b>7</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>8</b>
<b>Institut d'apprentissage de 2019</b> .....	<b>8</b>
<b>Renseignements détaillés sur le rapport de diffusion</b> .....	<b>11</b>
LUNDI 21 OCTOBRE 2019 (JOUR 2) .....	12
Séance plénière 1 - Immunothérapie 101 .....	12
Séance plénière 2 - Modification génétique en immunothérapie du cancer .....	14
Résumé de la séance plénière .....	14
MARDI 22 OCTOBRE 2019 (JOUR 3) .....	16
Séance plénière 4 - Essais cliniques de BioCanRx.....	16
Séance plénière 6 - Séance plénière pour les patients - Innovation, accès et abordabilité .....	19
MERCREDI 23 OCTOBRE 2019 (JOUR 3) .....	21
Séance plénière 7 - Immunothérapie du cancer du cerveau .....	21
<b>Sites Web utiles</b> .....	<b>23</b>

Décembre 2019

## Message de bienvenue

### Message de BioCanRx

Nous sommes très fiers de partager 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 2019. L'Institut d'apprentissage s'est tenu lors du Sommet sur l'immunothérapie du cancer de 2019 (le Sommet), du 20 au 23 octobre à Victoria, en Colombie-Britannique.

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 2020. Vous pouvez en savoir davantage sur le Sommet à la page [cancersummit.ca](http://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 en application des 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.



**Louise Binder**

Présidente du Groupe de travail de l'Alliance des intervenants contre le cancer  
Conseillère en politique de santé, Fondation sauve ta peau

# Institut d'apprentissage

## 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.
- Comblent l'écart de connaissances entre les patients et les chercheurs grâce à l'apprentissage bidirectionnel.

## Les quatre principales composantes 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 ARTAGE 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.

## Vous voulez participer?

Pour plus d'informations, veuillez visiter le site de BioCanRx à <https://biocanrx.com/?lang=fr> 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. Les changements apportés par le Groupe de travail cette année comprennent un nouveau cadre de séance d'échange des connaissances pour une discussion efficace et significative, ainsi qu'un module de formation supplémentaire avant le sommet expliquant certaines notions de base de la biologie du cancer.

Tableau 1 - Membres du Groupe de travail de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC de 2019

<b>Membres :</b>
<p><b>Roberta Casabon</b> Cancer de la prostate Canada</p> <p><b>Kevin Hay</b> Directeur, Laboratoire de thérapie cellulaire clinique, Cancer C.-B. Directeur médical, Laboratoire d'immunothérapie familiale Conconi, Cancer C.-B.</p> <p><b>Patrick Sullivan</b> Président, Team Finn; fondateur et président d'Ac2orn</p>
<b>Stagiaires de BioCanRx :</b>
<p><b>Joshua Del Papa</b> Étudiant en médecine, Université Queens</p> <p><b>Alyssa Vito</b> Candidate du Ph. D., Laboratoire Karen Mossman, Université McMaster</p>
<b>Personnel de BioCanRx :</b>
<p><b>Stéphanie Michaud</b> Présidente-directrice générale, BioCanRx</p> <p><b>Megan Mahoney</b> Gestionnaire, Programme de formation du personnel hautement qualifié, BioCanRx</p> <p><b>Sarah Ivanco</b> Stagiaire en mobilisation des connaissances, BioCanRx</p>

## Remerciements

BioCanRx et les membres du Groupe de travail de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC souhaitent remercier l'Institut d'apprentissage de CATIE-ACRV d'avoir servi de source d'inspiration et d'avoir établi des normes d'excellence.

BioCanRx tient à remercier tout particulièrement le Groupe de travail de l'Institut d'apprentissage et les mentors pour le temps, l'énergie, la concentration et le travail qu'ils ont consacré à faire de l'Institut d'apprentissage un grand succès.

Nous aimerions également remercier l'Institut de recherche sur le cancer des Instituts de recherche en santé du Canada d'appuyer fièrement cette initiative.



## Institut d'apprentissage de 2019

L'initiative de cette année a réuni huit membres de la communauté des patients et aidants touchés par le cancer à titre de patients experts, huit membres de la communauté des stagiaires de BioCanRx à titre de chercheurs universitaires, trois 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 2019

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 (figure 2).



*Figure 2 - Les séances matinales d'échange de connaissances en action. Les participants discutaient des séances plénières de la veille chaque matin au petit déjeuner. Ces séances très énergiques comprenaient des discussions en petits groupes suivies d'une brève présentation au groupe sur les principaux points à retenir, le contenu scientifique, les réflexions personnelles et l'accessibilité générale des exposés.*

Tableau 2 – Liste complète des participants à l'Institut d'apprentissage de 2019

<b>Patients et aidants experts qui ont participé à titre de « patients experts »</b>	
<b>Julie Chessell</b>	<b>Denis Raymond</b>
<b>Adrienne Co-Dyre</b>	<b>Marilyn Sapsford</b> Cancer de l'ovaire Canada
<b>Joan Mackay</b>	<b>Eva Villalba</b> Coalition priorité cancer au Québec
<b>Patricia Pitts</b>	<b>Taylor Wheatley</b>
<b>Stagiaires de BioCanRx qui ont participé à titre de « chercheurs universitaires »</b>	
<b>Douglas Chung</b> Candidat au Ph. D., Lab. de la Dre Pamela Ohashi, Centre du cancer Princess Margaret	<b>Dave Mealiea</b> Médecin résident et étudiant à la maîtrise, Lab. de la Dre Andrea McCart, Université de Toronto
<b>Indrani Dutta</b> Candidate au Ph. D., Lab. de la Dre Lynne-Marie Postovit, Université de l'Alberta	<b>Etienne Melese</b> Candidat au Ph. D., Lab. du Dr Ninan Abraham, Université de la Colombie-Britannique
<b>Brian Keller</b> Médecin résident et boursier postdoctoral, Lab. de la Dre Carolina Ilkow et du Dr John Bell, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa	<b>Jessica Silva</b> Candidate au Ph. D., Lab. du Dr Kenneth Harder, Université de la Colombie-Britannique
<b>Stacey Lee</b> Étudiante à la maîtrise, Lab. de la Dre Jeanette Boudreau, Université Dalhousie	<b>Ashley Stegelmeier</b> Candidate au Ph. D., Lab. du Dr Byram Bridle, Université de Guelph
<b>Membres du Groupe de travail de l'AIC qui ont participé à titre de « mentors »</b>	
<b>Roberta Casabon</b> Cancer de la prostate Canada	
<b>Patrick Sullivan (Co-Chair)</b> Président, Team Finn; fondateur et président d'Ac2orn	
<b>Alyssa Vito (Co-Chair)</b> Candidate au Ph. D., Université McMaster	
<b>Membre du personnel de BioCanRx qui a participé à titre de « facilitatrice »</b>	
<b>Sarah Ivanco</b> Stagiaire en mobilisation des connaissances	

## Renseignements détaillés sur le rapport de diffusion

Les principaux messages à retenir de l'Institut d'apprentissage et les réflexions de groupe de certaines séances plénières du Sommet de 2019 sont présentés ci-dessous.

Cette conférence a eu lieu du 20 au 23 octobre 2019, à Victoria, en Colombie-Britannique. Un aperçu général de l'ordre du jour du programme est fourni ci-dessous.

<b>Lundi 21 octobre (jour 2)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Séance plénière 1 - Immunothérapie 101</li><li>• Séance plénière 2 - Modification génétique et immunothérapie du cancer</li></ul>
<b>Mardi 22 octobre (jour 3)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Séance plénière 4 - Essais cliniques de BioCanRx</li><li>• Séance plénière 6 - Plénière des patients – Innovation, accès et abordabilité</li></ul>
<b>Mercredi 23 octobre (jour 4)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Séance plénière 7 - Immunothérapie du cancer du cerveau</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/>. Vous pouvez également en apprendre davantage sur l'expérience offerte par l'Institut d'apprentissage à un patient expert et à un chercheur universitaire dans notre bulletin de novembre à la page <https://biocanrx.com/sides-learning-institute-2019-experience>.

## LUNDI 21 OCTOBRE 2019 (JOUR 2)

### **Séance plénière 1 - Immunothérapie 101**

#### **Résumé de la séance plénière 1**

Immunothérapie - thérapies qui mobilisent le système immunitaire pour combattre le cancer et qui ont le potentiel de changer la façon dont le cancer est traité. Pour certaines formes de la maladie, l'immunothérapie a déjà radicalement amélioré les résultats thérapeutiques. L'immunothérapie a le potentiel de favoriser des traitements curatifs durables à long terme produisant moins d'effets secondaires pour le patient, mais pour réaliser cette vision, nous devons mieux comprendre comment le système immunitaire interagit avec les traitements du cancer. Au cours de cette séance plénière, nous avons entendu des conférenciers qui étudient l'interaction entre le système immunitaire et d'autres traitements contre le cancer, notamment la chirurgie, la radiation et les virus qui peuvent infecter les tumeurs. Nos conférenciers ont discuté de la façon dont le système immunitaire pourrait être étudié, activé et soutenu afin qu'il puisse permettre le contrôle et la destruction du cancer. La Dre Rebecca Auer a expliqué comment le système immunitaire est affecté négativement après une chirurgie et comment le stress chirurgical peut en fait aider les tumeurs à croître de nouveau et à se métastaser. Le Dr Julian Lum nous a démontré comment la fonction immunitaire et la radiothérapie pourraient fonctionner de concert, si les traitements de radiothérapie sont ciblés pour soutenir la fonction immunitaire. Un ensemble de virus qui infectent et tuent les cellules cancéreuses, appelés virus oncolytiques, peuvent travailler avec le système immunitaire pour lutter contre le cancer, ou le système immunitaire pourrait limiter la propagation, la croissance et l'efficacité des virus oncolytiques; le Dr John Bell a démontré comment cela se produit à l'aide d'un vaste éventail d'exemples. Enfin, notre conférencière stagiaire, Natalie Firimino, nous a démontré comment les tumeurs peuvent interférer avec la formation de cellules immunitaires anticancéreuses. Ces chercheurs travaillent sur une variété de cancers et de mécanismes, mais leur travail collectif nous montre que le soutien d'une forte réponse immunitaire anticancéreuse, même lorsque la tumeur agit contre elle, sera nécessaire pour un traitement efficace du cancer.

**Titre de l'exposé : Radiothérapie ciblée et blocage des points de contrôle immunitaires, par Julian Lum, Agence du cancer de la C.-B.**

#### **Notes de Taylor Wheatley et Brian Keller**

- Le Dr Lum a fait un excellent exposé sur l'un des intérêts de recherche de longue date de son laboratoire, qui se rapporte à la radiothérapie et à l'immunothérapie combinées, ainsi que sur la meilleure façon de donner une utilité clinique à ces données.
- Il y a plusieurs messages importants à retenir de l'exposé du Dr Lum :
  - Effet absopal : il s'agit d'un phénomène qui est connu cliniquement depuis de nombreuses années, mais ce n'est que depuis 15 ans que nous

avons compris qu'il s'agit d'une observation d'origine immunologique. Essentiellement, l'effet abscopal constitue l'observation que même si une tumeur peut être traitée localement par radiothérapie, des tumeurs distantes qui n'ont pas subi d'irradiation peuvent démontrer une réponse thérapeutique.

- Des études démontrent maintenant que l'utilisation de l'immunothérapie en combinaison avec la radiothérapie (surtout dans les modèles où l'effet abscopal est prévalent) est une approche thérapeutique favorable.
- Le Dr Lum a présenté certains résultats de premiers essais cliniques négatifs dans ce domaine qui visaient à stimuler l'effet abscopal et a spéculé sur les raisons pour lesquelles certaines de ces études antérieures pouvaient avoir échoué.
- Il a ensuite introduit le concept de thérapie par radionucléides ciblés sur l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) dans le contexte du cancer métastatique de la prostate, qui présente des avantages tant du point de vue de l'administration thérapeutique que de celui de l'imagerie fonctionnelle et de la surveillance de l'efficacité du traitement, ce qui constitue un défi clinique permanent pour tous les cliniciens qui administrent des thérapies biologiques.
- Le Dr Lum a ensuite discuté du blocage du point de contrôle immunitaire OX40 en combinaison avec la radiothérapie ciblée PSMA et a démontré des résultats prometteurs pour le contrôle de la charge tumorale dans des modèles murins de cancer de la prostate.
- C'est une façon plus ciblée d'appliquer la radiothérapie qui, espérons-le, nous permettra de tirer parti de l'effet abscopal à médiation immunitaire, tout en utilisant en même temps le blocage du point de contrôle immunitaire combiné (OX40). 50 % ou plus des patients ont besoin de radiothérapie et le but est souvent curatif, donc cette recherche hautement translationnelle peut changer la trajectoire de la maladie. C'est prometteur pour le traitement du cancer de la prostate et dans le domaine de la radio-oncologie en général.
- Deux questions restent sans réponse :
  - Comment pouvons-nous améliorer au mieux la radiothérapie dans le cadre de l'immunothérapie combinée étant donné que nous sommes à l'ère de la recherche très ciblée en immunothérapie?
  - Est-il préférable de combiner la radiothérapie à faisceau externe actuellement utilisée avec des traitements d'immunothérapie ou des approches de radiothérapie ciblée, comme celles qui ciblent le PSMA avec des radionucléides thérapeutiques?

**Titre de l'exposé : Hypoxie du centre germinal pendant l'exposition aux antigènes tumoraux et réponse immunitaire antitumorale modulée, par Natalie Firmino, Agence du cancer de la C.-B.**

**Notes d'Adrienne Co-Dyre et de Jessica Silva**

- Lorsque le système immunitaire est exposé aux antigènes tumoraux, soit directement par les cellules tumorales, soit par les antigènes associés à la tumeur, le ganglion lymphatique drainant la tumeur (ganglion lymphatique situé directement en aval d'une tumeur) s'active.
- Cette activation du ganglion lymphatique drainant la tumeur entraîne la croissance et la maturation des lymphocytes B.
- En raison de l'expansion du centre germinatif du ganglion lymphatique, celui-ci devient hypoxique, et le taux d'oxygène est diminué.
- L'hypoxie des ganglions lymphatiques favorise alors le développement des lymphocytes B producteurs d'anticorps spécifiques de la tumeur et, à son tour, la production d'anticorps spécifiques de la tumeur.
- \*Mise en garde/nuance : l'hypoxie accrue du centre germinatif peut également favoriser la signalisation hypoxique accrue, qui à son tour régule négativement l'hypoxie du centre germinatif (boucle de rétroaction négative).
  - Il en résulte une diminution du développement des lymphocytes B producteurs d'anticorps spécifiques de la tumeur et une diminution de la production d'anticorps spécifiques de la tumeur.
- Dernière observation : dans un modèle de cancer du sein chez la souris, la signalisation hypoxique accrue qui a réduit la production de lymphocytes B produisant des anticorps spécifiques à la tumeur, a entraîné un ralentissement de la croissance de la tumeur. Par conséquent, les lymphocytes B producteurs d'anticorps ont été cooptés par la tumeur pour être pro-tumoraux.
- La discussion que nous avons eue avec la présentatrice pour lui demander des précisions et de plus amples renseignements nous a permis de mieux comprendre la présentation.

**Séance plénière 2 – Modification génétique en immunothérapie du cancer**

**Résumé de la séance plénière**

Les progrès récemment réalisés et les plus prometteurs en immunothérapie du cancer comprennent la modification génétique des cellules immunitaires pour améliorer leur capacité à reconnaître et à détruire les cellules cancéreuses. L'utilisation des lymphocytes T du récepteur d'antigène chimérique (CAR) est l'exemple le plus remarquable de cette technologie. Dans cette approche, les lymphocytes T d'un patient sont cultivés in vitro, et un vecteur viral est utilisé pour insérer un gène (appelé CAR) qui confère la reconnaissance des cellules tumorales (le plus souvent utilisé pour la reconnaissance des cellules de la leucémie et du lymphome). Les lymphocytes T CAR

qui en résultent sont ensuite réinjectés dans la circulation sanguine du patient pour qu'ils puissent circuler dans tout l'organisme et détruire les cellules cancéreuses où qu'elles se trouvent. Les lymphocytes T CAR se sont révélés très efficaces, en particulier contre certains cancers du sang, avec des taux de réponse complète pouvant atteindre 90 %. Ces taux de réussite élevés ont alimenté l'intérêt pour l'application de cette approche à d'autres formes de cancer également. Plusieurs des meilleurs chercheurs et cliniciens dans le domaine des lymphocytes T CAR ont participé à cette séance. Ils ont partagé leurs dernières découvertes et leurs visions de l'avenir de ce domaine passionnant qui progresse rapidement.

**Titre de la discussion : Milieu génomique fonctionnel de l'évasion immunitaire intrinsèque du cancer, par Jason Moffat, Université de Toronto**

**Notes de Denis Raymond et de Douglas Chung**

- Les approches de criblage des nucléases CRISPR à l'échelle du génome sont utilisées pour identifier les gènes essentiels (« gènes de bonne condition »). Dans cette approche, on a utilisé des lignées de cellules tumorales et cherché des similitudes génétiques entre les différentes lignées.
- Ensuite, on a compilé une liste de gènes essentiels à cibler dans les tumeurs en utilisant le CRISPR pour identifier davantage les gènes qui rendent les tumeurs plus sensibles à la destruction induite par les lymphocytes T.
- Enfin, on a démontré que les cellules tumorales déficientes en ATG12, qui jouent un rôle dans l'autophagie, rendent les cellules tumorales plus sensibles à la protéine TNF-alpha sécrétée par les lymphocytes T. Par conséquent, les chercheurs ont déduit que dans les tumeurs, l'ATG12 offre une résistance à la signalisation de la protéine TNF-alpha par les lymphocytes T.

**Titre de la discussion : Ingénierie métabolique des lymphocytes T du récepteur d'antigène chimérique (CAR) pour l'immunothérapie du cancer, par Gillian Carleton, Centre de recherche Deeley**

**Notes de Joan Mackay et d'Indrani Dutta**

- Cette étude porte sur les défis que pose l'utilisation des lymphocytes T CAR dans les tumeurs solides; dans ce cas-ci, le cancer de l'ovaire.
- En général, les tumeurs solides présentent des micro-environnements tumoraux extrêmement difficiles, y compris diverses cellules immunosuppressives et des conditions hypoxiques. Les lymphocytes T CAR ont besoin d'oxygène et de glucose pour se développer et proliférer *in vivo* afin de mieux cibler les cellules tumorales, mais dans le microenvironnement tumoral, l'oxygène et le glucose sont limités car ils sont continuellement consommés à un rythme rapide par les cellules tumorales pour croître et survivre.
- Les cellules tumorales se divisent constamment et, ce faisant, elles libèrent également des déchets tels que des acides lactiques qui, en fin de compte, stimulent l'autophagie (autodestruction) dans les lymphocytes T CAR.

- La chercheuse a développé des lymphocytes T CAR résistant à l'autophagie qui, selon elle, auront une persistance accrue dans le microenvironnement de la tumeur et, par conséquent, une meilleure réponse antitumorale.
- Principaux messages à retenir :
  - Il y a une concurrence métabolique entre les cellules tumorales et les lymphocytes T dans le microenvironnement tumoral.
  - Les lymphocytes T subissent une autophagie en raison de cette concurrence métabolique.
  - Le blocage de l'autophagie est une stratégie valable pour améliorer les réponses des lymphocytes T CAR dans les phénotypes de tumeurs solides.

## MARDI 22 OCTOBRE 2019 (JOUR 3)

### Séance plénière 4 - Essais cliniques de BioCanRx

#### Résumé de la séance plénière

Les immunothérapies anticancéreuses nouvelles et novatrices font l'objet de recherches et d'essais approfondis avant d'être introduites en clinique et administrées aux patients. Les essais cliniques sont la première étape de la mise à l'essai de ces nouvelles thérapies prometteuses chez les humains. De nombreuses immunothérapies continuent d'être développées dans l'espoir de guérir les patients atteints de cancer et d'améliorer leur vie. Au cours de cette séance plénière, les essais cliniques financés par BioCanRx ont été mis en évidence. Kevin Hay a parlé des lymphocytes T CAR et de la façon dont ils pourraient être utilisés comme nouvel outil puissant pour traiter les patients atteints de diverses formes de cancer du sang qui ne répondent pas aux traitements standard. Marcus Butler a ensuite parlé de son essai ACTIVATE, qui étudie comment une combinaison d'inhibiteurs du point de contrôle immunitaire, une nouvelle classe de médicaments anticancéreux, et le transfert de lymphocytes T adoptifs peuvent améliorer le contrôle du mélanome et de la tumeur ovarienne. Sandy Pelletier a ensuite présenté des données précliniques sur les lymphocytes T infiltrant les tumeurs (TIL) et a expliqué comment ces données seront essentielles pour obtenir l'approbation des essais cliniques dans un avenir rapproché. Enfin, Jonathan Bramson a expliqué comment l'association d'un vaccin et d'un inhibiteur du point de contrôle immunitaire pourrait être bénéfique pour les personnes vivant avec le cancer.

#### **Titre de la discussion : Optimisation des thérapies cellulaires pour les tumeurs solides, par Marcus Butler, Réseau universitaire de santé** **Notes de Patricia Pitts et d'Etienne Melese**

Plusieurs exemples de thérapies cellulaires ont été abordés pendant la conférence et des renseignements détaillés à ce sujet sont fournis ci-dessous :

- **Thérapie des lymphocytes T CAR** : processus par lequel les lymphocytes T sont isolés du sang des patients et modifiés pour exprimer un récepteur

d'antigène chimérique (CAR), qui peut ensuite être utilisé pour diriger les lymphocytes T afin de cibler et de tuer les cellules tumorales portant un antigène spécifique du cancer.

- **Thérapie cellulaire du récepteur de lymphocytes T (TCR)** : les lymphocytes T sont isolés du sang des patients et modifiés pour exprimer un TCR qui répond aux antigènes tumoraux spécifiques du patient, tel que déterminé par des tests de dépistage sur le TCR du patient. La molécule du récepteur des lymphocytes T reconnaît ces antigènes cancéreux spécifiques et se lie à eux. Cette thérapie est différente de la thérapie des cellules T CAR car elle utilise un récepteur qui ressemble davantage à la structure TCR endogène normale d'un patient.
- **Thérapie des lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL)** : les TIL sont des cellules immunitaires qui pénètrent dans les tumeurs à partir de la circulation sanguine du patient. Ces TIL sont ensuite isolés de la tumeur du patient et expansés *in vitro* pour être réinjectés. Bon nombre de ces lymphocytes T cibleront déjà des cellules cancéreuses spécifiques à partir de l'exposition initiale dans le microenvironnement tumoral.
- Le Dr Butler a parlé de ces thérapies cellulaires et des progrès réalisés dans leur utilisation pour les tumeurs solides, ainsi que des inconvénients que présente actuellement l'application de ces thérapies en clinique.
- L'identification et la sélection de l'antigène tumoral à cibler sont un défi majeur à relever. De plus, il est prouvé que la perfusion locale de thérapies cellulaires (par opposition à l'administration intraveineuse) produit une meilleure réponse et il existe des essais cliniques montrant que l'administration de thérapies cellulaires après un traitement avec des anticorps inhibiteurs de point de contrôle (comme l'anticorps anti-PD1) a amélioré l'efficacité.
- Pour conceptualiser ces résultats, nous avons élaboré une métaphore qui consiste à penser aux tumeurs solides comme une forêt. Dans cette forêt, il y a différents types d'arbres, et les thérapies cellulaires ciblent un type d'arbre en particulier, mais les différentes espèces de la forêt continuent de pousser, lesquelles doivent maintenant être ciblées par de nouvelles approches thérapeutiques.
- Principaux messages à retenir : les thérapies cellulaires sont fréquemment utilisées pour les tumeurs hématologiques malignes et présentent un fort avantage clinique. Plus récemment, leur efficacité est également évaluée pour cibler la vaste gamme d'antigènes présents dans les tumeurs solides malignes.
- Dernières observations : l'exposé du Dr Butler portait sur l'utilisation croissante des thérapies cellulaires pour cibler les tumeurs solides, sur les progrès récents dans le domaine de la thérapie cellulaire T TCR et sur plusieurs essais cliniques qui ont permis d'utiliser avec succès les lymphocytes T TCR pour le traitement des tumeurs solides (voir l'essai clinique TBI-1301). Tout cela suggère que nous avons de bonnes raisons de croire que les thérapies cellulaires peuvent être efficaces sur les tumeurs solides, y compris les tumeurs pulmonaires et ovariennes.

## Titre de la discussion : Démonstration de la capacité de stimulation du virus Maraba sur des sujets humains, par Jonathan Bramson, Université McMaster

Notes d'Eva Villalba et de Stacey Lee

- Cet exposé portait sur le rôle potentiel des vaccins contre le cancer et des virus oncolytiques comme moteur d'une réponse immunitaire contre le cancer.
- Le Dr Bramson a parlé de l'utilisation de deux enveloppes virales différentes comme traitement thérapeutique : le premier virus (adénovirus) « amorcerait » le système immunitaire, et le deuxième virus (virus Maraba) « stimulerait » (activerait) la réponse immunitaire.
- Son équipe de recherche a remarqué que lorsque des virus oncolytiques étaient utilisés pour essayer d'activer une réponse immunitaire contre le cancer, les cellules immunitaires étaient plus préoccupées par l'attaque de l'enveloppe virale que par le gène qui avait été inséré.
- Ils ont utilisé les deux virus différents simultanément avec la même cible - pour attaquer les cellules cancéreuses qui exprimaient une dangereuse protéine appelée **MAGE-A3** (Melanoma-associated Antigen 3).
- Le virus du rhume (adénovirus) a entraîné le système immunitaire du patient à reconnaître (mais pas à détruire) les cellules cancéreuses, et le virus Maraba est allé encore plus loin en se répliquant à l'intérieur des cellules cancéreuses une fois trouvées et en les tuant de l'intérieur.
- Le système immunitaire n'avait jamais vu ce virus auparavant et n'a donc pas eu de réponse au virus Maraba lui-même. Mais comme il avait la même cible que le virus précédent, le système immunitaire l'a reconnu et a été capable de répondre aux cellules cancéreuses. Par conséquent, le cancer a été ciblé plus efficacement.
- Nous avons utilisé une **analogie de bande dessinée pour expliquer ce processus** plus simplement :
  - Les **cellules cancéreuses** étaient le « méchant » qui se cachait à la vue de tous (p. ex., le pingouin).
  - L'**adénovirus** était le **véhicule de transport d'infiltration** qui trouvait les cellules cancéreuses (p. ex., la Batmobile, le dispositif de repérage).
  - Le système immunitaire a fonctionné comme la police de la ville de Gotham; vraiment bon pour trouver Batman, pas toujours aussi bon pour trouver le vrai « méchant ».
  - Le **virus Maraba** était le héros (p. ex., Batman) qui a localisé le « méchant » (cellules cancéreuses) grâce à son véhicule de transport ciblé (p. ex., la Batmobile, le dispositif de repérage) et a pu éliminer le « méchant » en le démasquant et en menant une attaque ciblée pour le détruire.
- Nous avons compris que les chercheurs doivent être créatifs et utiliser des combinaisons de systèmes de livraison pour cibler et détruire plus efficacement les cellules cancéreuses, qui sont « intelligentes » et s'adaptent à la plupart des traitements traditionnels et y échappent.
- Cette présentation aurait pu être rendue plus accessible par des analogies ou des diagrammes plus simples et un langage profane.

## **Séance plénière 6 - Séance plénière pour les patients - Innovation, accès et abordabilité**

### **Résumé**

Il existe de nombreuses thérapies nouvelles et passionnantes en cours de développement pour traiter de nombreuses maladies, y compris le cancer. Bien que plusieurs de ces thérapies novatrices suscitent énormément d'espoir et soient très prometteuses, elles peuvent aussi être difficiles à mettre en œuvre dans le système de santé actuel en raison des ressources, de la formation et de l'infrastructure supplémentaires qu'elles requièrent. Le but de cette séance était de comprendre les possibilités et les défis des thérapies innovantes à partir de diverses perspectives d'intervenants. Les conférenciers de cette séance comprenaient un survivant du cancer qui a fondé un groupe de défense des intérêts des patients, un éthicien qui s'est penché sur les considérations éthiques d'un point de vue sociétal lorsque les administrations adoptent de nouvelles thérapies, un clinicien qui a également été responsable des soins aux patients ainsi que du budget des médicaments contre le cancer, un candidat au doctorat qui a mené des recherches sur l'importance de faire participer les patients à la recherche et, enfin, un chercheur universitaire qui a mené des recherches sur le fardeau financier du diagnostic de cancer pour les patients et leur famille.

**Titre de la discussion : L'innovation a-t-elle sa place dans le processus canadien d'examen et d'approbation des médicaments contre le cancer, par Marianne Taylor, Cancer C.-B.**

### **Notes de Julie Chessel et d'Ashley Stegelmeier**

- Ce séminaire visait à expliquer le processus actuel d'approbation des médicaments au Canada. Marianne a présenté un exposé très utile et accessible sur les subtilités de la bureaucratie gouvernementale.
- En général, le délai moyen d'approbation des médicaments au Canada est de 12 ans. Un médicament doit être approuvé par Santé Canada, l'ACMTS, l'ApCP et les organismes provinciaux avant d'être mis sur le marché. Santé Canada se préoccupe de l'innocuité et de l'efficacité du produit, tandis que les autres groupes se préoccupent de la rentabilité, de la valeur pour les patients, du prix du médicament et de sa mise en œuvre.
- Toutefois, ce processus pourrait être amélioré de plusieurs façons différentes. Il devrait y avoir une meilleure participation des patients, une plus grande transparence, de meilleurs délais, une meilleure priorisation et un accès équitable. Un régime national d'assurance-médicaments avec des seuils clairs et

des contrats à l'échelle nationale pourrait améliorer à la fois l'accès aux médicaments et leur prix pour les patients.

- La voix des patients et des défenseurs est un outil puissant et efficace qui devrait être utilisé pour faire avancer la recherche et les essais cliniques. Avec la participation des patients, des partenariats significatifs peuvent être créés entre le gouvernement, les médecins et les patients.
- Cela permet rendre le transfert de connaissances prioritaire et toutes les parties profitent mutuellement de l'information partagée.

**Discussions : Obstacles/succès dans les discussions sur l'accès des patients, par Christopher Longo (Université McMaster), Blair Henry (Centre des sciences de la santé Sunnybrook) et Kathy Barnard (Fondation sauve ta peau)**

**Notes de Marilyn Sapsford et Dave Mealiea**

- Les trois derniers conférenciers ont mis l'accent sur certains des obstacles que doivent surmonter les patients pour avoir accès à la recherche et aux traitements contre le cancer et sur des exemples de moyens efficaces pour s'attaquer à ce problème.
- Les données de Christopher Longo sur les obstacles financiers associés au traitement du cancer ont démontré que les coûts pour les patients ont en fait augmenté au cours des deux dernières décennies. Parmi les points importants à retenir de sa discussion, mentionnons la nécessité d'inclure les groupes de patients sous-représentés dans les futures recherches de ce type (comme les patients des régions rurales et à faible revenu), les lacunes qui existent en ce qui concerne la couverture des médicaments et la façon dont celle-ci varie d'une province à l'autre, et la question de certains patients qui renoncent complètement aux soins en raison de ces fardeaux.
- L'exposé de Blair Henry sur les questions éthiques de la recherche et du traitement du cancer a souligné davantage l'existence de ces obstacles dans tout le spectre des soins, dans des domaines comme le dépistage, le diagnostic et l'inscription aux essais cliniques.
- Kathy Barnard, qui a survécu à un mélanome, a communiqué au groupe un message très positif sur des exemples de réussite face à ces obstacles. Elle a parlé de l'importance de la persévérance et de la force personnelles ainsi que du soutien familial, mais aussi de stratégies comme les essais cliniques de compassion et la création de groupes de défense des droits des patients faire en sorte que ces derniers puissent avoir accès à toutes les options possibles. Elle a renforcé le message d'inclusion des patients dans la recherche sur le cancer avec la citation « Ne faites rien pour moi sans moi ».
- Il était impressionnant de voir qu'une séance plénière complète était consacrée à la participation des patients, ce qui souligne le niveau d'engagement que BioCanRx a insufflé à cette initiative. Bien qu'il y ait eu moins de personnes dans l'auditoire à cette séance, cela démontre un intérêt croissant de la part des chercheurs pour ce sujet, avec l'espoir que cet auditoire continuera de croître.
- Les présentations des Drs Longo et Henry ont toutes deux mis en évidence le coût caché du cancer qui est souvent inconnu et non déclaré. Le terme de

« toxicité financière » utilisé par le Dr Henry a bien rendu compte de la dévastation financière qui peut se produire lorsque les gens doivent payer les médicaments, les fournitures, les soins à domicile, les déplacements et le stationnement, tout en subissant une perte de revenu. Ses données indiquent qu'une personne sur six a déclaré que le coût du cancer était impossible à gérer.

- Cela m'a rappelé la première fois où j'ai présenté ma première ordonnance de médicaments anti-nausée à la pharmacie du centre de cancérologie après mon premier traitement de chimiothérapie. Un coût de 300 \$ pour 7 pilules et on voulait que j'effectue le paiement complet à l'avance. J'étais choquée et bouleversée car j'étais en invalidité de longue durée et je n'avais pas les fonds requis pour payer ce médicament. Si je ne pouvais pas payer le médicament, je suppose que cela signifiait que j'allais avoir des nausées et des vomissements. J'avais supposé à tort qu'il serait couvert par mon régime d'assurance-médicaments provincial. Heureusement, j'avais une assurance collective qui a fini par payer ce médicament, mais ce n'est pas le cas pour beaucoup de gens. Les données du Dr Longo ont montré que 30 % des personnes interrogées entre 2017 et 2019 n'avaient pas d'assurance privée.
- J'en entends aussi parler régulièrement par les femmes avec qui je travaille et qui sont atteintes du cancer. Certaines femmes ont perdu leur maison et, tout récemment, une jeune mère célibataire cherchait à obtenir une aide financière pour couvrir les frais de garde d'enfants. Il est triste d'entendre qu'à une époque où la santé physique est si préoccupante, les questions financières peuvent ajouter au fardeau. C'est la première fois que je vois des données concrètes décrivant les difficultés financières que peuvent éprouver les patients atteints de cancer à la suite de leur diagnostic. C'était difficile à entendre, mais aussi très encourageant. Avec des preuves tangibles, on peut peut-être espérer que certaines solutions seront plus faciles à trouver.

## MERCREDI 23 OCTOBRE 2019 (JOUR 3)

### Séance plénière 7 - Immunothérapie du cancer du cerveau

#### Résumé

Le cancer du cerveau est l'une des principales causes de mortalité liée au cancer chez les adultes et les enfants. Ce cancer est difficile à traiter, non seulement en raison de sa nature agressive et réfractaire au traitement, mais aussi en raison du défi que représente la mise en œuvre de thérapies à travers la barrière hémato-encéphalique dans le cerveau, traditionnellement considéré comme un environnement « immunoprotégé ». Si les cellules immunitaires ne sont pas en mesure d'entrer régulièrement dans le cerveau et d'y surveiller les populations de cellules envahissantes, cela pourrait donner aux cellules cancéreuses la possibilité d'échapper aux thérapies pour ensuite se développer et trouver un sanctuaire dans le cerveau. Cette séance plénière portait sur les nouvelles découvertes scientifiques qui ont commencé à surmonter les énormes défis que posent les cancers agressifs du cerveau comme le glioblastome (GBM), le DIPG (gliome pontique intrinsèque diffus) et le

médulloblastome, grâce à la mise au point de multiples nouvelles immunothérapies qui offrent de l'espoir aux patients atteints de ces cancers mortels du cerveau. Au cours de la séance, on a passé en revue les dernières découvertes et les défis liés au développement des virus oncolytiques, des thérapies des récepteurs des lymphocytes T et des lymphocytes T CAR pour les tumeurs cérébrales adultes et pédiatriques, dans le cadre d'une série de conférences données par d'éminents scientifiques de toute l'Amérique du Nord.

**Titre de la discussion : Immunothérapie virale oncolytique pour le glioblastome : défis et récompenses, par Frank Tufaro, DNAtrix**

**Notes de Denis Raymond et de Douglas Chung**

- Cette séance portait principalement sur une forme agressive et mortelle de cancer du cerveau appelée glioblastome, qui ne fait actuellement l'objet d'aucune norme de soins, mais dont seulement 10 % environ des patients touchés ont eu accès à des essais cliniques. Le Dr Tufaro a présenté des travaux sur la modification d'un adénovirus, un virus du rhume commun, dans le but de mettre au point une immunothérapie pour traiter ce type de cancer mortel.
- Le laboratoire du Dr Tufaro a effectué deux manipulations génomiques de l'adénovirus : pour cibler spécifiquement les cellules cancéreuses, il a modifié le virus pour qu'il ne se réplique que dans les voies déficientes du rétinoblastome (Rb) spécifique à la tumeur et pour qu'il n'infecte que les cellules qui expriment des intégrines de liaison au rétinoblastome (protéines qui agissent comme une colle pour se coller aux autres cellules).
- Ce virus du rhume modifié, nommé DNX-2401 ou Tasadenoturev, a donc deux mécanismes d'action distincts : (1) la destruction directe de la tumeur, et (2) le déclenchement d'une réponse immunitaire antitumorale.
- Une étude de phase 1 à doses croissantes a été entreprise avec succès au MD Anderson aux États-Unis, où la méthode d'administration choisie était l'injection intratumorale à dose dense de 1 ml/heure par canule.
- Il fut impressionnant de constater que les « répondeurs complets » de cette étude initiale ont vécu jusqu'à 3,5 ans sans autre récurrence.
- Un essai clinique de phase 2 prometteur est en cours, utilisant ce même virus DNX-2401 modifié en association avec le Pembrolizumab, un anticorps monoclonal, pour cibler à la fois les glioblastomes et les gliosarcomes récurrents, dont les résultats seront connus dans un avenir proche.
- Réflexions générales : les virus oncolytiques sont-ils vraiment une immunothérapie? Je pense qu'il est important de tester si les virus oncolytiques (VO) chez des sujets humains déclenchent réellement une réponse immunitaire, ce sur quoi ces travaux ont beaucoup porté.

## 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 :

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

Essais cliniques :

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

et <https://www.cancer.gov/aboutcancer/treatment/clinical-trials/advanced-search>

Société de leucémie et de lymphome du Canada :

<https://www.sllcanada.org/traitement/types-de-traitement/immunotherapie>

Forum des consommateurs du NCRI :

<https://www.ncri.org.uk/>

Glossaire pour les patients de la Society for Immunotherapy of Cancer :

<http://www.sitcancer.org/patient/glossary>

Ressources pour les patients de la Society for Immunotherapy of Cancer :

<http://www.sitcancer.org/patient/resources>

US American Cancer Society :

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

US Cancer Research Institute :

<https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/what-is-immunotherapy>

US Cancer Support Community :

<https://www.cancersupportcommunity.org/immunotherapy-cancer-it-right-you>