

Villejuif, Mars 2014

Madame la Directrice Jacqueline Godet,  
Monsieur le Directeur Giuseppe Baldacci,  
Monsieur le Président du Conseil Général des Yvelines,  
Cher Comité de la LIGUE des Yvelines,  
Mesdames, Messieurs et chers confrères,

Je vous remercie d'avoir pensé à ma candidature pour l'un des deux Prix de la LIGUE, Comité départemental des Yvelines 2014. Je suis actuellement Directeur d'Unité INSERM à l'Institut Gustave Roussy (IGR) et Co-Directeur du Centre d'Investigations Cliniques IGR/Curie, PU-PH en Immunologie Biologique sur le CHU Paris Sud Saclay, Ecole de Médecine et Faculté Kremlin Bicêtre, Membre correspondant de l'Académie de Médecine Division Oncologie (3) et enfin praticienne en Oncologie Médicale dans le Département des Pathologies Mammaires de l'IGR.

Comme vous le constaterez de part mon Curriculum Vitae, je suis devenue une experte indiscutée dans le domaine de l'Immunologie antitumorale, du développement des vaccins thérapeutiques et des biomarqueurs immunologiques en cancérologie. Ma carrière a été rapidement ascendante avec la mise en évidence de l'immunogénicité de microparticules exocytées par les cellules dendritiques, i.e « les exosomes ». Les exosomes, dont la découverte du pouvoir immunitaire a conduit mon équipe à mener une Phase I et II dans les tumeurs bronchiques et les mélanomes avec des résultats très prometteurs, sont actuellement largement étudiés de part le monde pour leur capacité à véhiculer des miRNA ou des protéines exogènes.

Plus important du point de vue du rayonnement international, mes travaux des 10 dernières années publiés dans 5 Nature Medicine originaux et 6 revues dans Nature Reviews, me valent une aura internationale flamboyante car ils montrent que les traitements conventionnels du cancer (certaines chimiothérapies et les agents ciblant les tyrosine kinases) tiennent une grande part de leur efficacité à l'activation du système immunitaire et suggèrent fortement que les guérisons générées par ces thérapies n'auraient pas lieu sans réponses immunitaires antitumorales. Il s'agit d'un changement de concept car ces travaux débouchent sur la sélection de traitements à vertu immunogènes (mort cellulaire immunisante), sur l'association de ces thérapies classiques avec des vaccins et/ou des adjuvants ou immunomodulateurs, et sur des biomarqueurs pronostics ou prédictifs immunologiques. Ce changement de pensée a provoqué un champ d'investigations au niveau des Biotechnologies et groupes Pharmaceutiques tout récemment et aura pour conséquence d'élargir les options thérapeutiques et leurs résultats en cancérologie moderne.

Notre équipe a très récemment rapporté dans *Science*, en concomitance avec une équipe américaine du NIH, que la flore intestinale joue un rôle majeur dans l'efficacité des traitements cytotoxiques (en particulier cyclophosphamide, sels de platine et immunomodulateurs) en créant des translocations de bactéries Gram positif, ayant un pouvoir immunogène fort, entraînant une adjuvantisation bénéfique pour activer

l'immunité antitumorale. Ces travaux montrent que le cancer (même non colorectal) est souvent associé à une dysbiose intestinale préjudiciable pour l'efficacité des thérapeutiques et que les antibiotiques (surtout à spectre large ou anti-Gram positifs) sont néfastes pour la réponse immunitaire antitumorale. Ces travaux suggèrent que la biologie de demain devra intégrer des études de métagénomique, métatranscriptomique et métabolomique des produits fécaux ou intestinaux (biofilms) pour prescrire des pré- et pro-biotiques adaptés à restaurer la chimiosensibilité des patients (nos données actuelles non publiées).

Je remercie le Jury d'avoir été sensible à ces qualités et me tiens à sa disposition pour en discuter plus en détails.

Avec tout mon respect,

Pr Laurence ZITVOGEL