



# L'immunothérapie

## En bref

L'immunothérapie, aussi appelée thérapie biologique, combat le cancer en utilisant le système immunitaire de la personne qui en est atteinte. Des cellules immunitaires ou leurs produits (les anticorps) fabriqués en laboratoire sont administrés à la personne atteinte d'un cancer car elles sont capables de reconnaître et tuer les cellules cancéreuses. Plusieurs types d'immunothérapie sont déjà approuvés ou sont sous étude afin d'évaluer leur efficacité pour le traitement de divers types de cancer.

L'immunothérapie est généralement utilisée en association avec la chimiothérapie ou d'autres types de traitement contre le cancer. Elle peut aussi être utilisée comme traitement de maintien après une chimiothérapie combinée et, dans certaines circonstances, comme agent unique.

L'immunothérapie a généralement moins d'effets secondaires à court terme que la chimiothérapie.

Il y a de nombreux types d'immunothérapie, notamment la thérapie aux anticorps monoclonaux, les vaccins thérapeutiques contre le cancer, l'infusion de lymphocytes d'un donneur, la greffe de cellules souches allogéniques d'intensité réduite, et la thérapie par lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T).

Nous comprenons de mieux en mieux le rôle que joue le système immunitaire dans le cancer, mais la science est encore nouvelle si on compare aux autres traitements contre le cancer. La recherche se poursuit pour mettre au point des façons d'utiliser l'immunothérapie pour le traitement du cancer.

Révisé en avril 2019



## Le système immunitaire naturel

Le système immunitaire naturel de l'organisme comprend un réseau de cellules et d'organes qui aident à défendre le corps des antigènes. Ces derniers sont des substances étrangères à l'organisme qui stimulent la production de protéines appelées « anticorps ». Ces anticorps ciblent des antigènes précis. Les bactéries, les virus, les champignons et les allergènes sont des exemples d'antigènes. La production d'anticorps pour attaquer des antigènes précis fait partie de la réponse immunitaire naturelle de l'organisme. Les maladies auto-immunes comme le lupus ou l'arthrite rhumatoïde découlent de l'hyperactivité du système immunitaire en présence de substances qui se trouvent dans le corps.

La réponse immunitaire (la production d'anticorps) se déclenche lorsque des antigènes sont en contact avec le corps (ingéré, inhalé, en contact avec la peau ou les muqueuses). Les globules blancs produisent un anticorps qui enrobe les antigènes, les inactivent ou les identifient comme cible pour d'autres globules blancs. Les autres globules blancs attaquent et détruisent ensuite les antigènes. Les thérapies aux anticorps monoclonaux, sont des protéines fabriquées en laboratoire qui imitent les anticorps naturels produits dans le cadre de la réponse immunitaire.

Les cellules immunitaires qui jouent un rôle dans la réponse immunitaire de l'organisme comprennent :

- les lymphocytes B (aussi appelés « cellules B »), qui produisent les anticorps qui reconnaissent et ciblent les antigènes et qu'on retrouve dans la moelle et dans d'autres parties du système lymphatique;

## Introduction

Depuis des décennies, les chercheurs en oncologie tentent d'utiliser le système immunitaire pour détruire les cellules cancéreuses. Ils comprennent de mieux en mieux la façon dont les propres défenses de l'organisme peuvent être manipulées pour traiter les cancers du sang. La thérapie aux anticorps monoclonaux, la radio-immunothérapie, les vaccins contre le cancer et l'infusion de lymphocytes d'un donneur (ILD) sont tous des types d'immunothérapie. L'immunothérapie est une forme de thérapie biologique et a généralement moins d'effets secondaires graves à court terme que la chimiothérapie.

Ce feuillet d'information offre un survol de plusieurs types d'immunothérapie et de leur rôle dans le traitement des cancers du sang. Vous y trouverez également de l'information sur le système immunitaire naturel afin de vous aider à comprendre le concept de l'immunothérapie.

*L'immunothérapie est une forme de thérapie biologique et a généralement moins d'effets secondaires graves à court terme que la chimiothérapie.*

- les lymphocytes T (aussi appelés « cellules T »), qui ont plusieurs fonctions, notamment celle d'aider les lymphocytes B à fabriquer des anticorps contre les microbes envahisseurs;
- les cellules tueuses naturelles, aussi appelées « cellules NK » (de leur nom anglais *natural killer cells*), qui attaquent les cellules infectées par les micro-organismes et tuent les cellules cancéreuses. On les appelle « cellules tueuses naturelles » parce qu'elles n'ont pas besoin de reconnaître un antigène précis pour l'attaquer et le détruire;
- les phagocytes, qui avalent et digèrent les particules étrangères microscopiques, les bactéries et les cellules mortes ou en voie de mourir. Les neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques sont tous des types de phagocytes.

## Cancer et système immunitaire

La plupart du temps, le système immunitaire naturel de l'organisme semble incapable d'identifier le cancer comme envahisseur étranger. L'une des raisons est que les cellules cancéreuses ne sont pas des envahisseurs externes comme les virus ou les bactéries.

Les cellules cancéreuses sont plutôt une version altérée (une mutation) de cellules normales. Elles ne produisent donc pas une caractéristique unique qui déclenche la réponse immunitaire, contrairement aux antigènes.

Les cellules cancéreuses semblent avoir la même structure que les cellules normales. L'un des objectifs des chercheurs est de mieux comprendre ce qui distingue les cellules cancéreuses

des cellules normales. Une meilleure compréhension de la structure de la cellule cancéreuse aidera les chercheurs à mettre au point des traitements qui détruiront les cellules cancéreuses sans être toxiques pour les cellules normales.

Un autre problème vient du fait que les cellules cancéreuses peuvent supprimer l'activité immunitaire. Ce facteur peut contribuer à l'incapacité du système immunitaire à reconnaître les cellules cancéreuses comme étrangères. Certains cancers, par exemple le lymphome, peuvent survenir chez des personnes dont le système immunitaire est diminué par une maladie ou par des pharmacothérapies.

L'immunothérapie, aussi appelée « thérapie biologique », est un traitement prometteur et un secteur très actif de la recherche sur plusieurs types de cancers. On utilise des cellules immunitaires ou leurs produits (les anticorps) fabriqués en laboratoire qui sont capables de reconnaître et tuer les cellules cancéreuses lorsqu'elles sont administrées à la personne atteinte d'un cancer. Plusieurs types d'immunothérapie sont approuvés ou sont sous étude afin de déterminer leur efficacité pour le traitement des cancers du sang.

L'immunothérapie a généralement moins d'effets secondaires à court terme que la plupart des chimiothérapies et des radiothérapies, qui détruisent les cellules cancéreuses et altèrent aussi rapidement la division des cellules normales. Ce sont les effets de la chimiothérapie sur les cellules normales qui causent la perte des cheveux, des lésions buccales, des nausées, une résistance réduite aux infections et d'autres effets secondaires.



## Types d'immunothérapie

Exemples de types d'immunothérapie utilisés ou sous étude pour traiter les cancers du sang :

- la thérapie aux anticorps monoclonaux;
- la radio-immunothérapie;
- les interférons et les interleukines;
- l'infusion de lymphocytes d'un donneur;
- la greffe de cellules souches allogéniques d'intensité réduite;
- la thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (thérapie CAR-T);
- les vaccins thérapeutiques contre le cancer.

L'immunothérapie est utilisée de plusieurs façons pour traiter le cancer du sang, notamment :

- en l'associant à d'autres types de traitement contre le cancer;
- comme traitement de maintien après une chimiothérapie combinée;
- dans certains cas, comme agent unique.

## Thérapie aux anticorps monoclonaux

Fabriqués en laboratoire, les anticorps monoclonaux (AcM) sont des immunoglobulines (des protéines qui aident l'organisme à combattre l'infection) qui sont utilisées :

- pour cibler et attaquer les cellules cancéreuses;
- pour administrer des toxines (radiations ou médicaments contre le cancer) directement aux cellules cancéreuses en causant moins de dommages aux cellules saines.

On appelle parfois le traitement aux anticorps monoclonaux « immunothérapie passive », parce qu'il ne stimule pas directement le système immunitaire du patient à répondre à la maladie. Plutôt, ce traitement imite les anticorps naturels fabriqués par l'organisme.

L'anticorps monoclonal se lie à la cible sur la cellule, bloquant ou entravant l'activité de la cellule cancéreuse. Parce que le médicament attaque une cible ou un marqueur spécifique sur la cellule, le traitement aux anticorps monoclonaux est aussi appelé « thérapie ciblée ».



**Le corps possède une série de points de contrôle qui régulent le système immunitaire. Certains de ces points de contrôle déclenchent la réponse immunitaire tandis que d'autres la freinent, ce qui permet la régulation du système immunitaire et la prévention de réponses immunitaires incontrôlées.**

On désigne par les lettres CD (de l'anglais *cluster designation*) et par un chiffre la cible de l'anticorps sur la surface de la cellule. Par exemple, l'anticorps monoclonal rituximab (Rituxan®) cible CD20 sur les lymphocytes B. L'anticorps monoclonal alemtuzumab (Campath®) cible CD52 sur les lymphocytes T et B, les cellules NK et les monocytes.

Les traitements aux anticorps monoclonaux sont généralement administrés en clinique externe, dans la plupart des cas sur plusieurs semaines. Le médicament est administré au moyen d'une aiguille placée dans une veine (perfusion intraveineuse ou IV) du bras. Le médecin pourrait prescrire des médicaments avant chaque perfusion pour diminuer certains effets secondaires. Le sang du patient sera analysé régulièrement entre les traitements et, une fois ceux-ci terminés, pour vérifier la présence d'autres effets secondaires.

Les effets secondaires les plus souvent signalés en réaction aux anticorps monoclonaux sont la fièvre et les frissons, la fatigue, les maux de tête et la nausée. L'essoufflement, une baisse de pression artérielle, un rythme cardiaque irrégulier, des douleurs à la poitrine et une basse numération globulaire sont d'autres effets secondaires moins courants mais plus graves.

On qualifie parfois les thérapies à anticorps monoclonaux comme étant « nus » ou « conjugués ». Quand il s'agit d'un anticorps nu, aucun produit chimique ni matière radioactive n'y sont attachés.

## Anticorps inhibiteurs du point de contrôle immunitaire

Le corps possède une série de points de contrôle qui régulent le système immunitaire. Certains de ces points de contrôle déclenchent la réponse immunitaire tandis que d'autres la freinent, ce qui permet la régulation du système immunitaire et la prévention de réponses immunitaires incontrôlées. Le système immunitaire est contrôlé un peu comme une auto dotée d'un accélérateur et d'une pédale de frein. Il y a deux façons de rendre le système immunitaire plus efficace à reconnaître les cellules cancéreuses. La première façon consiste à appuyer sur l'accélérateur en administrant des lymphokines et des cytokines qui stimulent les lymphocytes T et les cellules NK. La deuxième façon consiste à lever le pied de l'accélérateur, pour éliminer les influences qui freinent l'activité des cellules T et des cellules NK. Si le système immunitaire n'avait pas de frein, il pourrait devenir hors de contrôle et causer de sérieux dommages aux tissus sains, comme c'est le cas dans l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et d'autres maladies auto-immunes. Plusieurs « régulateurs négatifs » du système immunitaire ont été découverts, dont les molécules appelées PD1, PDL1 et CTLA4. Les médicaments avec anticorps monoclonaux qui bloquent ces molécules (par exemple le pidilizumab, le nivolumab et l'ipilimumab) ont récemment démontré leur efficacité impressionnante dans une variété de cancers, incluant le cancer du poumon, le mélanome et, plus récemment le lymphome hodgkinien et non hodgkinien récidivant. Le fait



d'associer des anticorps inhibiteurs à des anticorps antitumoraux tels que le Rituxan est l'une des avenues les plus prometteuses des recherches actuelles dans le domaine de l'immunothérapie.

## Les anticorps conjugués

La thérapie avec anticorps monoclonaux conjugués comprend un anticorps monoclonal lié à une substance radioactive appelée radio-isotope, à une toxine ou à un autre agent thérapeutique. Ils visent spécifiquement la cellule cancéreuse et épargnent les cellules normales qui n'expriment pas l'antigène cible.

## Radio-immunothérapie

La radio-immunothérapie est un autre type de thérapie aux anticorps monoclonaux conjugués qui associe un anticorps monoclonal (AcM) à un isotope radioactif pour administrer la radiothérapie directement aux cellules cancéreuses.

Lorsque l'on reçoit de la radio-immunothérapie, il faut prendre certaines précautions pour protéger les personnes de son entourage contre l'exposition à la radiation. Le médecin et l'infirmière expliqueront ces précautions qui sont faciles à comprendre et à appliquer, mais il est important de poser toutes ses questions à l'équipe d'oncologie.

La radio-immunothérapie agit graduellement, il pourrait donc s'écouler plusieurs mois avant que les cellules cancéreuses meurent et que les tumeurs s'atrophient. Le médecin surveille les effets du traitement par des examens physiques et des tests d'imagerie tels qu'un tomodensitogramme et la tomographie par émission de positrons (TEP).

La radio-immunothérapie est généralement bien tolérée.

## Interférons et interleukines

Les interférons et les interleukines sont des substances chimiques du corps appelées cytokines. Elles sont sécrétées par divers types de cellules et elles agissent sur d'autres cellules pour stimuler ou ralentir certaines de leurs actions. Les cytokines qui augmentent la production de cellules immunitaires peuvent être fabriquées en laboratoire et administrées pour traiter des infections et des cancers. On appelle parfois « immunothérapie non spécifique » le recours aux interférons et aux interleukines.

Les interférons (par exemple l'interféron alpha) sont des protéines produites par les lymphocytes qui aident l'organisme à résister aux infections et aux cancers. L'interféron alpha est l'interféron le plus utilisé pour traiter le cancer. Des doses

---

élevées d'interféron alpha peuvent bloquer la croissance des cellules cancéreuses. L'interféron alpha peut être utilisé pour traiter la leucémie à tricholeucocytes, la leucémie myéloïde chronique, le lymphome non hodgkinien ou le lymphome cutané à cellules T.

L'interféron alpha est généralement administré chaque jour ou plusieurs fois par semaine par injection sous-cutanée (sous la peau). De nouvelles formulations d'interféron (appelées PEG-interféron) sont maintenant disponibles en doses hebdomadaires. Puisque l'interféron stimule les propres défenses de l'organisme, les chercheurs explorent l'association de l'interféron alpha avec d'autres modificateurs de la fonction immunitaire ou avec une chimiothérapie.

Les interleukines sont des protéines produites par les lymphocytes. Elles activent la croissance et l'activité des cellules immunitaires telles que les lymphocytes et peuvent détruire les cellules cancéreuses. L'une de ces interleukines, l'IL-2, est sous étude le traitement de la leucémie, du lymphome et du myélome.

Au nombre des effets secondaires des traitements aux interférons ou aux interleukines, mentionnons de fortes fièvres, des frissons, des douleurs et de la fatigue. L'IL-2, particulièrement à fortes doses, peut causer une accumulation de fluides dans le corps. La personne sous traitement est gonflée et se sent très malade, ce qui pourrait nécessiter une hospitalisation.

## Infusion de lymphocytes du donneur

L'infusion de lymphocytes du donneur est une autre forme d'immunothérapie. On extrait les lymphocytes du sang d'un donneur et on les infuse à un patient ayant déjà reçu une greffe de cellules souches allogéniques de ce même donneur. Le donneur et le receveur ont un type de tissus très similaire mais non identique. C'est ce qui permet aux lymphocytes du donneur d'identifier les cellules du receveur comme cibles d'attaque. L'infusion de lymphocytes T du donneur initial de cellules souches pourrait induire une autre rémission. Ce type de traitement est sous étude pour déterminer si l'infusion de lymphocytes du donneur pourrait prévenir la récurrence chez certaines personnes ayant un risque élevé de récurrence après la greffe.

L'infusion de lymphocytes du donneur s'effectue généralement en clinique externe. Elle a surtout été utilisée pour traiter la leucémie myéloïde chronique récidivante, bien que les personnes qui ont une récurrence de leucémie aiguë, de leucémie lymphoïde chronique, d'un lymphome hodgkinien, d'un lymphome non hodgkinien ou d'un myélome pourraient aussi recevoir ce traitement.

Un risque potentiel lié à l'infusion de lymphocytes du donneur est un cas grave de la réaction du greffon contre l'hôte, lorsque les tissus du receveur (tels que la peau, le foie ou le tractus gastro-intestinal) sont attaqués par les cellules immunitaires du donneur.



## Greffe de cellules souches allogéniques d'intensité réduite

La greffe de cellules souches allogéniques d'intensité réduite est une autre approche d'immunothérapie. Les patients qui sont préparés à une greffe de cellules souches allogéniques d'intensité réduite (aussi appelée greffe non myoablative) reçoivent un traitement de conditionnement moins intense que dans le cas d'une greffe allogénique standard. Alors que la greffe standard utilise un traitement prégreffe pour détruire la plupart des cellules atteintes du patient, la greffe d'intensité réduite dépend presque exclusivement des cellules immunitaires du donneur pour combattre la maladie. L'efficacité des greffes d'intensité réduite dépend de l'effet du greffon contre la tumeur. Grâce à celui-ci, le nouveau système immunitaire du receveur (issu des cellules souches du donneur) peut détruire la plupart des cellules cancéreuses restantes. Ce dosage d'intensité réduite est aussi plus tolérable pour les personnes plus âgées, à qui les chimiothérapies à fortes doses ne conviendraient pas.

*L'efficacité des greffes d'intensité réduite dépend de l'effet du greffon contre la tumeur.*

La procédure utilise de faibles doses, soit de radiation, soit de chimiothérapie pour conditionner le patient (receveur). Un puissant traitement immunitaire est également donné pour supprimer les lymphocytes T du receveur et éviter le rejet des cellules souches du donneur. L'objectif est que les cellules souches s'établissent dans la moelle du receveur et produisent des lymphocytes (des cellules immunitaires) qui attaquent les cellules du cancer du sang. Si le traitement réussit, les cellules immunitaires produites à partir des cellules souches du donneur attaquent et suppriment les cellules cancéreuses restantes du receveur.

En plus des personnes plus âgées, la greffe d'intensité réduite peut être avantageuse :

- pour les personnes atteintes de cancers du sang à évolution plus lente;
- pour les personnes ayant certaines infections et pour qui une suppression prolongée de la moelle pourrait être dommageable;
- pour les personnes ayant d'autres affections médicales sérieuses.



Comme les greffes d'intensité réduite sont relativement récentes, leurs risques et leurs avantages n'ont pas encore été clairement établis. Comme c'est le cas pour la greffe de cellules souches allogéniques, la réaction maladie du greffon contre l'hôte est un risque potentiel. Les personnes intéressées à explorer la possibilité d'une greffe non myéloablative devraient discuter avec leur médecin de la pertinence de participer à un essai clinique.

## Thérapie CAR-T

La thérapie par lymphocytes ou cellules T à CAR ou *thérapie CAR-T* est un type de traitement personnalisé contre le cancer actuellement sous étude pour traiter les cancers du sang. Les médecins prélèvent dans le sang du patient des cellules T (cellules immunitaires) et modifient celles-ci génétiquement en y introduisant de l'ADN, ce qui provoque l'expression de récepteurs antigéniques chimériques (CAR, de l'anglais *chimeric antigen receptors*). Les CAR sont des protéines qui permettent aux cellules T de reconnaître une protéine spécifique (antigène) à la surface des cellules tumorales et d'attaquer celles-ci plus efficacement. Le nombre de cellules T génétiquement modifiées est multiplié en laboratoire jusqu'à atteindre des centaines de millions. Ces cellules sont ensuite réinjectées au patient afin qu'elles se multiplient et se mettent à chasser les cellules cancéreuses, contribuant ainsi à prévenir leur retour.

Les chercheurs ont indiqué que les CAR avaient induit des rémissions complètes chez 90% des patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et chez 50% des patients atteints

de leucémie lymphoïde chronique (LMA) qui n'avaient pas répondu à de multiples traitements préalables. Des rémissions saisissantes ont aussi été constatées chez certaines personnes atteintes de lymphomes des cellules B indolents et agressifs. Bien que la durée réelle de la réponse soit encore inconnue, certains patients sont restés en rémission pendant plus de deux ans après le traitement.

## Vaccins thérapeutiques contre le cancer

Des vaccins expérimentaux sont sous étude pour traiter certains types de cancer du sang. Les traitements sous étude visent à induire une réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses présentes dans l'organisme.

Les vaccins traditionnels, conçus pour prévenir les maladies infectieuses telles que la rougeole, les oreillons ou le tétanos, contiennent le même antigène (ou une partie de l'antigène) que celui qui cause la maladie, mais l'antigène du vaccin est soit mort, soit faible. L'antigène du vaccin n'est pas assez fort pour produire les signes et symptômes de la maladie, mais il est assez fort pour que l'organisme réagisse en produisant des anticorps qui préviendront l'infection si une personne était exposée à l'antigène.

Les vaccins mis au point pour traiter le cancer, quant à eux, ne préviennent pas la maladie comme le font les vaccins traditionnels, mais sont conçus pour traiter un cancer déjà présent. Des vaccins pour traiter les cancers du sang sont toujours en développement. La plupart des études sur les vaccins contre le cancer consistent à administrer au patient une chimiothérapie ou un autre traitement

**Les chercheurs ont indiqué que les CAR avaient induit des rémissions complètes chez 90% des patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et chez 50% des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LMA)**



standard pour réduire l'importance de la maladie dans l'organisme avant d'administrer le vaccin.

Idéalement, les vaccins thérapeutiques mis au point contre le cancer détruiront toutes cellules restantes après que d'autres types de traitements contre le cancer aient été utilisés, et aideront à prévenir le retour de la maladie. Certains vaccins thérapeutiques contre le cancer sont aussi étudiés chez des patients qui sont suivis en attente sous surveillance. L'objectif de telles études est de voir si un traitement précoce par vaccin est plus bénéfique que d'attendre que la maladie montre des signes d'évolution avant d'entamer le traitement.

## Questions à poser à votre médecin à propos de l'immunothérapie

Les personnes qui vivent avec un cancer du sang peuvent utiliser les questions suivantes pour discuter d'immunothérapie avec les membres de leur équipe d'oncologie.

- Pourquoi recommandez-vous ce type de traitement?
- Quels sont les risques associés à ce traitement?
- De quelle façon ce traitement agira-t-il sur ma maladie?
- Comment ce traitement me sera-t-il administré?
- À quelle fréquence le traitement me sera-t-il administré?
- Pendant combien de temps vais-je devoir suivre ce traitement?
- Comment saurez-vous si le traitement fonctionne?
- À quels effets secondaires dois-je m'attendre, durant ou après le traitement?
- Ce traitement est-il douloureux?
- Vais-je devoir modifier mes activités quotidiennes, mon travail ou mon programme d'activités physiques?
- Mon régime d'assurance couvrira-t-il ce traitement?
- Vais-je avoir besoin d'autres traitements contre le cancer? Et si oui, est-ce que ces traitements me seront administrés ensemble ou à différents moments?
- Existe-t-il des essais cliniques qui étudient ce traitement et qui seraient pertinents pour moi?

## Essais cliniques

Il peut être utile d'explorer la pertinence de participer à un essai clinique. Les essais cliniques ont pour but d'évaluer l'efficacité de nouveaux traitements avant leur approbation par Santé Canada comme traitements standard.

Les essais cliniques sont conçus de manière à être rigoureux et très sécuritaires. Il existe des essais cliniques pour les personnes qui viennent de recevoir un diagnostic, et d'autres pour celles ayant déjà été traitées pour un cancer. Parfois, un essai clinique est la meilleure option pour augmenter les taux de rémission et guérir les cancers du sang.

*Parfois, un essai clinique est la meilleure option pour augmenter les taux de rémission et guérir les cancers du sang.*

## Immunothérapies émergentes

Au nombre des secteurs prometteurs de recherche et des traitements immunologiques émergents, mentionnons les thérapies à cellules T spécifiques à un antigène tumoral, les cibles des points de contrôle immunitaires et des médicaments à petites molécules immunomodulateurs.

Avec la participation du  
gouvernement du Canada



Patrimoine  
canadien

Canadian  
Heritage



SOCIÉTÉ DE  
LEUCÉMIE &  
LYMPHOME  
DU CANADA™

Pour plus d'information, n'hésitez pas à communiquer avec nous :

**1 833 222-4884** • [canadainfo@lls.org](mailto:canadainfo@lls.org) • [sllcanada.org](http://sllcanada.org)