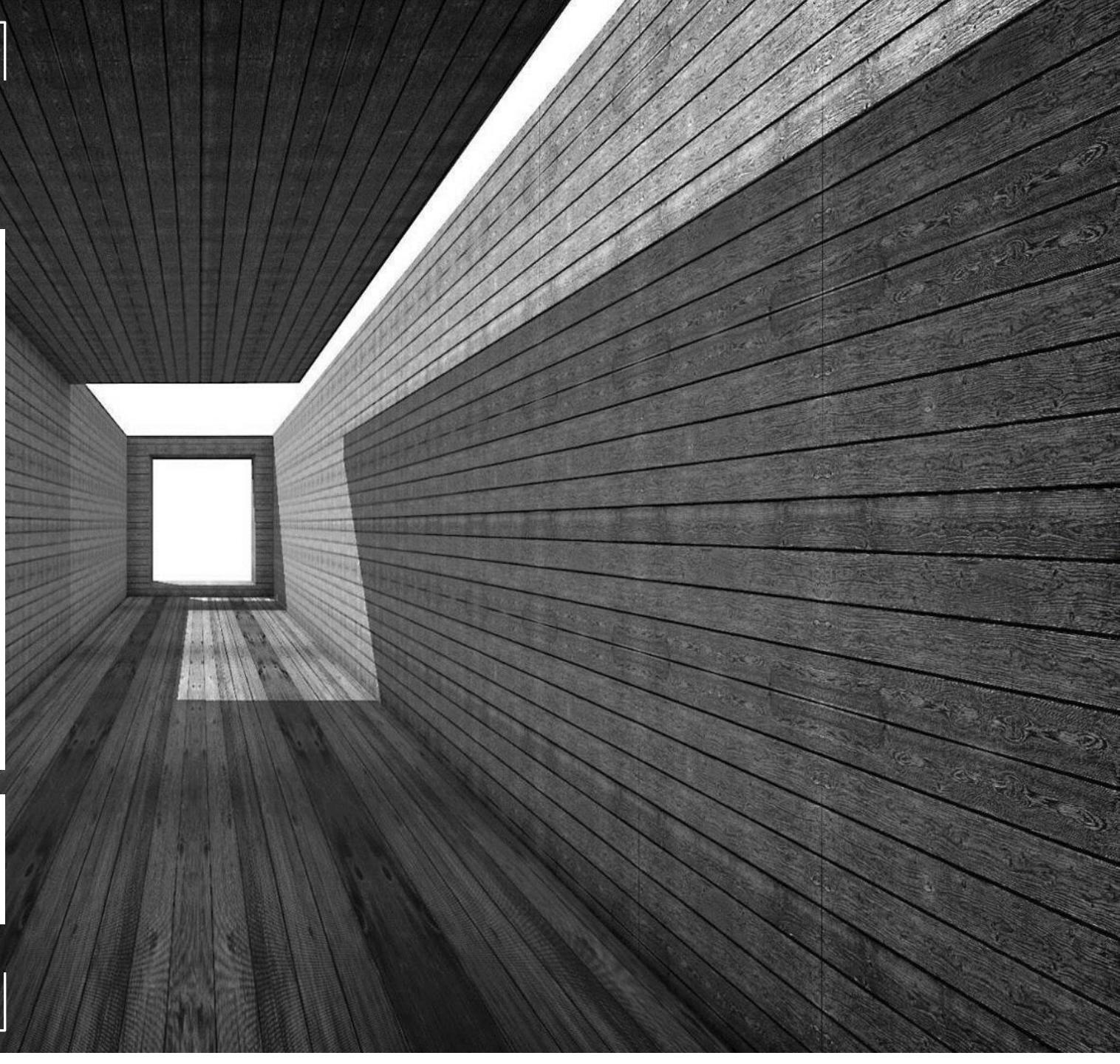
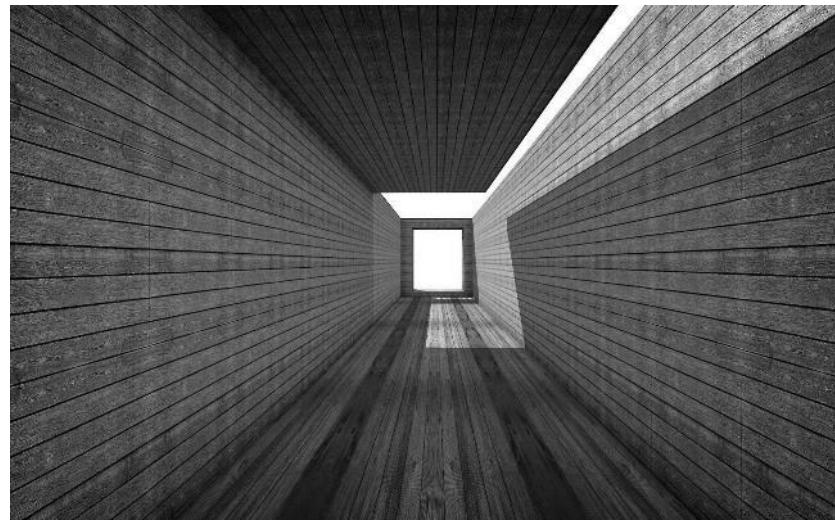


IMMUNOTHERAPIE ET THERAPIE CIBLEE EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

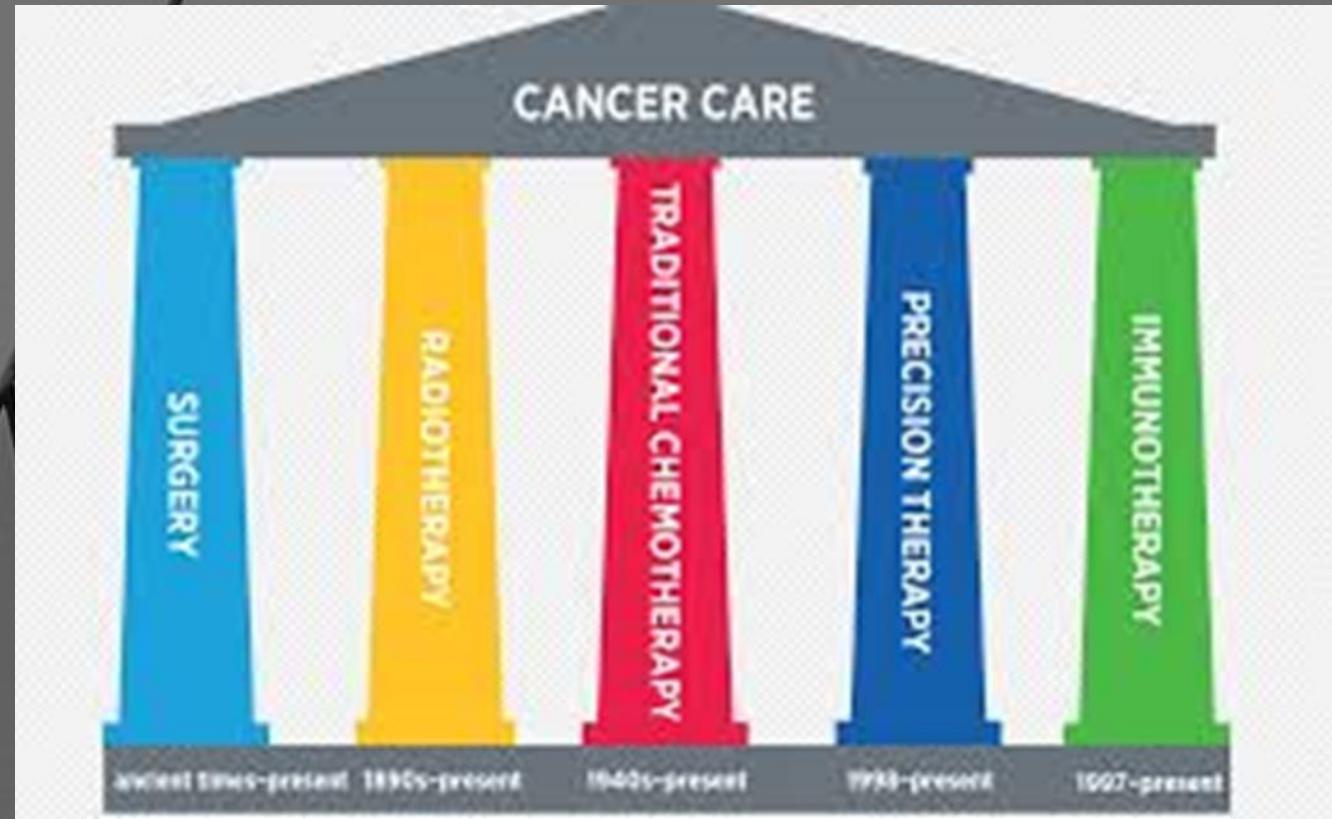
STÉPHANIE PROUST.
21/03/2019





CONTEXTE

UN PEU D'HISTOIRE

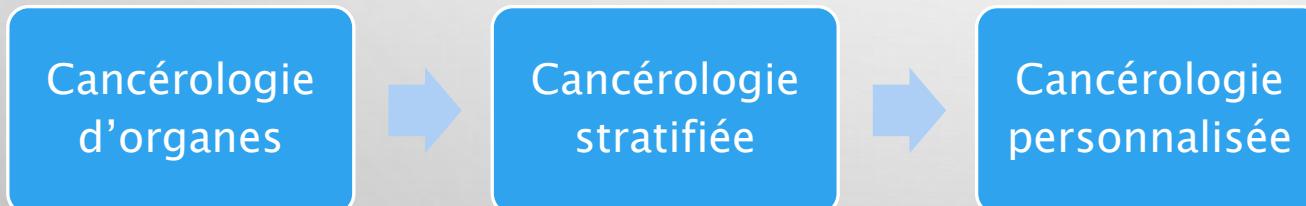


DE QUOI PARLE-T-ON?

- MEDECINE DE PRECISION
- CHANGEMENTS DE PARADIGME

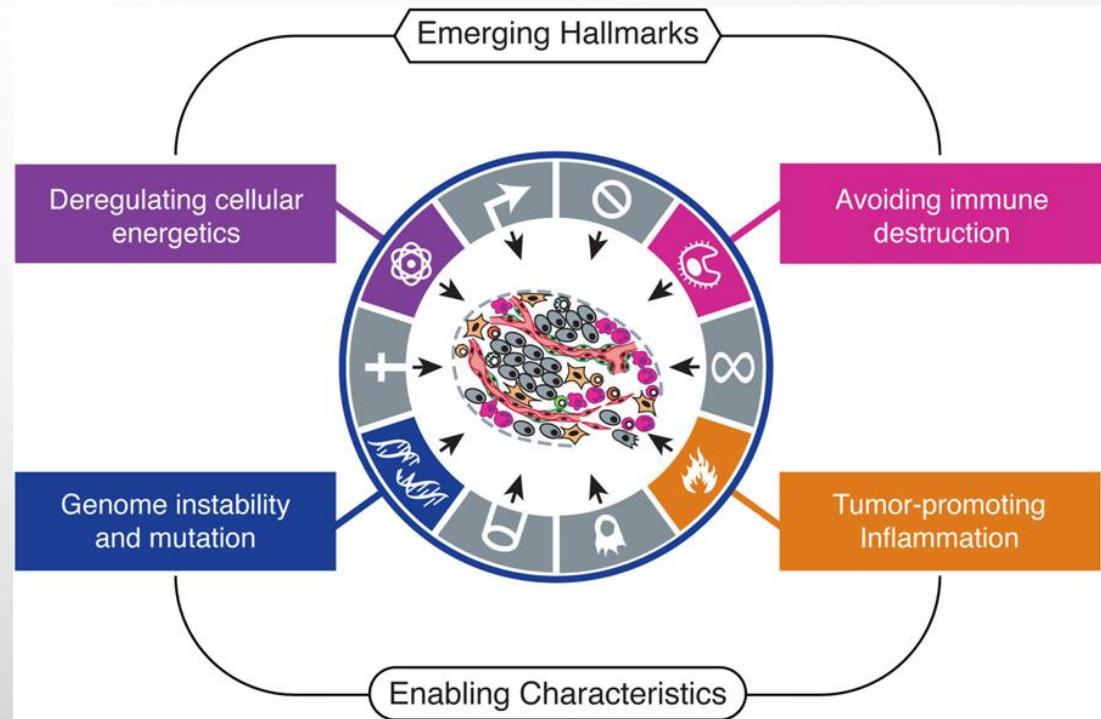
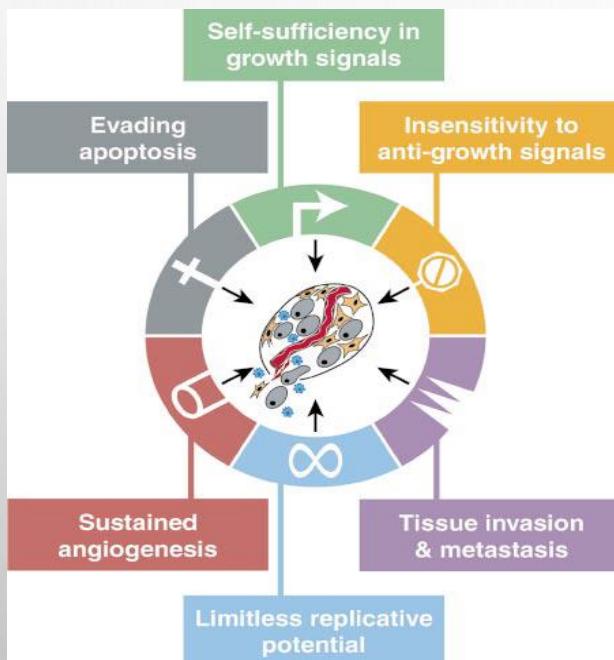
Un cancer qui grossit

Un corps qui laisse le cancer grossir



CENTRE SUR LA CELLULE TUMORALE

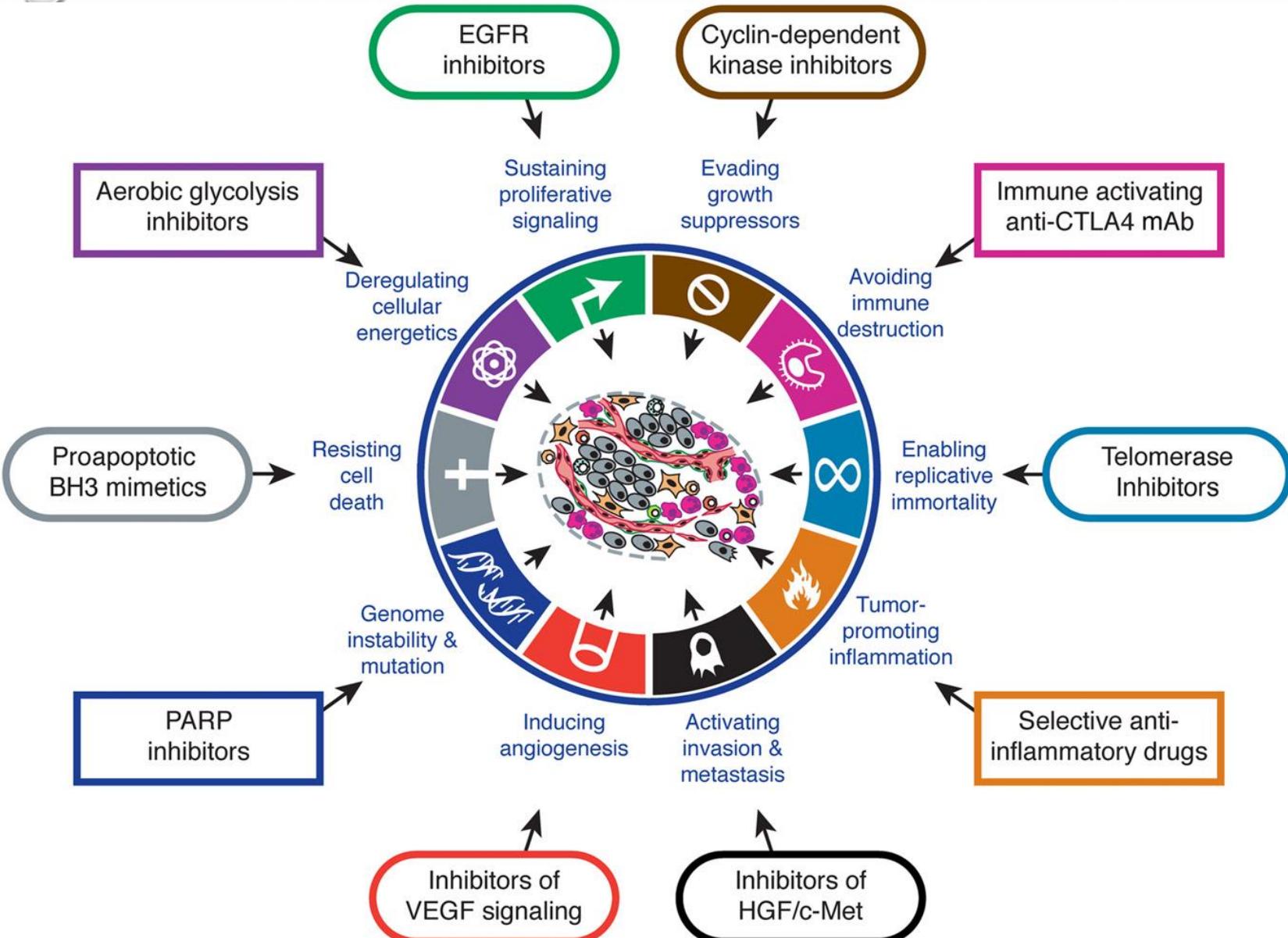
→ PRISE EN COMPTE DU MICROENVIRONNEMENT



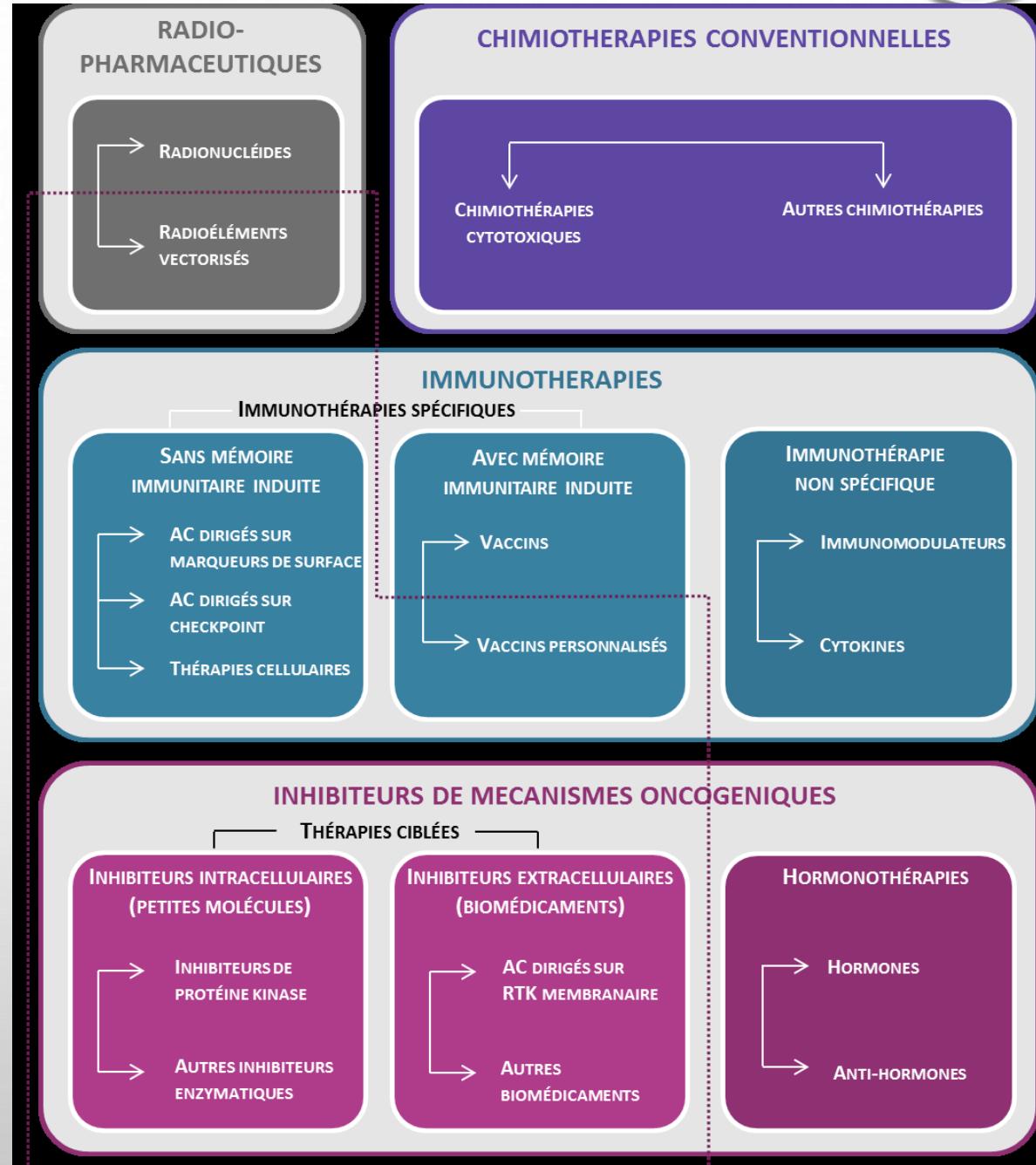
Hallmarks of cancer, 2000 révisé en 2011,
Hanahan et Wainbreg

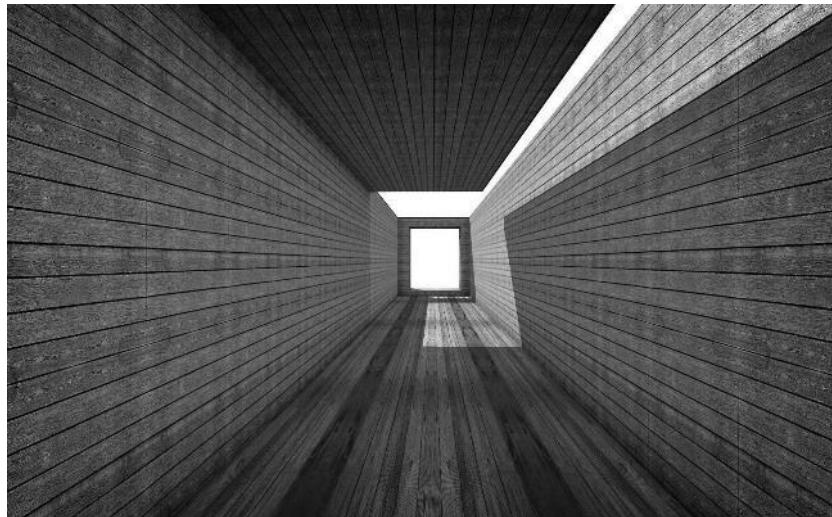
4

Contoso Ltd.



CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS ANTICANCÉREUX (INCA)





COMMENT
CA MARCHE?

Contoso Ltd.

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

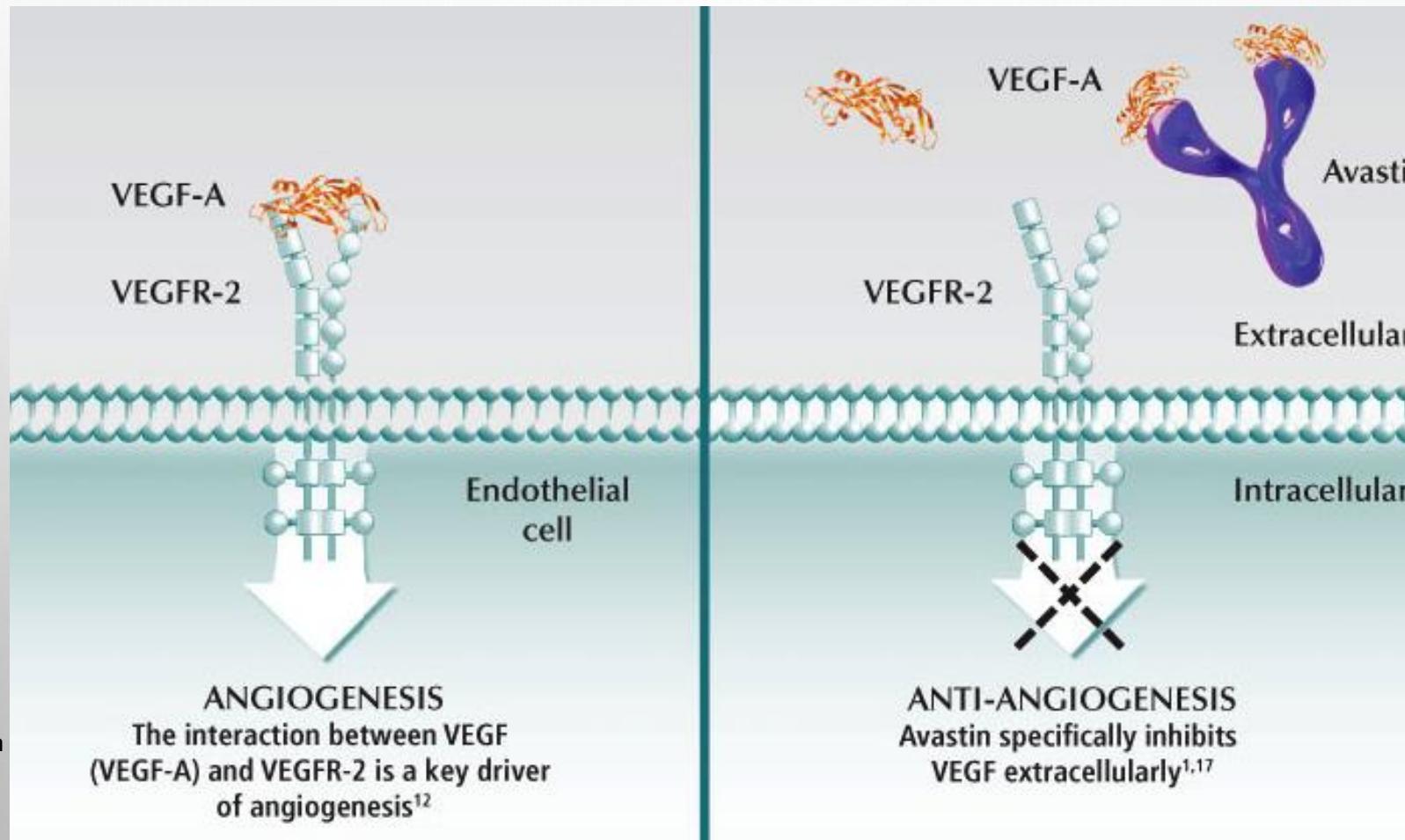
INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE

- 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

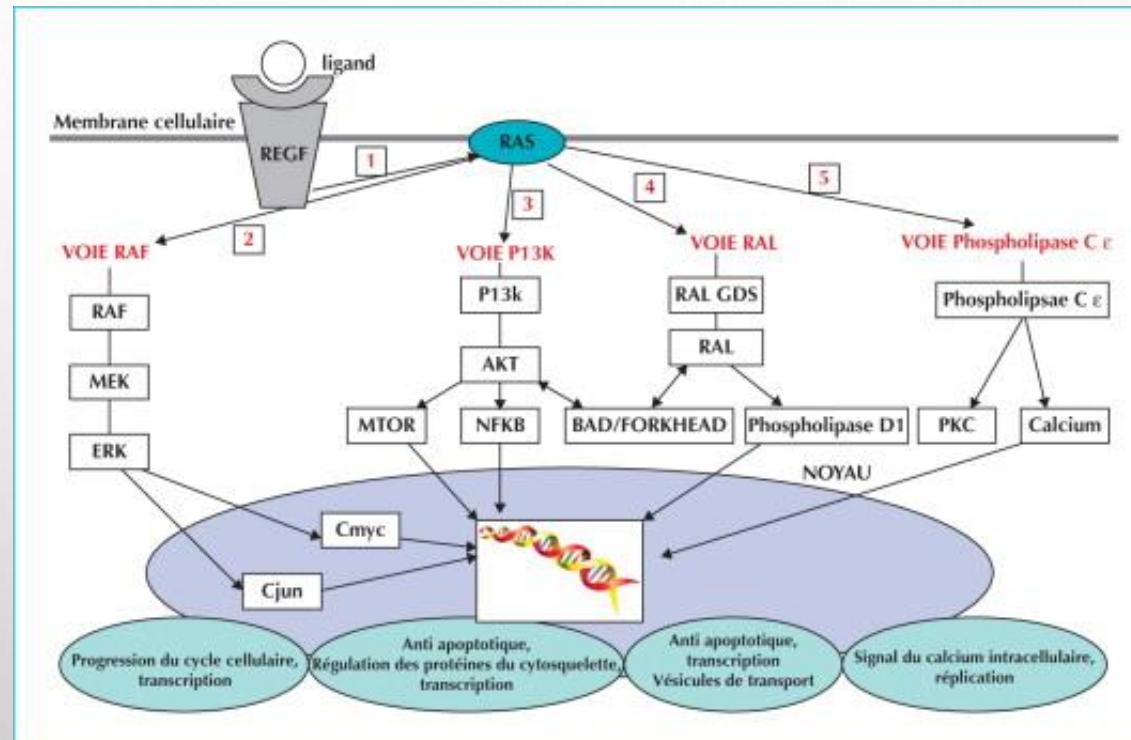
- ELLES PEUVENT ÊTRE CLASSÉES ÉGALEMENT EN FONCTION DE LEUR MODE DE FONCTIONNEMENT, OU DE CE QU'ELLES CIBLENT AU SEIN DES CELLULES.
- . LES INHIBITEURS D'ENZYMES QUI VONT INTERAGIR AVEC UNE OU DES ÉTAPES DE L'ACTIVATION DES FACTEURS DE CROISSANCE CELLULAIRE
- . LES INDUCTEURS DE L'APOPTOSE
- . LES INHIBITEURS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

EXEMPLE DU BEVACIZUMAB (AVASTIN)



ACTION SUR LES VOIES DE SIGNALISATION

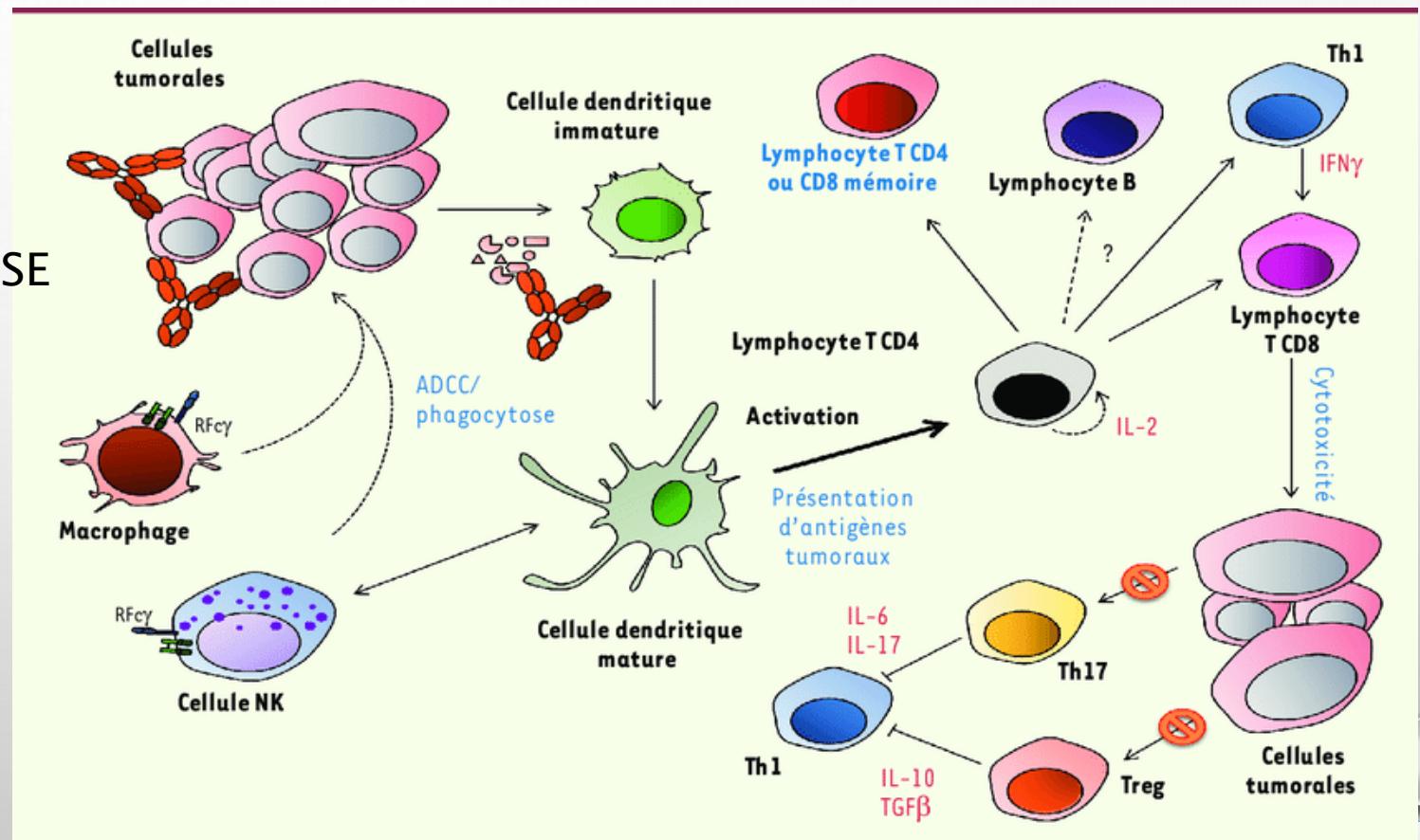
Quelques exemple
Anti BRAF: vemurafenib
Anti mTor: sirolimus ou temsirolimus
Anti Mek: trametinib



PRINCIPES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

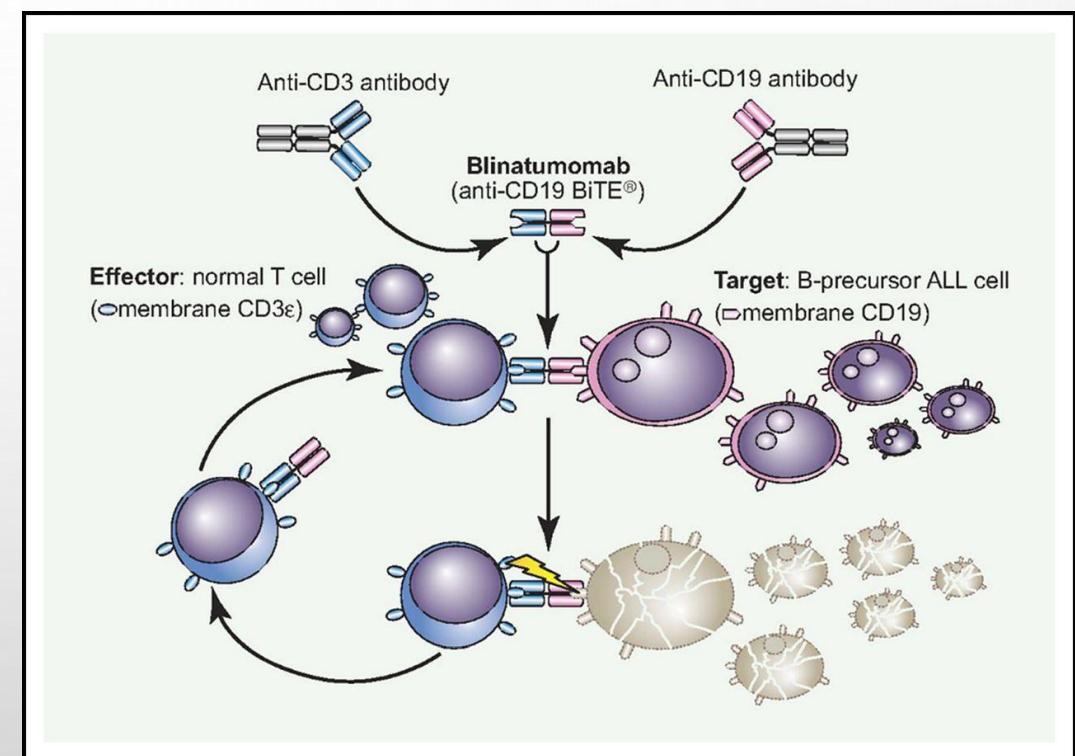
PLUSIEURS MECANISMES

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

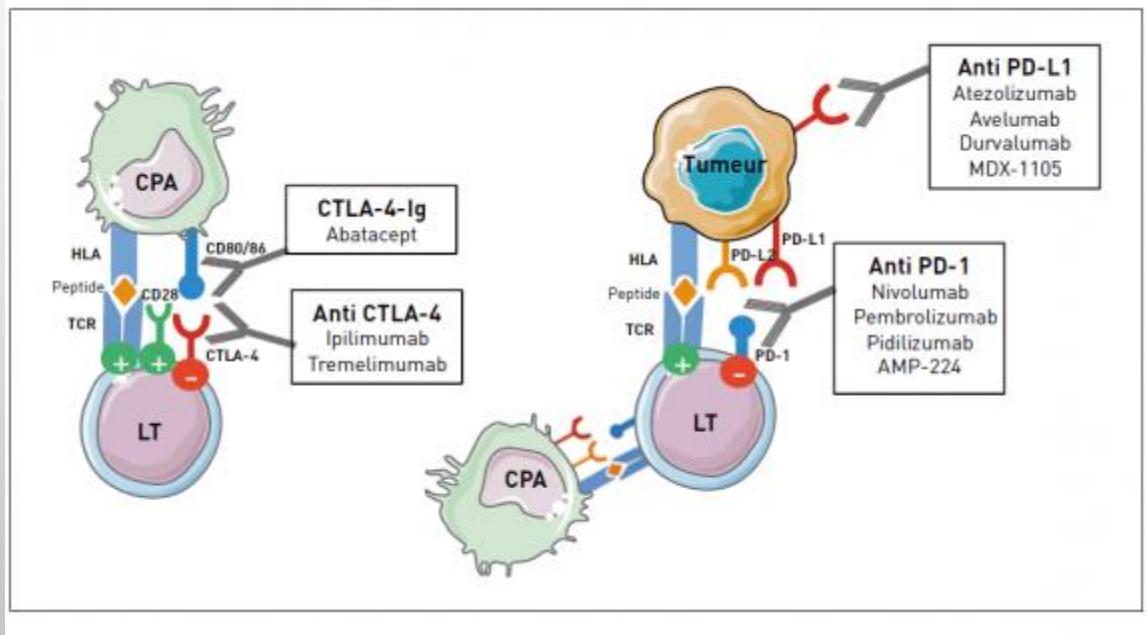


EXEMPLE DU BLINATUMOMAB

- 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

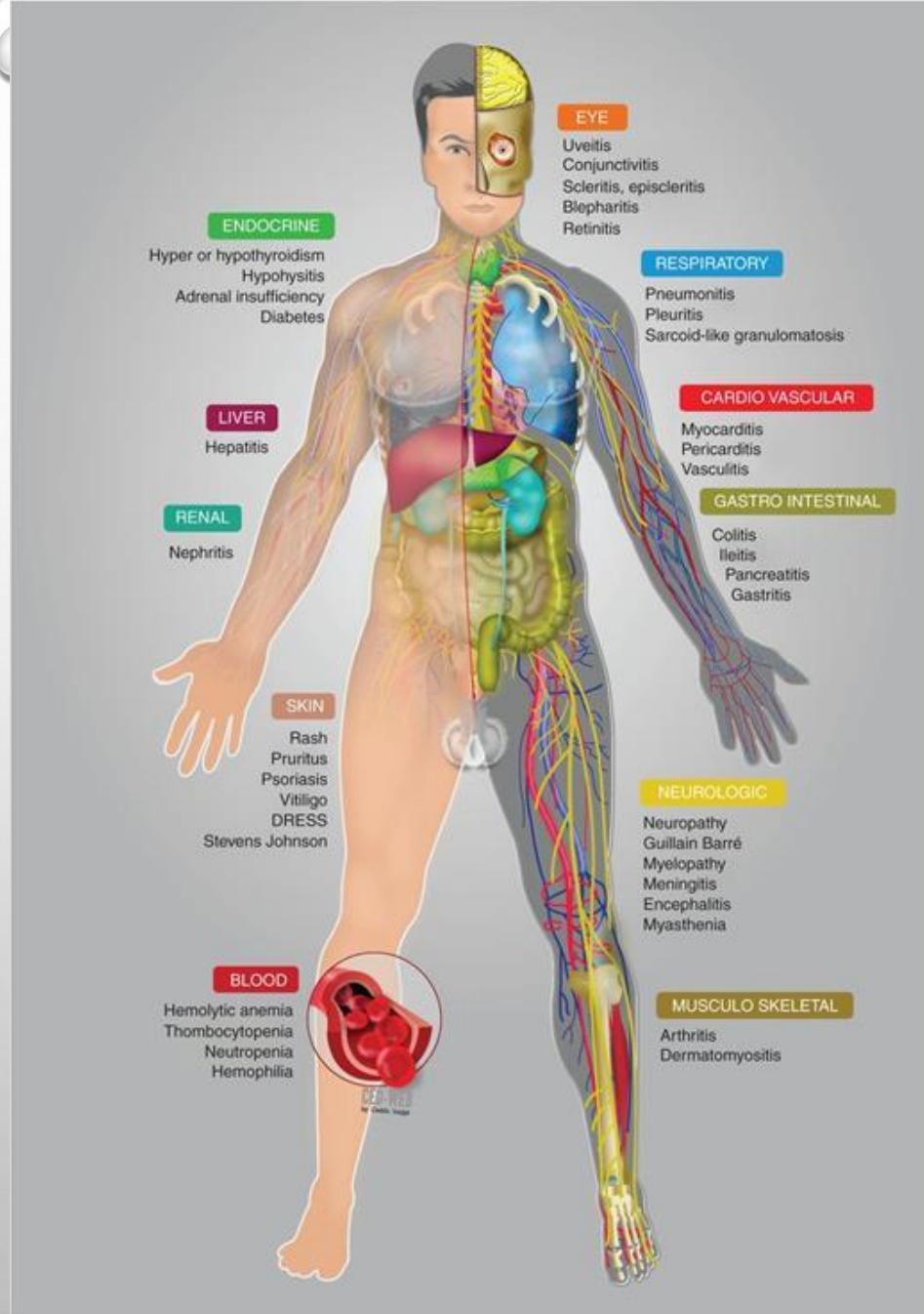


INHIBITEURS DE CHECK POINT



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

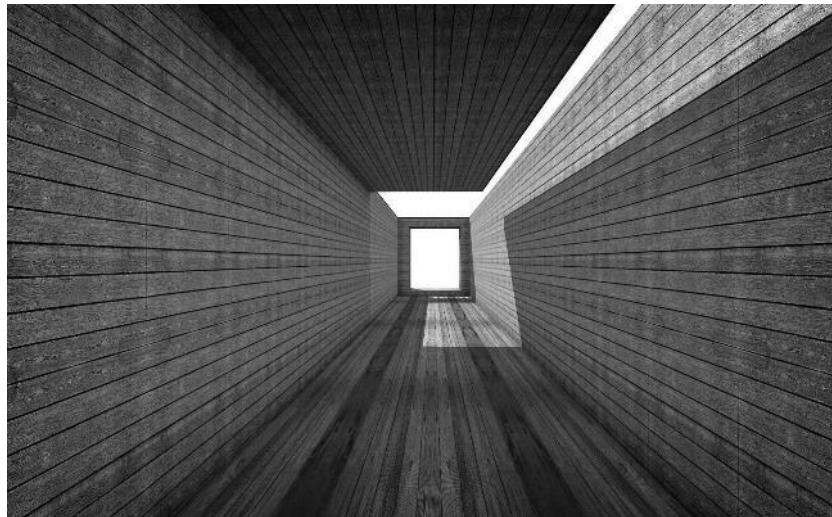
DES EFFETS SECONDAIRES DIFFÉRENTS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE



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

CONSÉQUENCES

- NOUVEAUX EFFETS SECONDAIRES
- NOUVEAU RESEAU DE RE COURS
 - DERMATOLOGUES
 - CARDIOLOGUES
 - OPHTALMOLOGUES



ET EN
PEDIATRIE?

Contoso Ltd.

PLUSIEURS ÉTUDES EN COURS

- MAPPYACTS MOLECULAR PROFILING FOR PEDIATRIC AND YOUNG ADULT CANCER TREATMENTSTRATIFICATION: 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

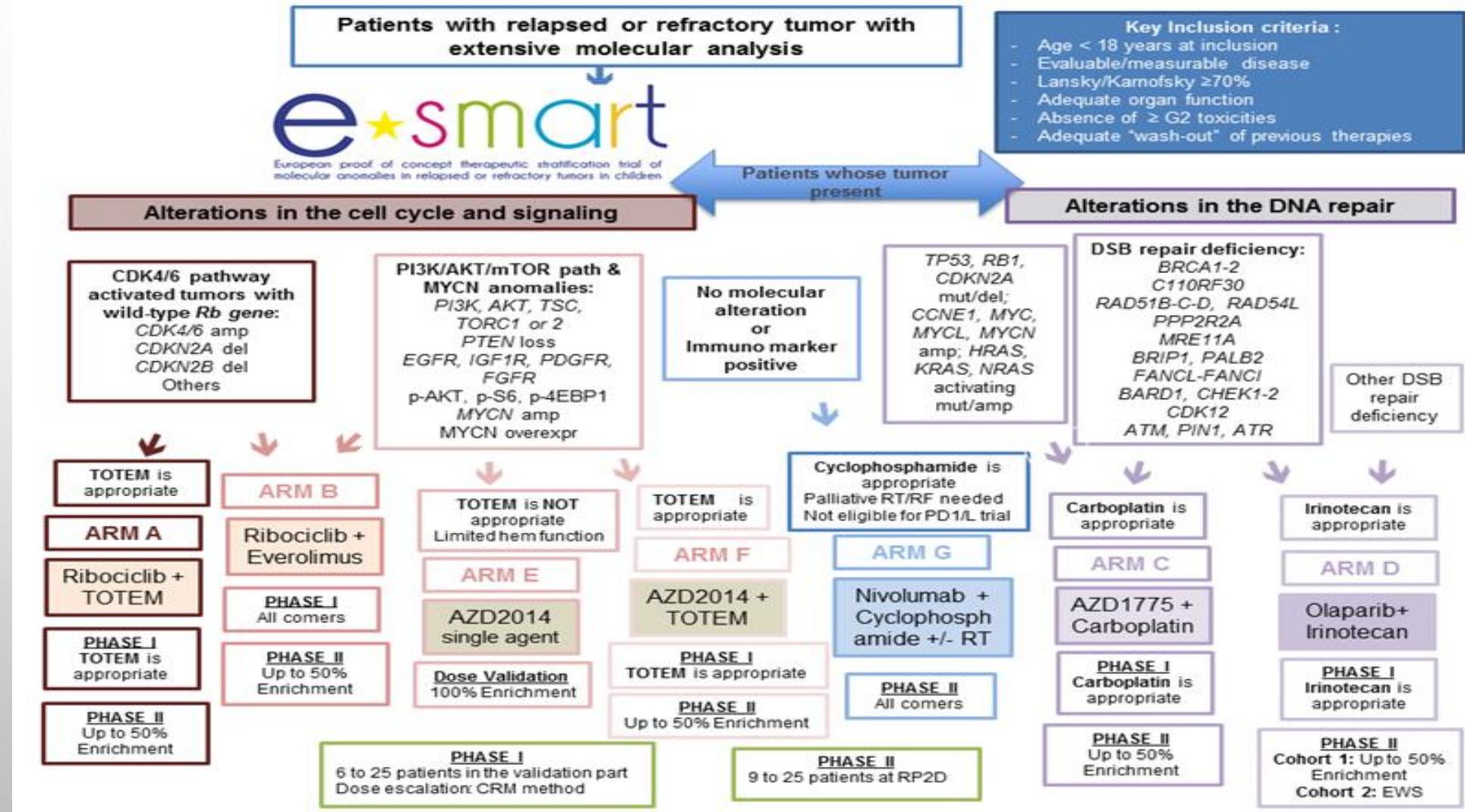
Biomarker status	EGFR overexpression	EGFR negative	EGFR unknown*
PTEN loss	R3	R2	R3
PTEN positive (no PTEN loss)	R1	No Randomisation ⇒ dasatinib	R1
PTEN unknown	R3	R2	R3

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

