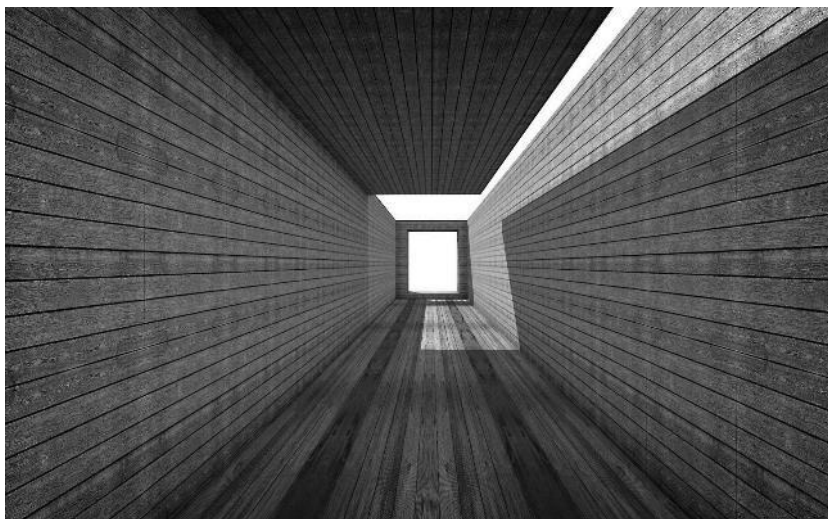




IMMUNOTHERAPIE ET THERAPIE CIBLEE EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

STÉPHANIE PROUST.
21/03/2019



CONTEXTE

UN PEU D'HISTOIRE



DE QUOI PARLE-T-ON?

- MEDECINE DE PRECISION
- CHANGEMENTS DE PARADIGME

Un cancer qui
grossit



Un corps qui
laisse le cancer
grossir

Cancérologie
d'organes



Cancérologie
stratifiée

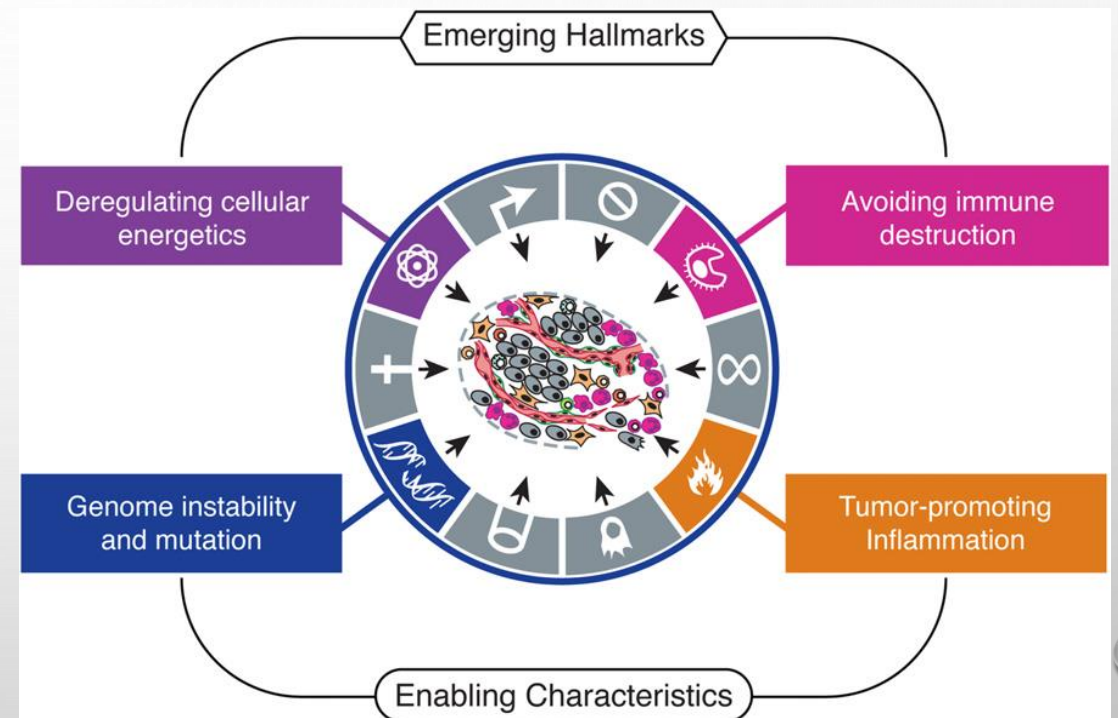
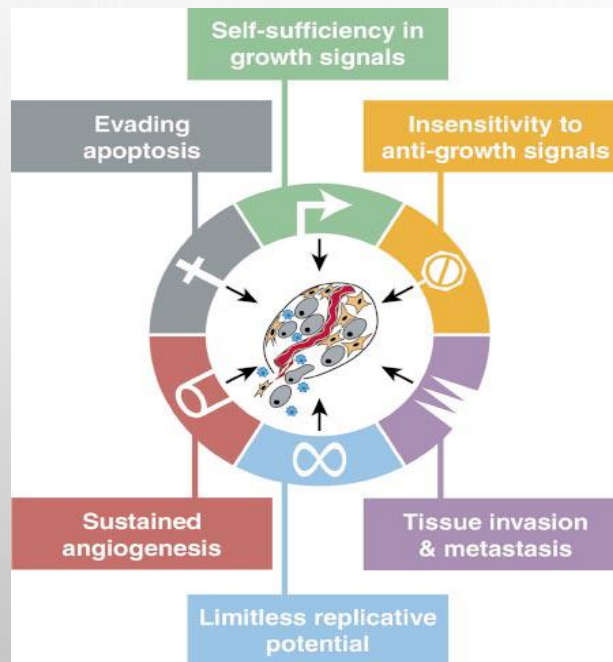


Cancérologie
personnalisée

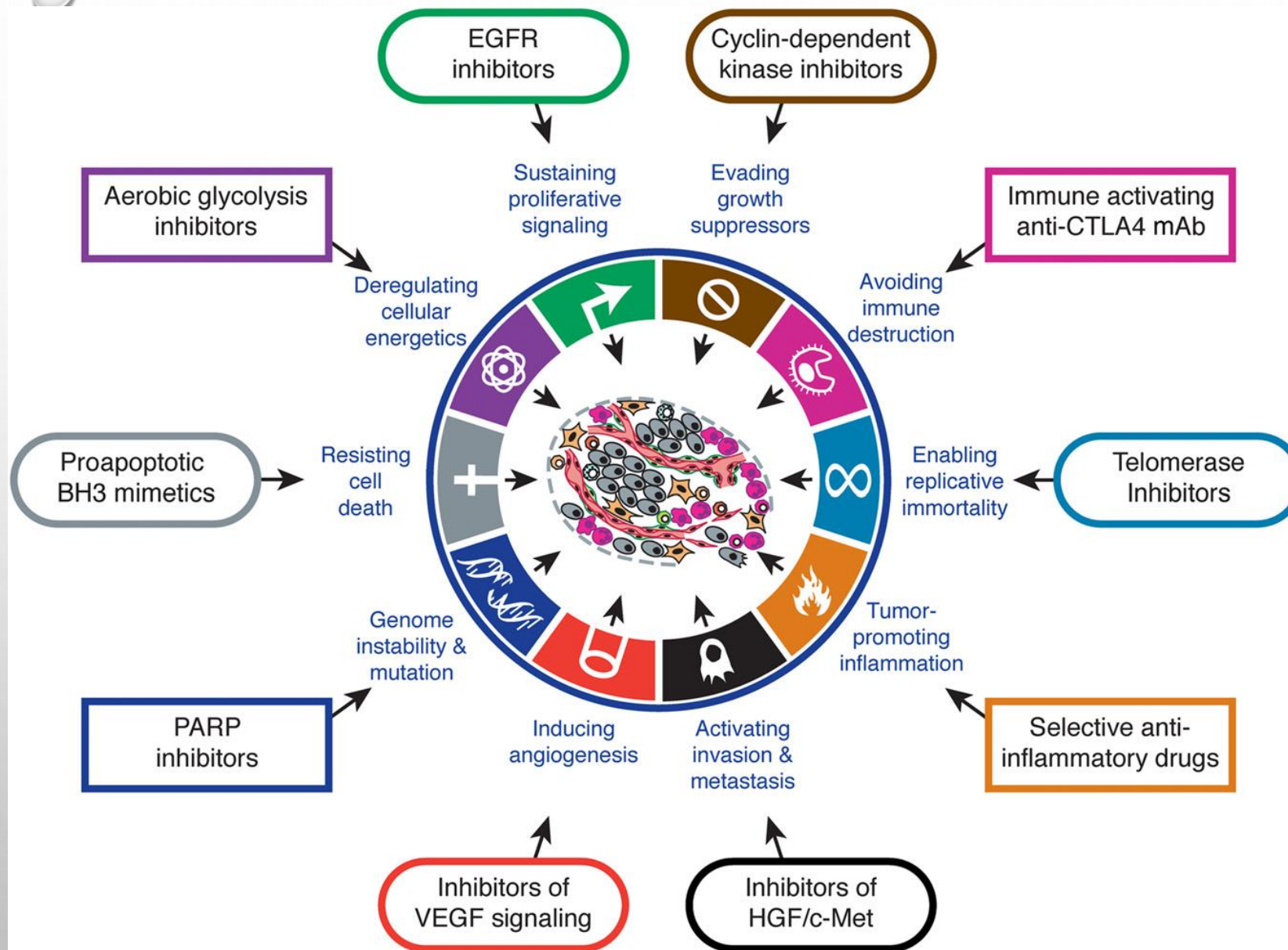
CENTRE SUR LA CELLULE TUMORALE



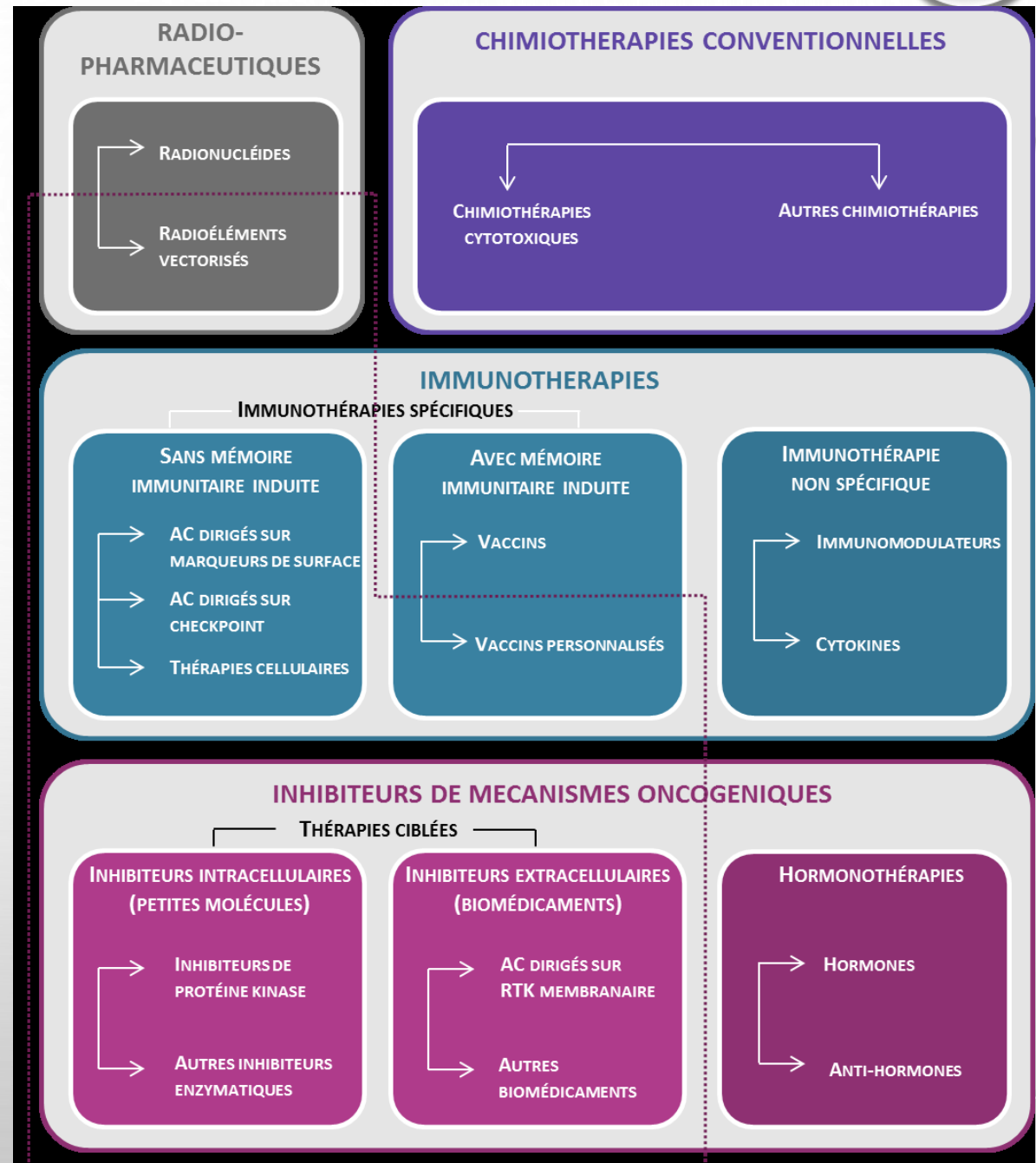
PRISE EN COMPTE DU MICROENVIRONNEMENT

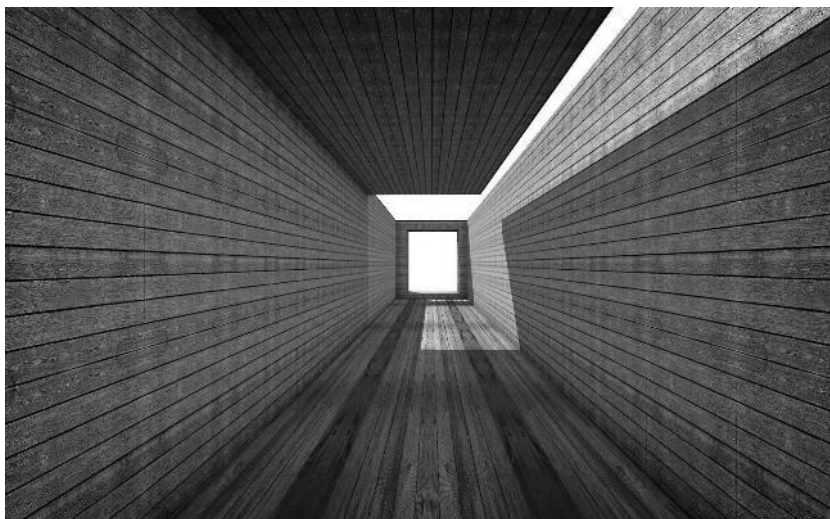


Hallmarks of cancer, 2000 révisé en 2011,
Hanahan et Wainbreg



CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS ANTICANCÉREUX (INCA)





COMMENT
CA MARCHE?

INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE

- TYROSINE KINASES = ENZYMES
- RÔLE MAJEUR DANS LA SIGNALISATION CELLULAIRE EN AVAL DES FACTEURS DE CROISSANCE.
- IMPLIQUÉE DANS DE NOMBREUX PROCESSUS DE RÉGULATION CELLULAIRE.
- L'ACTIVATION DE CES PROTÉINES, RÉCEPTEURS OU PROTÉINES INTRACELLULAIRES, PERMET D'INDUIRE LA PROLIFÉRATION ET LA CROISSANCE CELLULAIRE TUMORALE, DE RÉPRIMER L'APOPTOSE, ET DE PROMOUVOIR L'ANGIOGENÈSE ET LA DIFFUSION MÉTASTATIQUE.
- PARALLÈLEMENT À L'ACTIVATION DE CES ENZYMES PAR L'INTERMÉDIAIRE DE FACTEURS DE CROISSANCE, L'AUTOACTIVATION DES TYROSINE KINASES EST LIÉE À L'ACQUISITION D'ANOMALIES GÉNÉTIQUES AU COURS DE L'ONCOGENÈSE

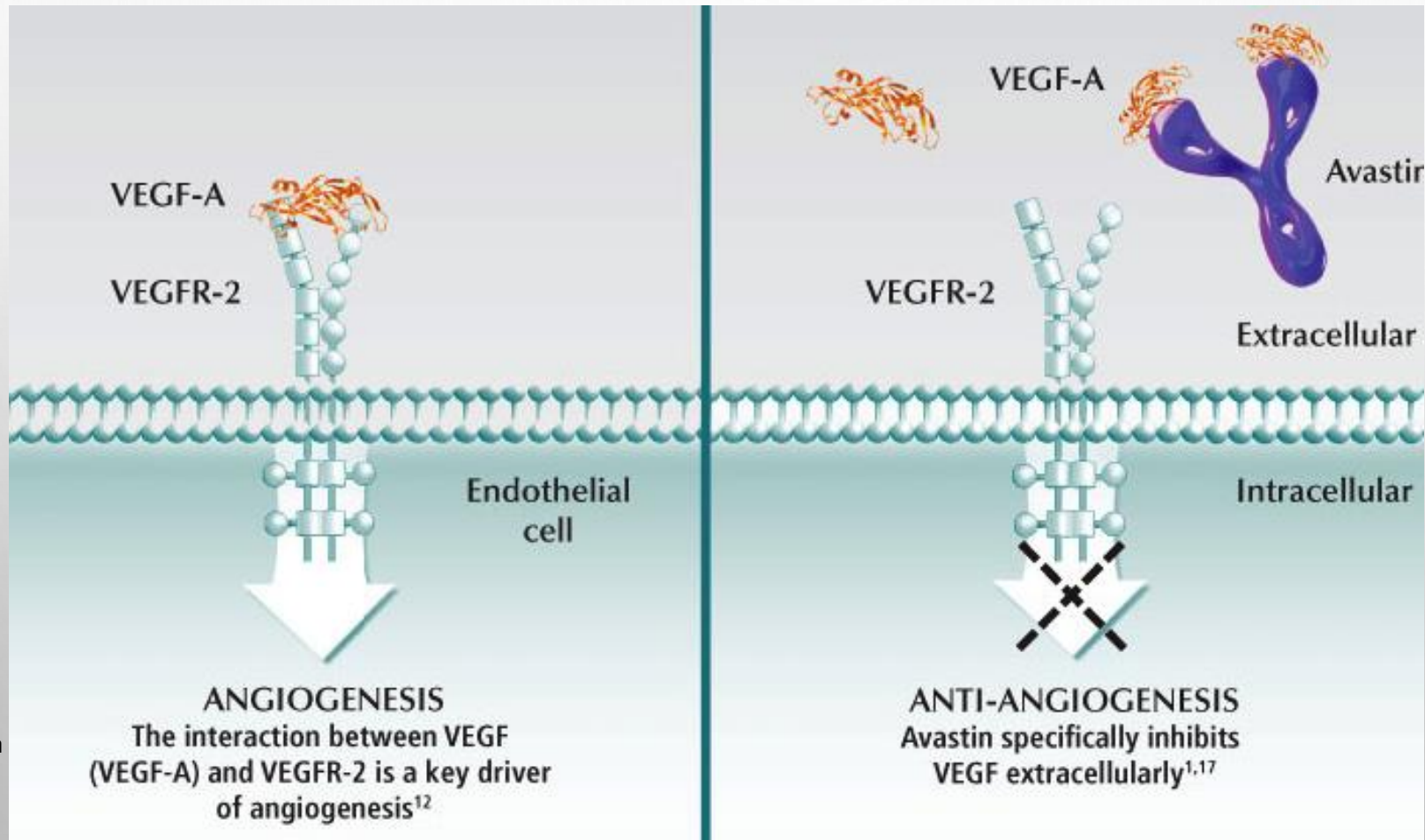
INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE

- DEUX VOIES IMPORTANTES POUR AGIR SUR LES KINASES :
- LES ANTICORPS MONOCLONAUX POUR AGIR SUR LES KINASES AYANT UNE PARTIE EXTRACELLULAIRE (BLOCAGE DES RÉCEPTEURS)
- LES « PETITES MOLÉCULES » OU INHIBITEURS QUI AGISSENT AU NIVEAU INTRACELLULAIRE.

INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE

- ELLES PEUVENT ÊTRE CLASSÉES ÉGALEMENT EN FONCTION DE LEUR MODE DE FONCTIONNEMENT, OU DE CE QU'ELLES CIBLENT AU SEIN DES CELLULES.
- . LES INHIBITEURS D'ENZYMES QUI VONT INTERAGIR AVEC UNE OU DES ÉTAPES DE L'ACTIVATION DES FACTEURS DE CROISSANCE CELLULAIRE
- . LES INDUCTEURS DE L'APOPTOSE
- . LES INHIBITEURS DE L'ANGIOGENÈSE ET LA NÉO-ANGIOGENÈSE

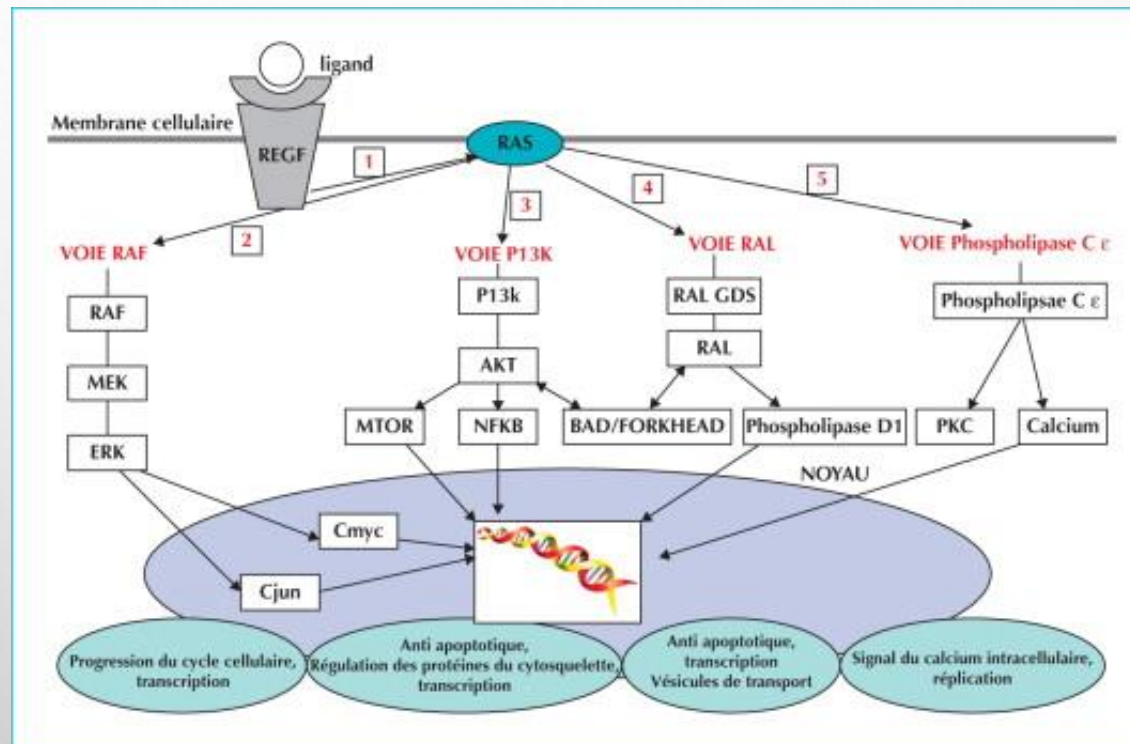
EXEMPLE DU BEVACIZUMAB (AVASTIN)



Ajouter un

ACTION SUR LES VOIES DE SIGNALISATION

Quelques exemple
Anti BRAF: vemurafenib
Anti mTor: sirolimus ou
temsirolimus
Anti Mek: trametinib

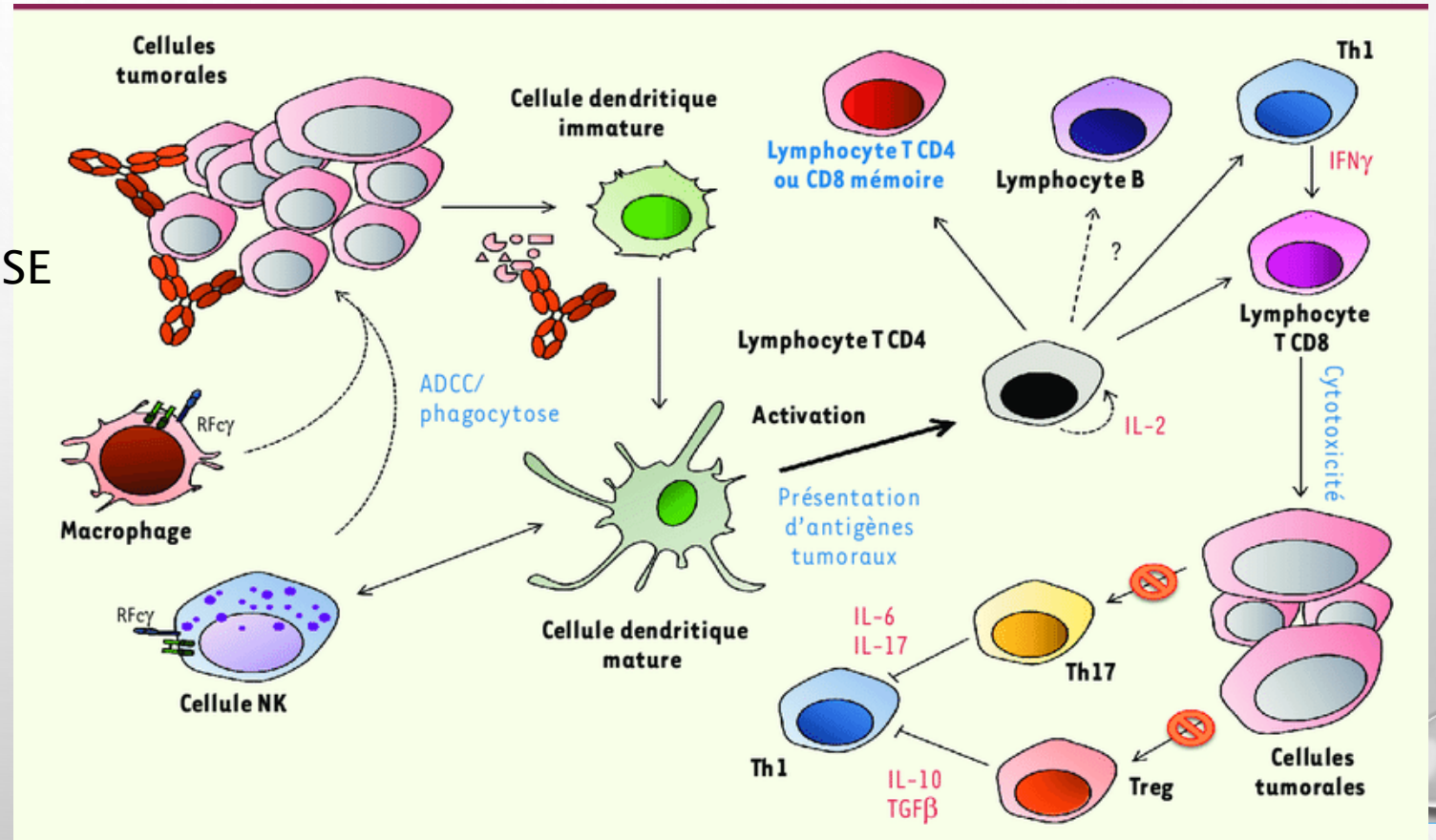


PRINCIPES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

PLUSIEURS MECANISMES

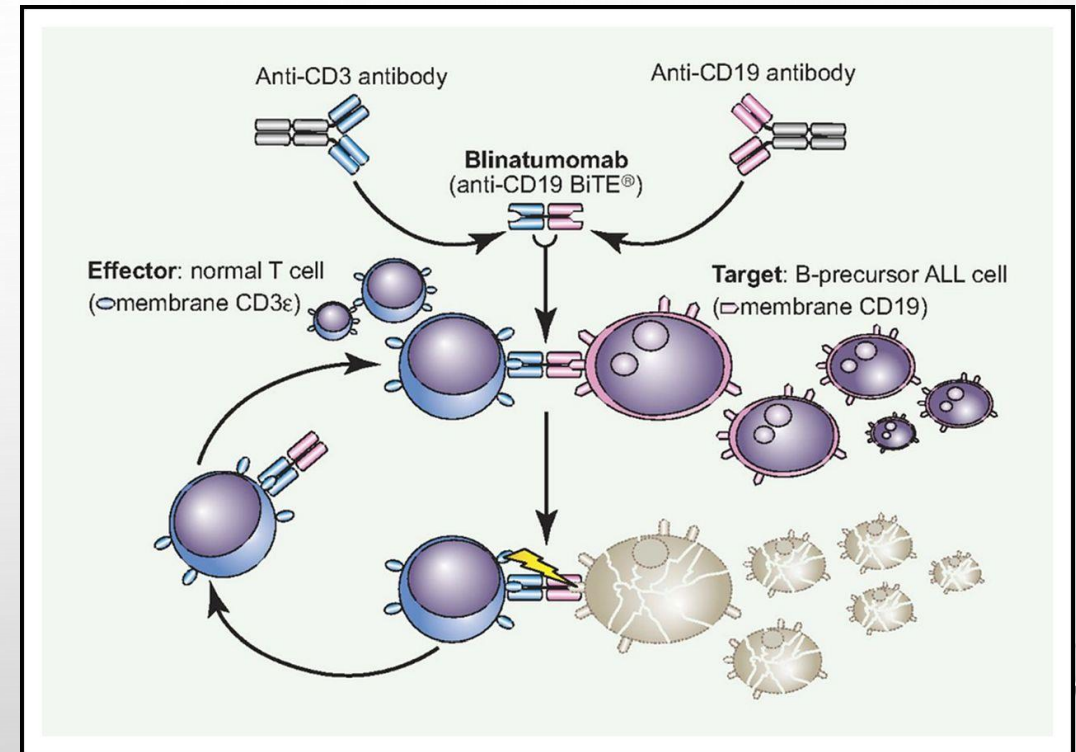
- CYTOTOXICITE

- DEPENDANTE DU COMPLEMENT
- DEPENDANT DES AC
- DEPENDANT DE LA PHAGOCYTOSE

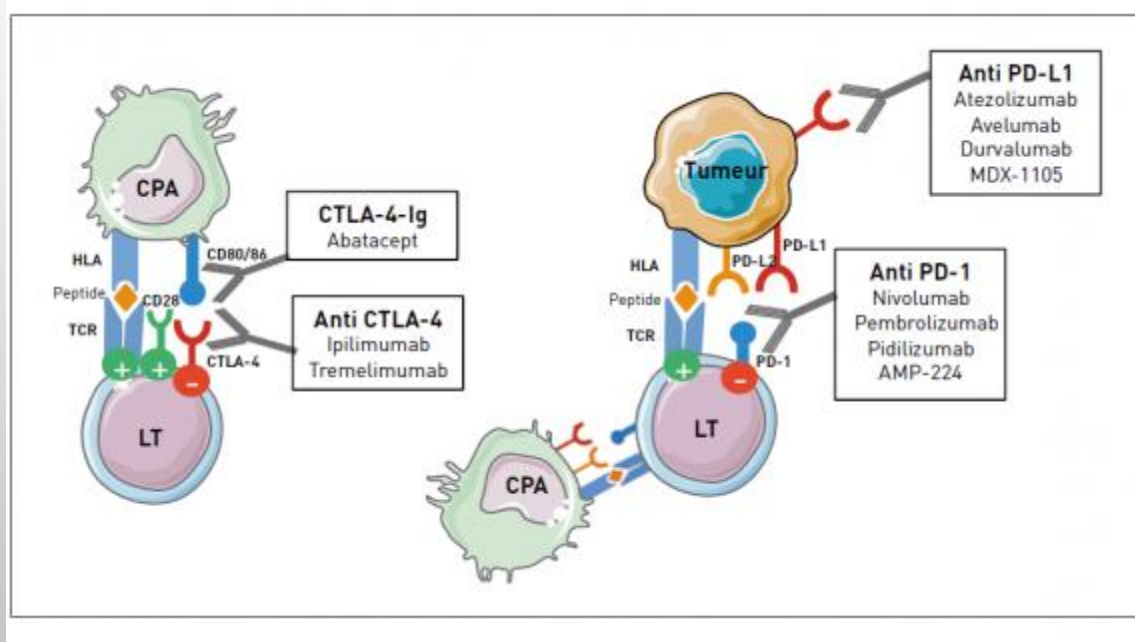


EXEMPLE DU BLINATUMOMAB

- IL S'AGIT D'UN AC MONOCLONAL SE FIXANT EN MEME TEMPS SUR LES LYMPHOCYTES T CYTOTOXIQUES (T CD3) ET LES LYMPHOCYTES B DE TYPE CD19 PERMETTANT LA DESTRUCTION DES LYMPHO B
- UTILISE DANS LES LAL B

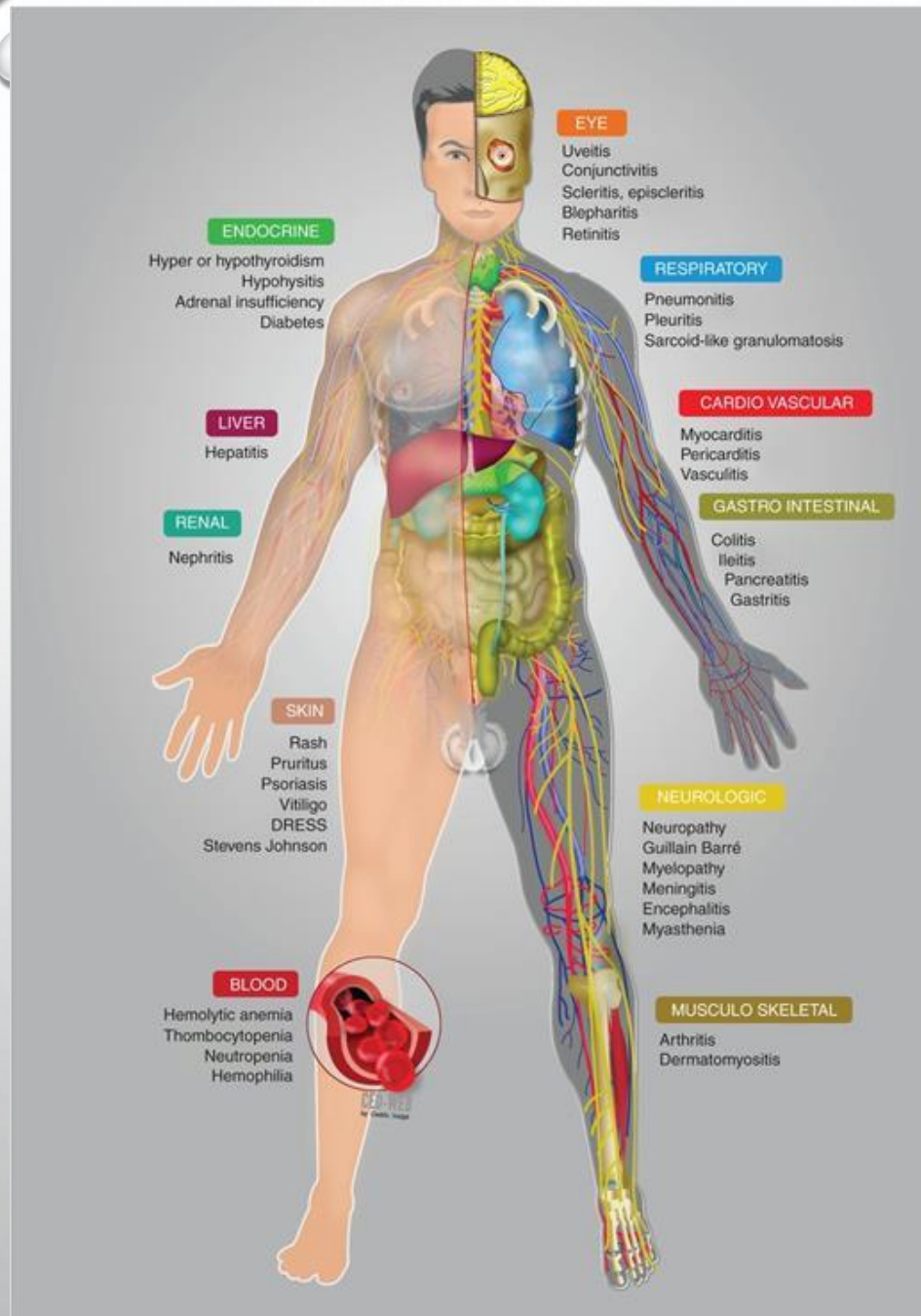


INHIBITEURS DE CHECK POINT



- TUMEURS PRESENTANT PEU DE MUTATIONS
- AVEC IMMATURITE DU SYSTEME IMMUNITAIRE
- ICI SEULS PEU ACTIFS EN PEDIATRIE SAUF LYMPHOME ET TUMEURS MMR DEFICIENTS
- HYPER PROGRESSION

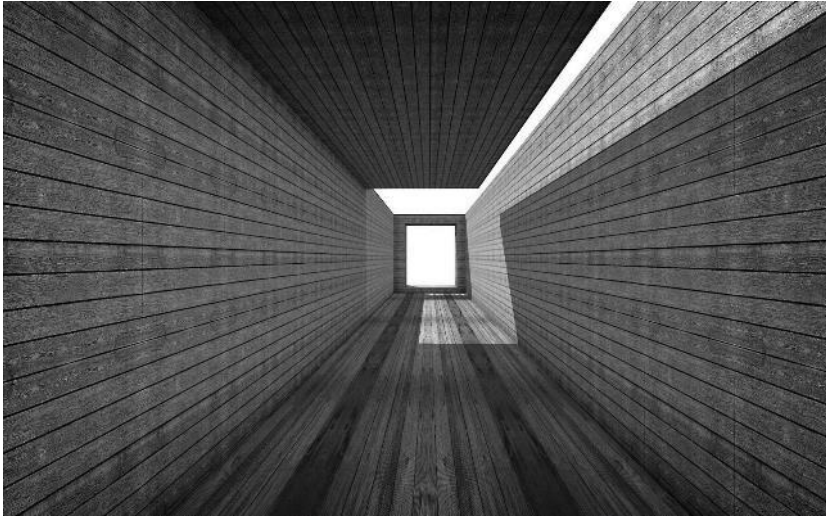
DES EFFETS SECONDAIRES DIFFÉRENTS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE



Management of immune
checkpoint blockade
dysimmune toxicities: a
collaborative position paper
Champiat et al. Annals of
Oncology 2016

CONSÉQUENCES

- NOUVEAUX EFFETS SECONDAIRES
- NOUVEAU RESEAU DE RECOURS
 - DERMATOLOGUES
 - CARDIOLOGUES
 - OPHTALMOLOGUES



ET EN
PEDIATRIE?

PLUSIEURS ÉTUDES EN COURS

- **MAPPYACTS** MOLECULAR PROFILING FOR PEDIATRIC AND YOUNG ADULT CANCER TREATMENT STRATIFICATION: CONCERNE LES MALADIES REFRACTAIRES OU EN RECHUTE
- **MICCHADO** CARACTÉRISATION MOLÉCULAIRE ET IMMUNOLOGIQUE DES CANCERS PÉDIATRIQUES A HAUT RISQUE, AU DIAGNOSTIC, PENDANT LE TRAITEMENT ET LE SUIVI – EVALUATIONS BIOLOGIQUES CHEZ L'ENFANT, L'ADOLESCENT ET LE JEUNE ADULTE
- **ESMART**: EUROPEAN PROOF-OF-CONCEPT THERAPEUTIC STRATIFICATION TRIAL OF MOLECULAR ANOMALIES IN RELAPSED OR REFRACTORY TUMORS
- **BIOMEDE**: BIOLOGICAL MEDICINE FOR DIFFUSE INTRINSIC PONTINE GLIOMA
- (DIPG) ERADICATION
- **SACHA**: REGISTRE

EXEMPLE DE BIOMEDE

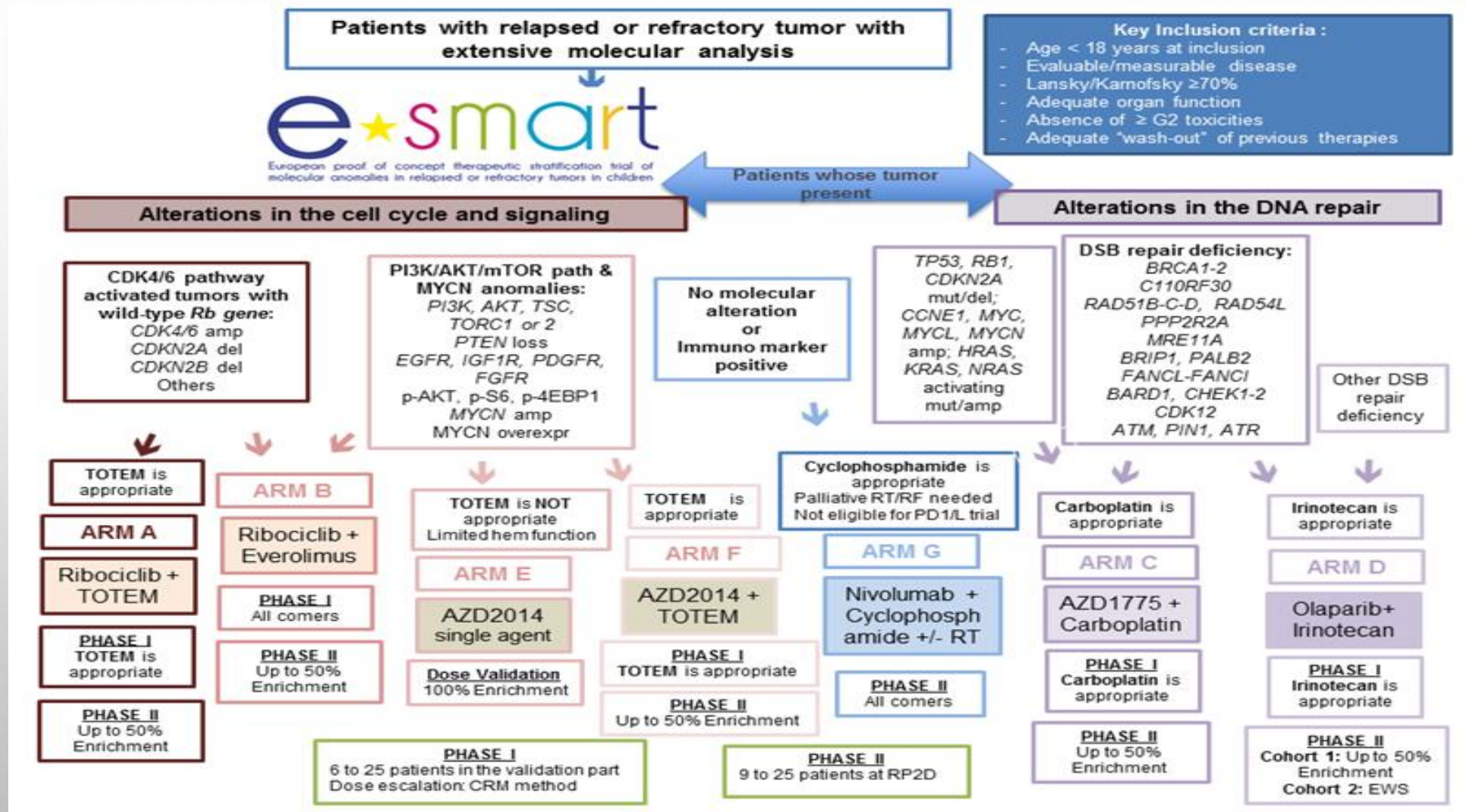
Biomarker status	EGFR overexpression	EGFR negative	EGFR unknown*
PTEN loss	R3	R2	R3
PTEN positive (no PTEN loss)	R1	No Randomisation ⇒ dasatinib	R1
PTEN unknown	R3	R2	R3

R1 subtrial: erlotinib versus dasatinib

R2 subtrial: everolimus versus dasatinib

R3 subtrial: erlotinib versus everolimus versus dasatinib

TREATMENT ALLOCATED



CONCLUSION

MECANISMES COMPLEXES

NECESSITE D'IDENTIFIER DES
BIOMARQUEURS

IMMUNOTHERAPIE POUR TOUS?

INTERET DES COMBINAISONS

