LES THÉRAPIES CIBLÉES EN ONCOLOGIE

Jean-Pascal Machiels

Service d'oncologie médicale

Institut Roi Albert II

Cliniques universitaires Saint-Luc

Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium

INSTITUT ROI ALBERT II

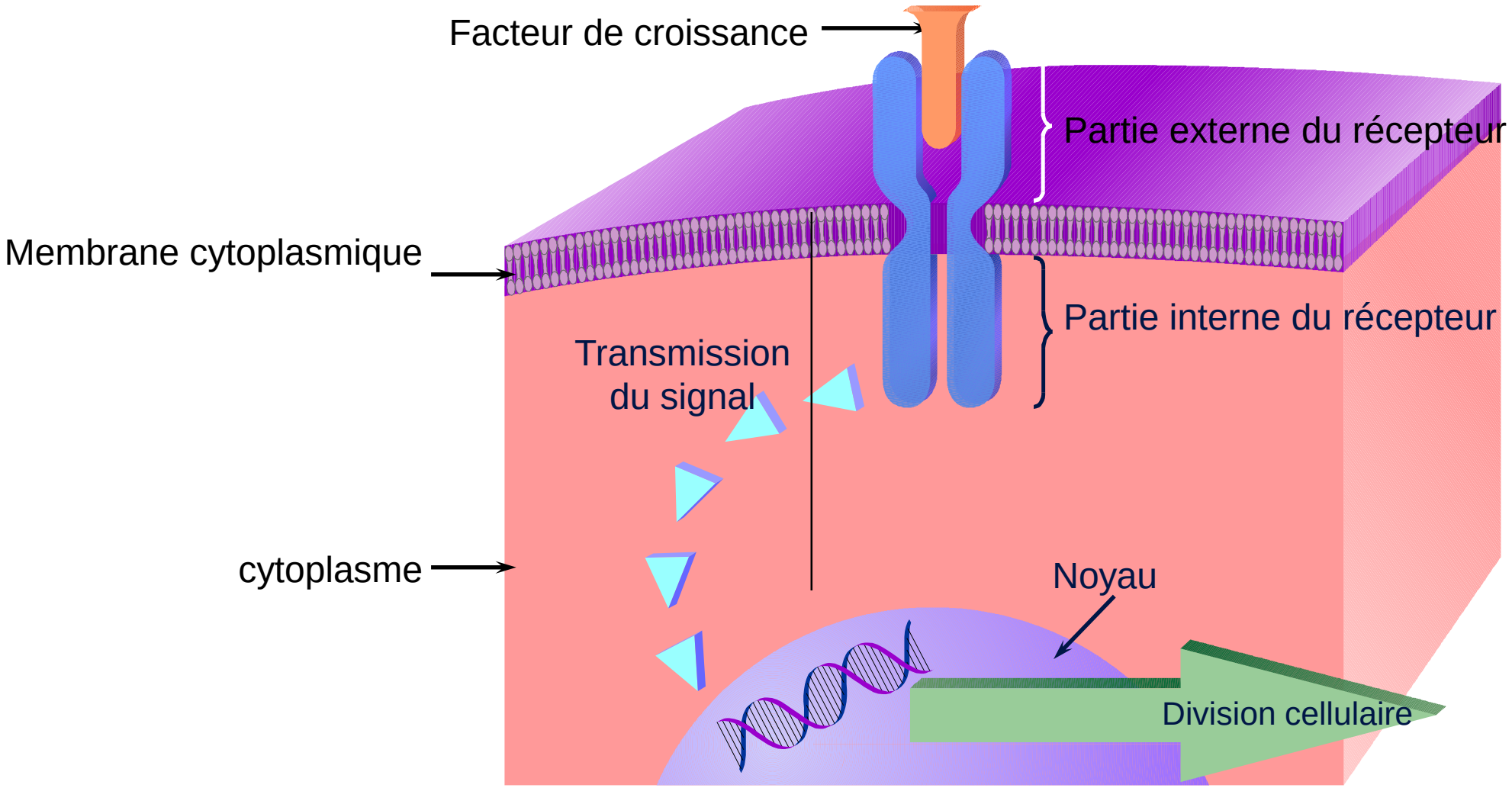
CANCÉROLOGIE ET HÉMATOLOGIE

Cliniques universitaires SAINT-LUC I UCL Bruxelles

Plan de la présentation

- **Les thérapies ciblées en oncologie**
  - principes
  - un exemple
- **Immunothérapie**
  - principes
  - un exemple

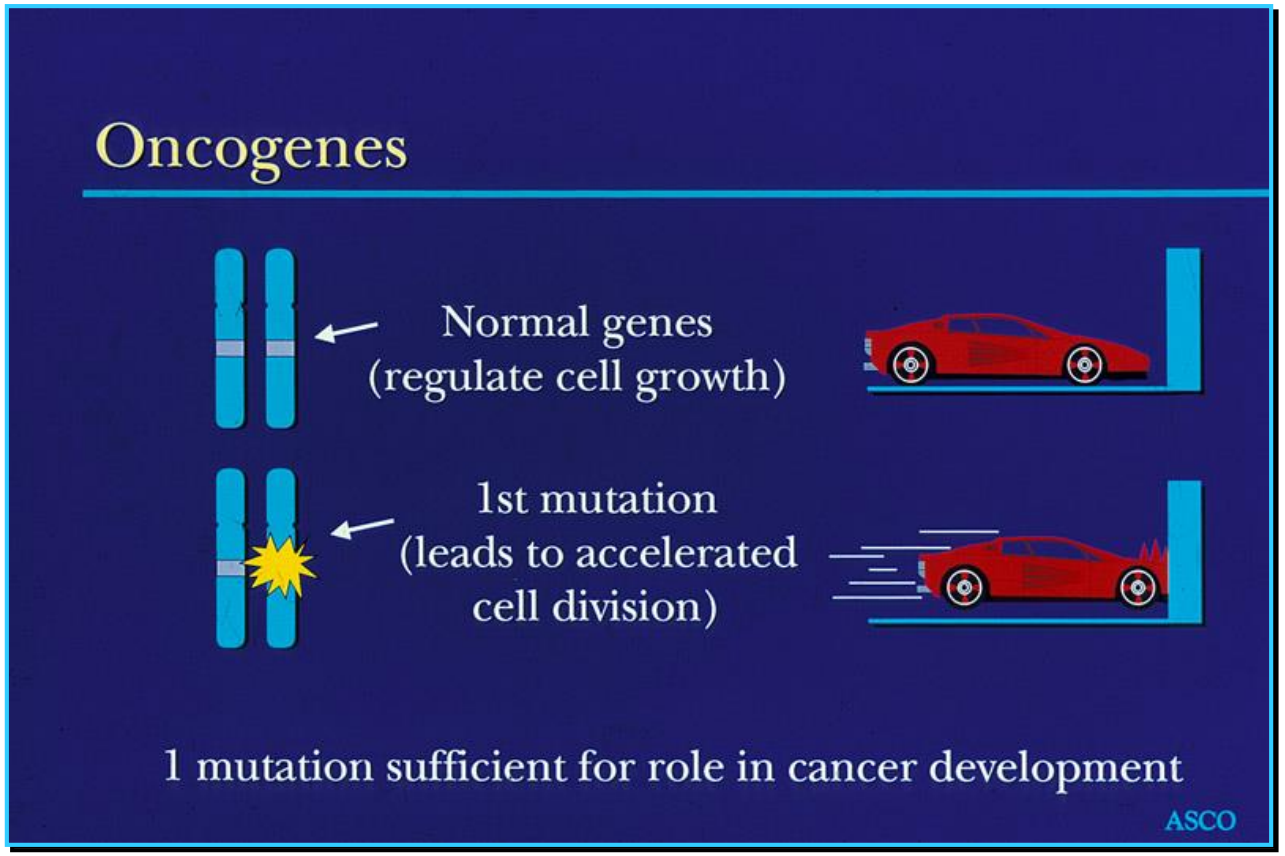
Prolifération cellulaire

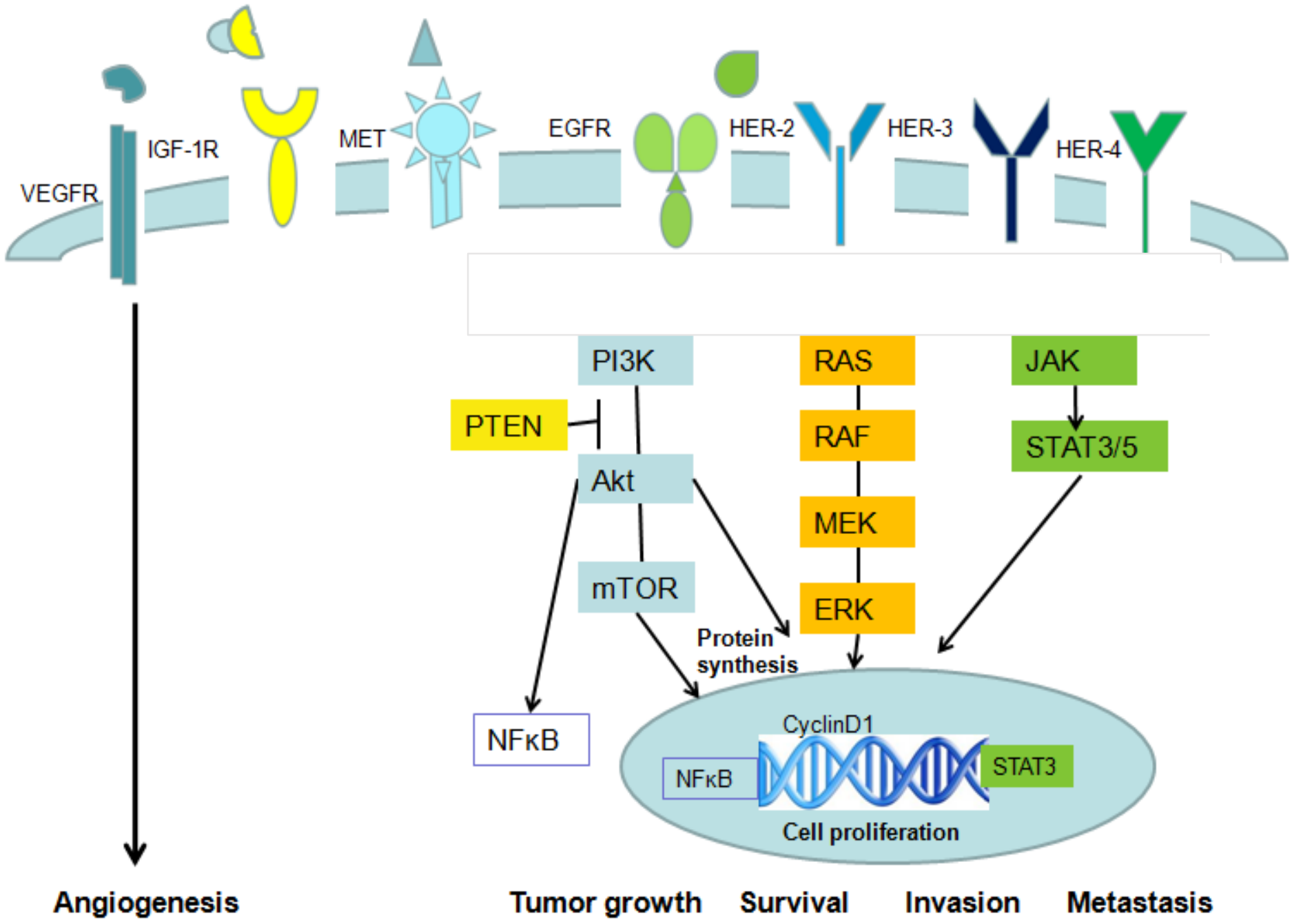


Il s’agit d’un phénomène normal, tous les jours des milliards de cellules de notre corps se divisent

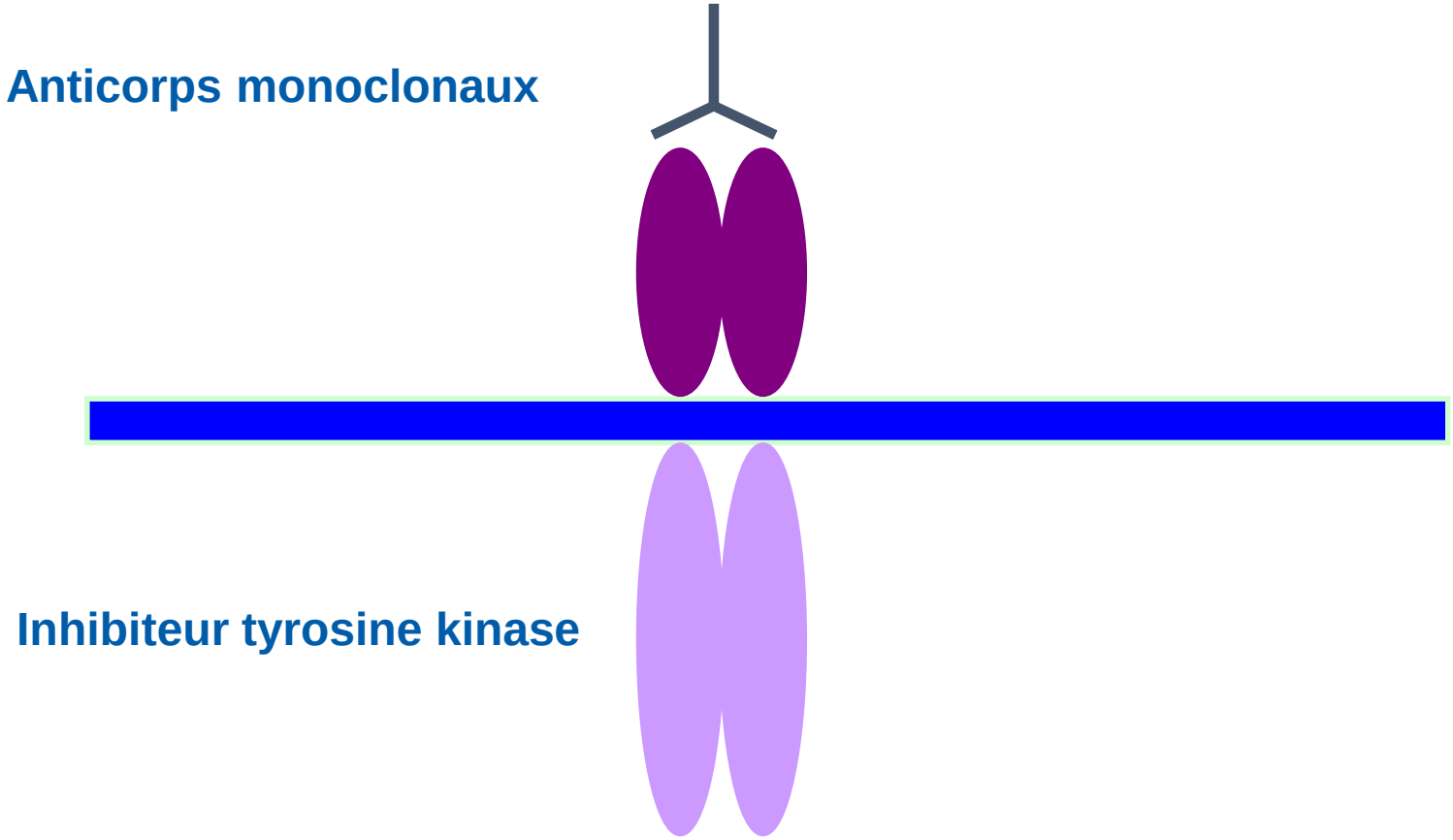
Dans le cancer, la multiplication cellulaire devient incontrôlée

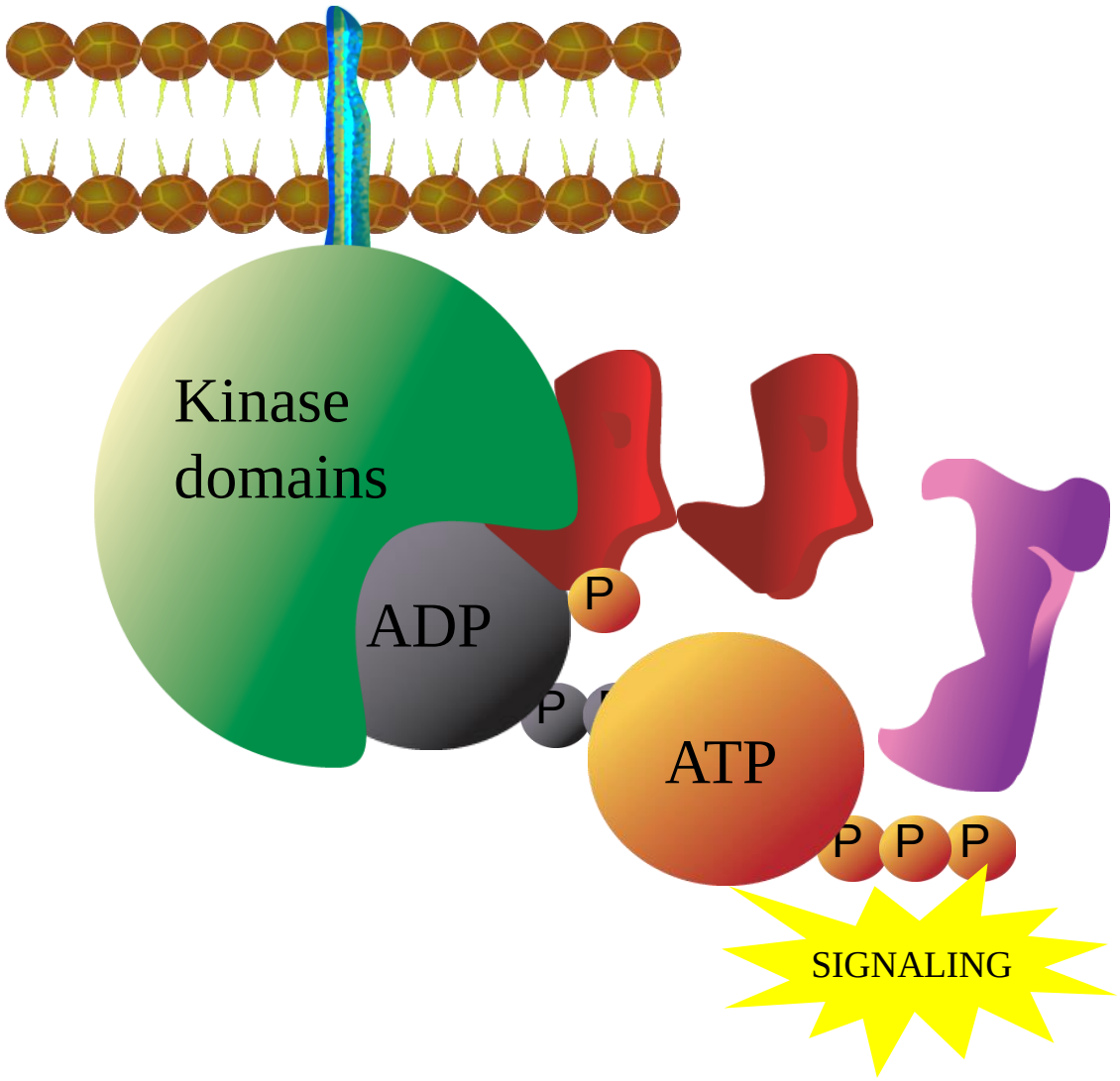
Le cancer est causé par le mauvais fonctionnement ou des mutations de gènes clefs qui contrôlent la prolifération cellulaire

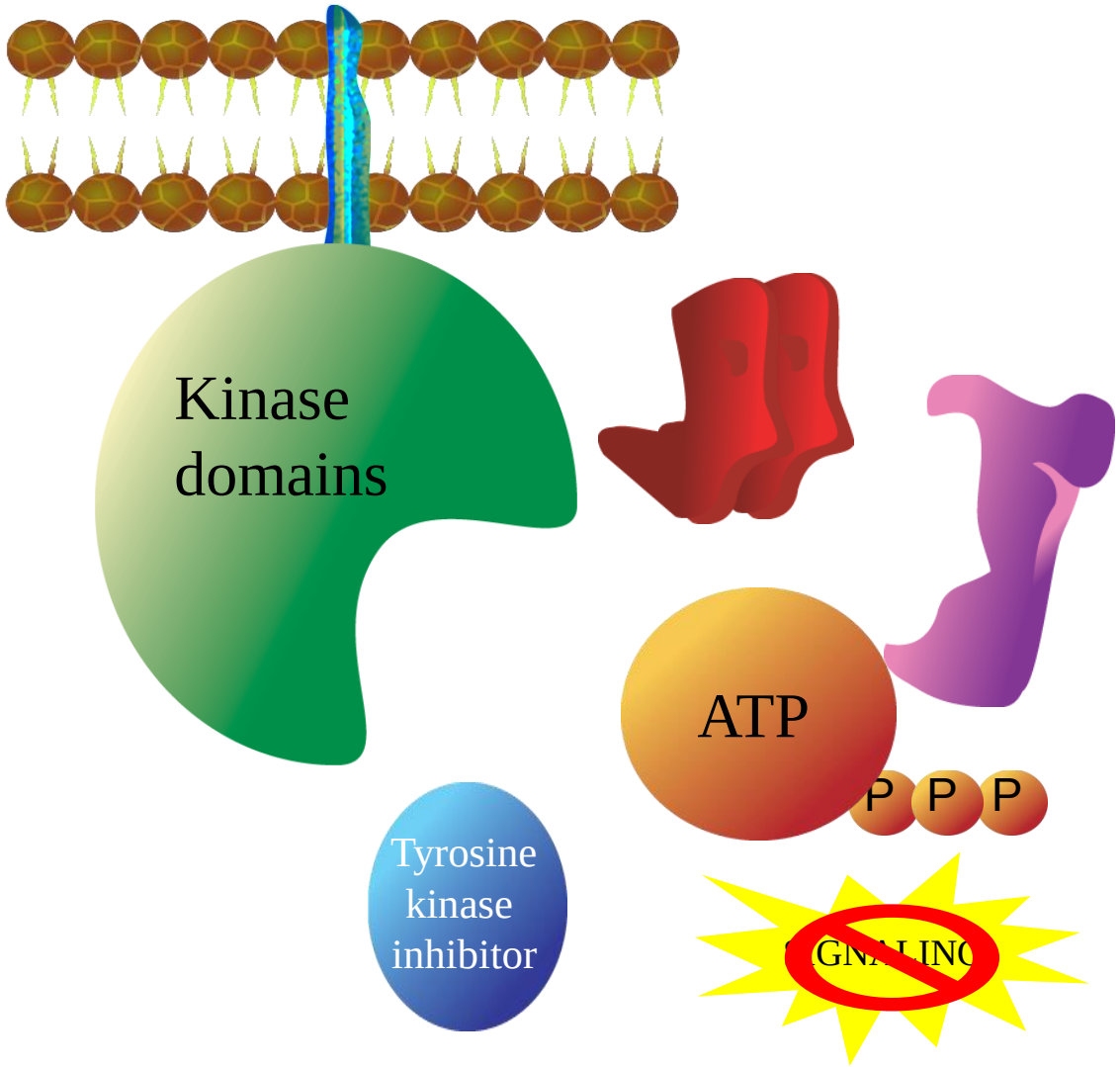



VEGFR
IGF-1R
MET
EGFR
HER-2
HER-3
HER-4
PI3K
PTEN
Akt
mTOR
RAS
RAF
MEK
ERK
JAK
STAT3/5
Protein synthesis
NFκB
CyclinD1
NFκB
STAT3
Cell proliferation
Angiogenesis
Tumor growth
Survival
Invasion
Metastasis

Thérapies ciblées



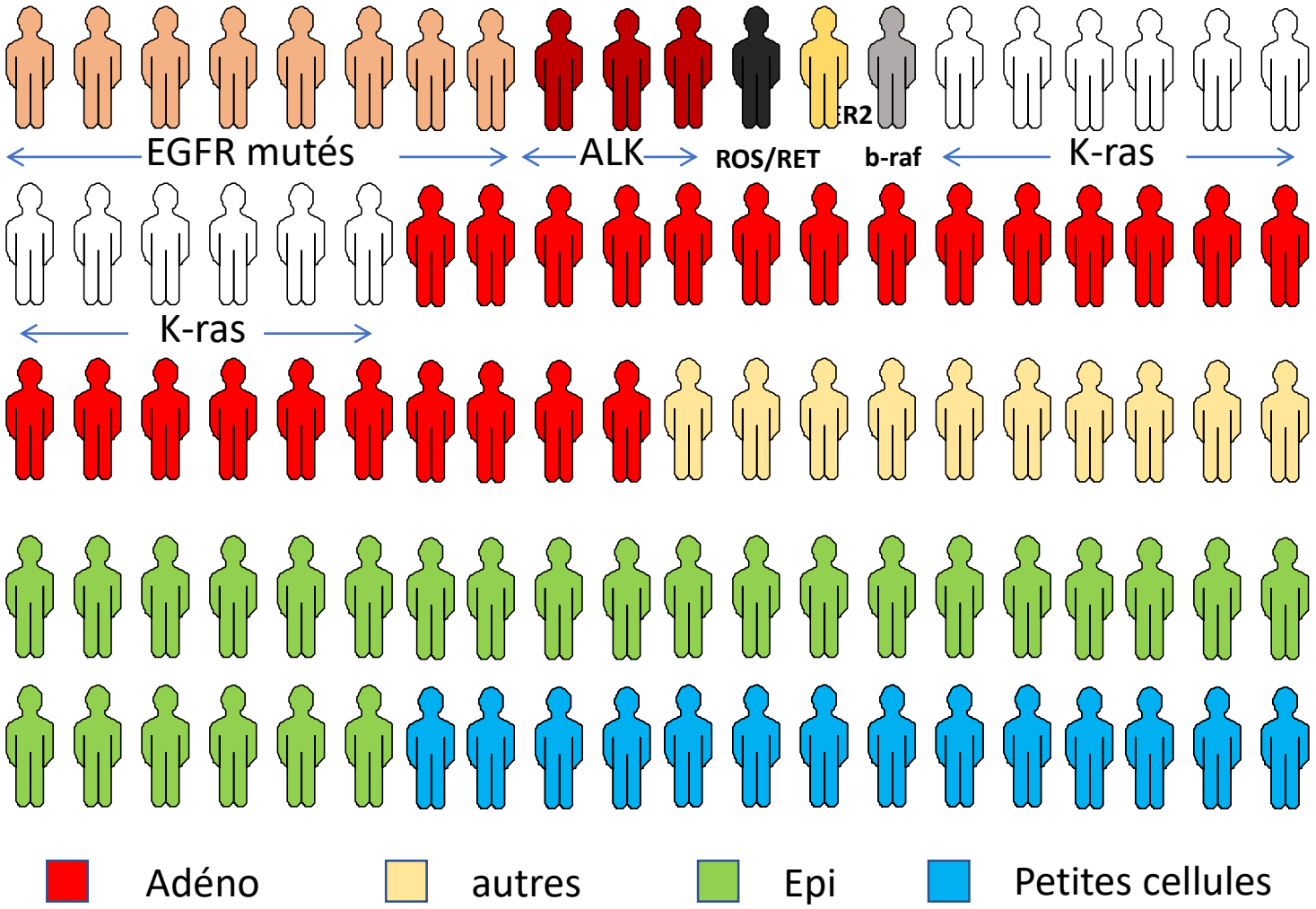

Kinase
domains
ADP
P
P
ATP
P
P
P
SIGNALING


Kinase domains
ATP
P P P
Tyrosine kinase inhibitor

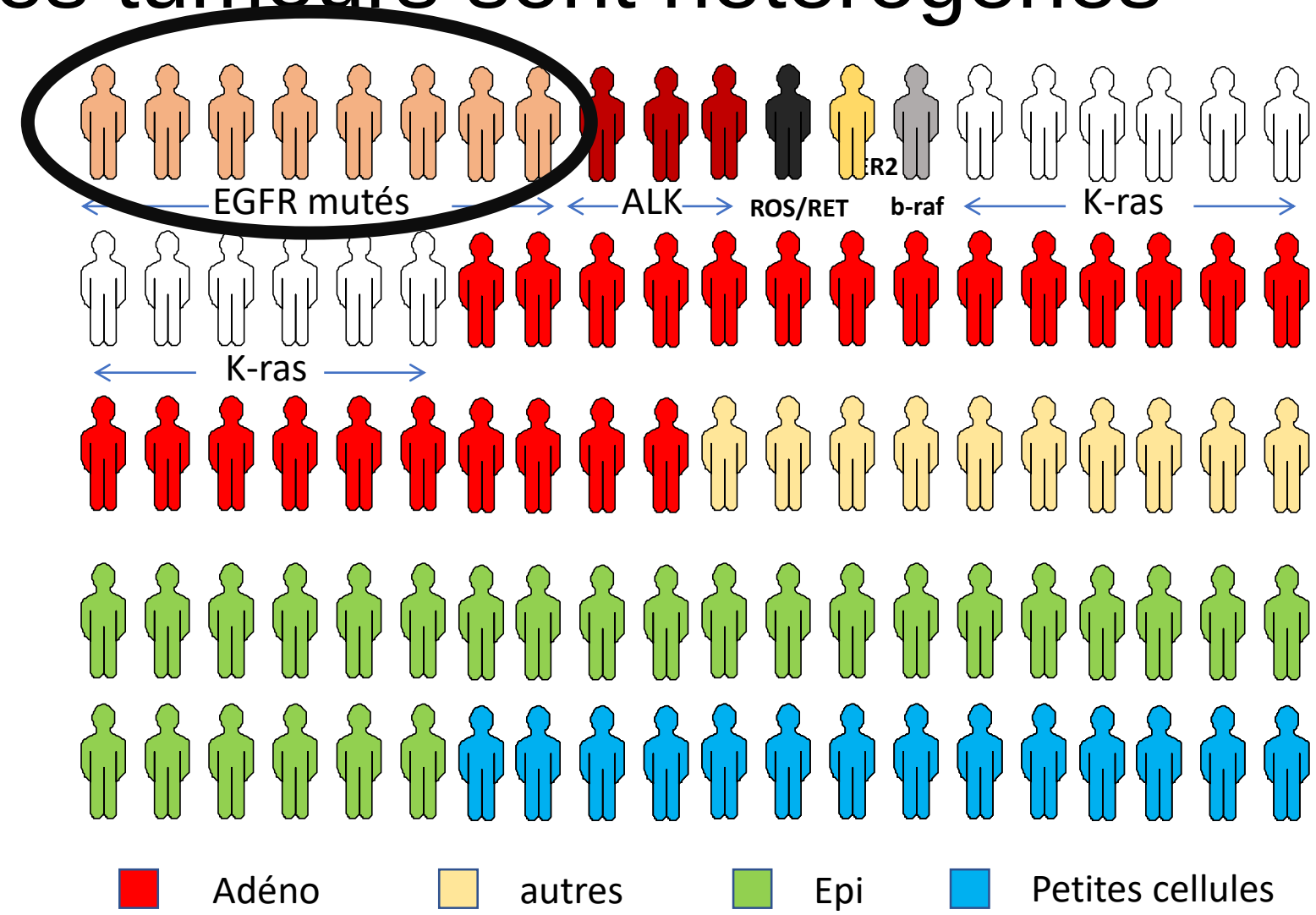
Efficacité d’un inhibiteur EGFR: cancer bronchique

Taux de réponse	Population non sélectionnée
	9-19%

Les tumeurs sont hétérogènes

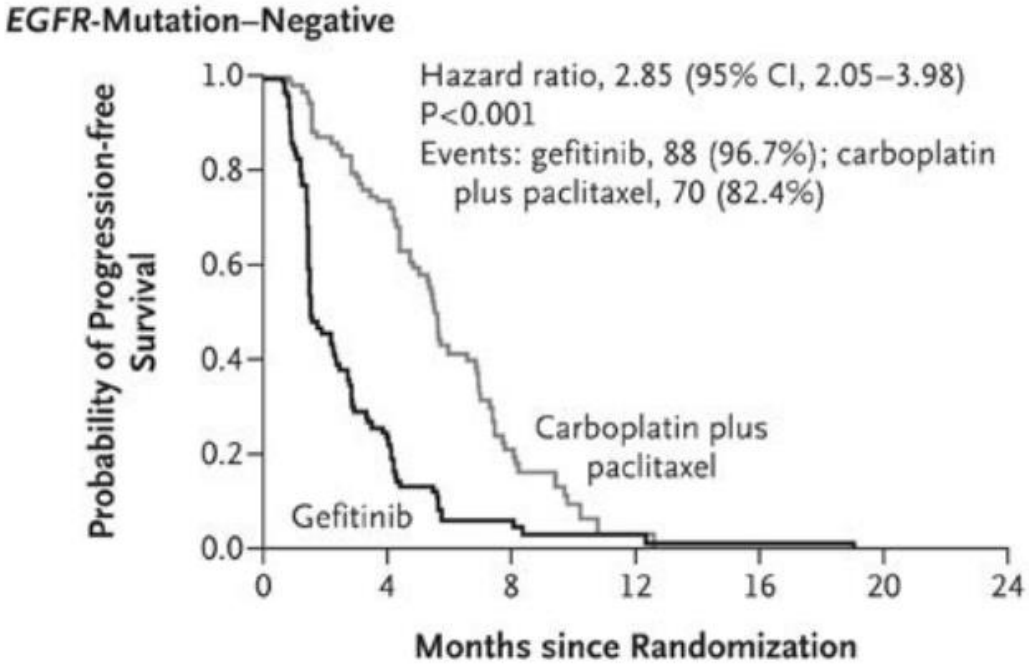


Les tumeurs sont hétérogènes



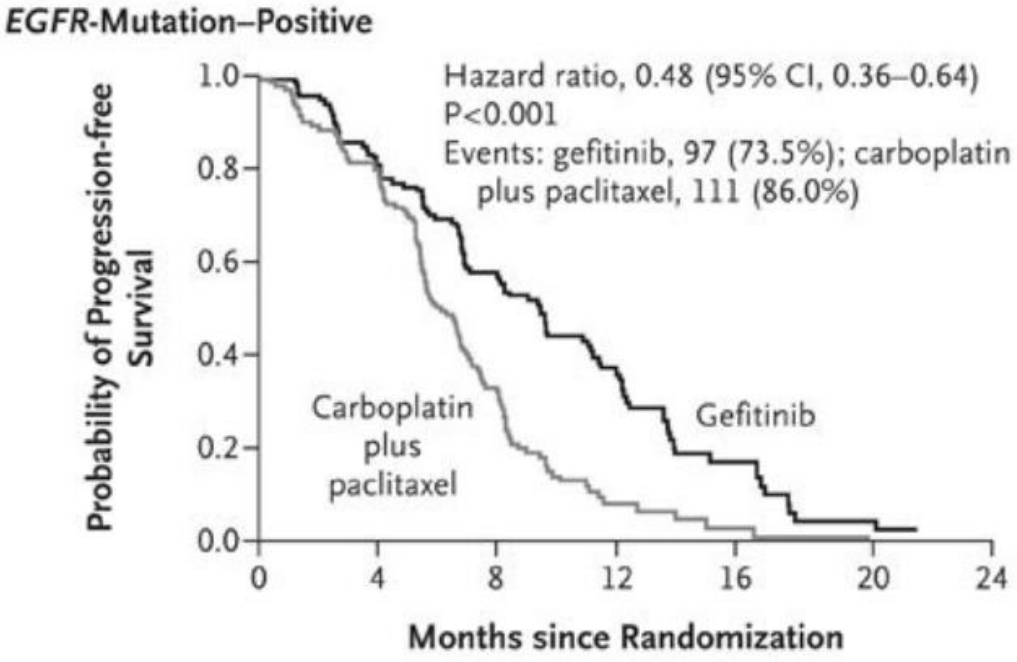
Efficacité d’un inhibiteur EGFR: cancer bronchique

Taux de réponse	Population non sélectionnée	Population sélectionnée EGFR mutée
	9-19%	70%



No. at Risk

Gefitinib	91	21	4	2	1	0	0
Carboplatin plus paclitaxel	85	58	14	1	0	0	0



No. at Risk

Gefitinib	132	108	71	31	11	3	0
Carboplatin plus paclitaxel	129	103	37	7	2	1	0

Mock et al . NEJM 2009

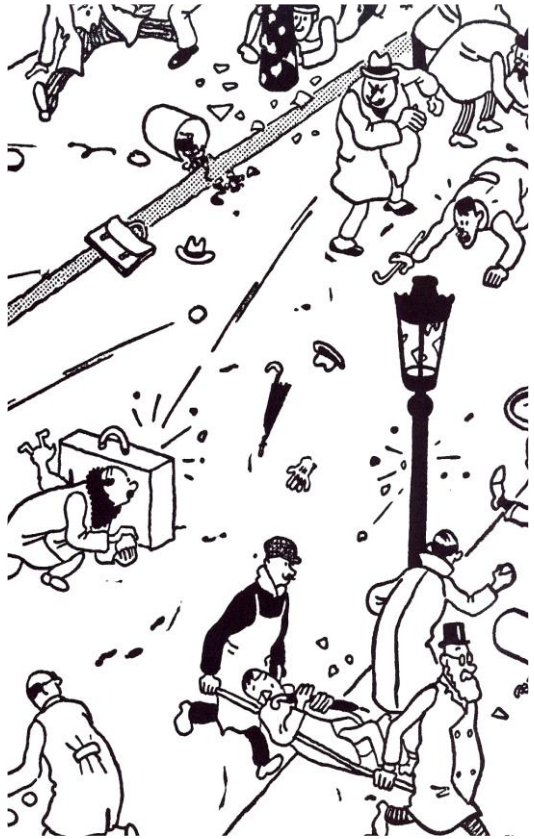
Pas toujours spécifiques des tumeurs

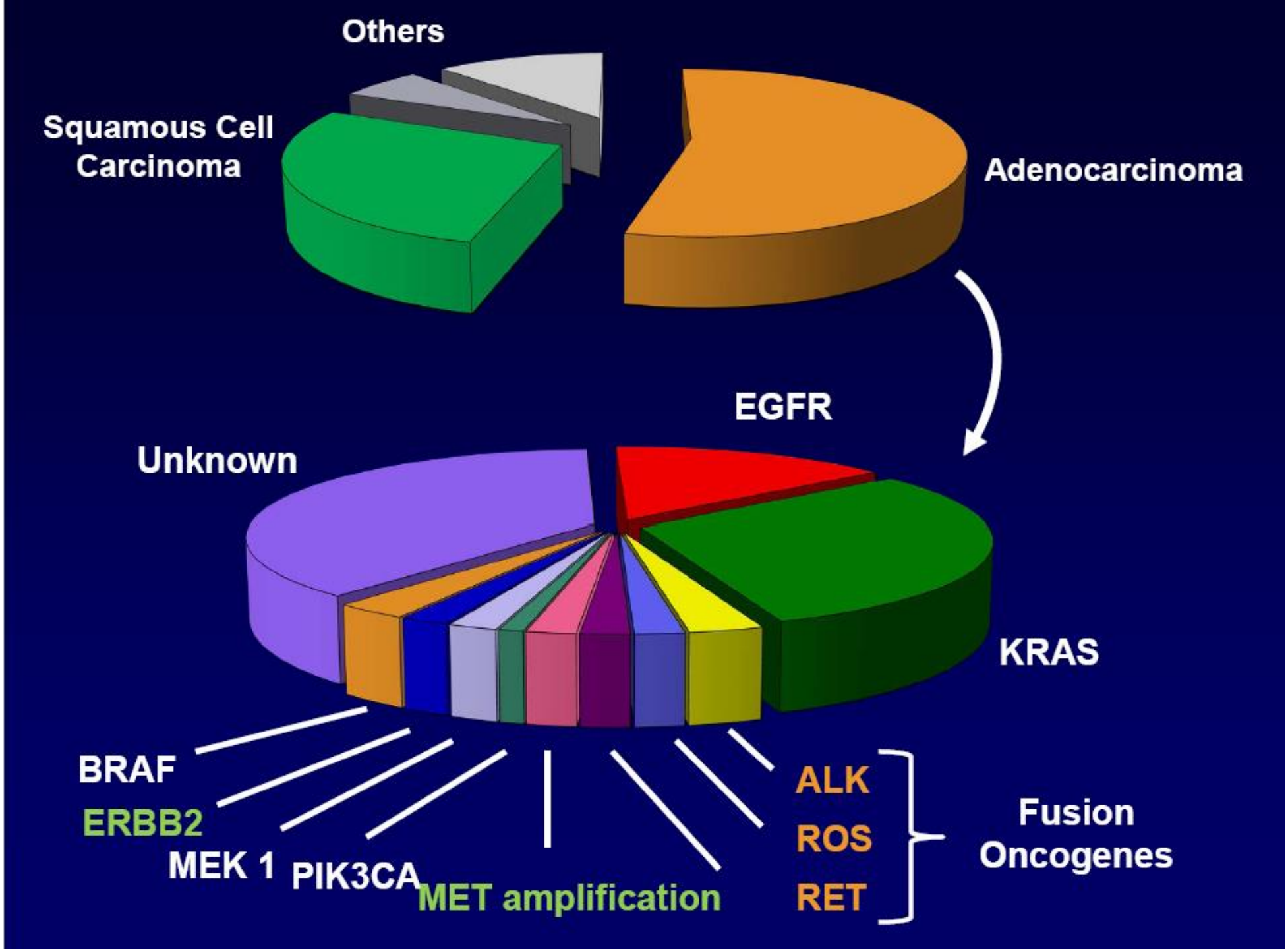
A

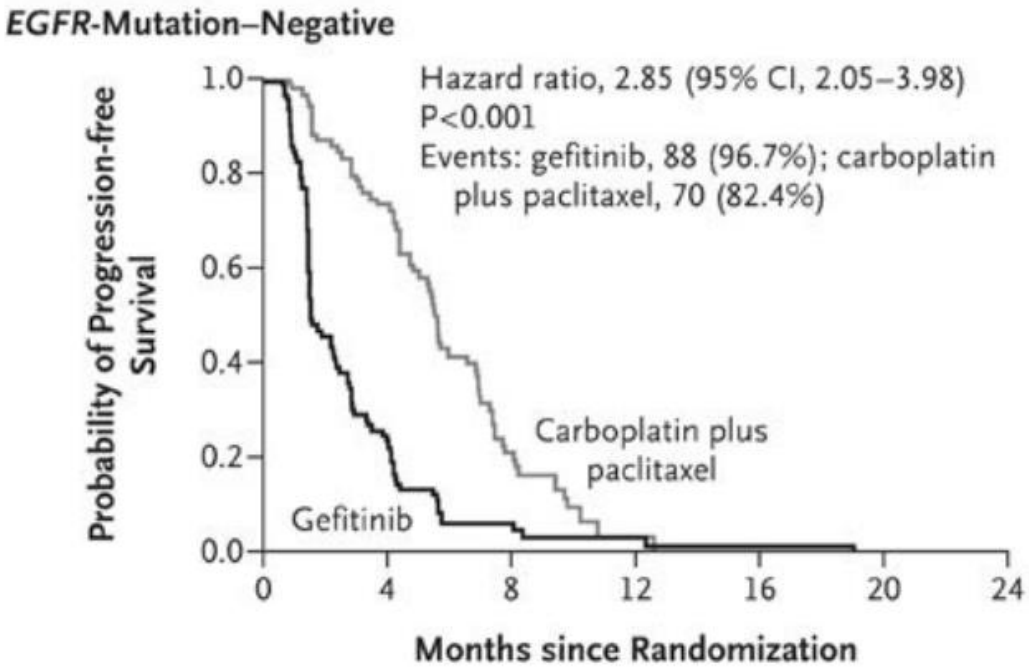
B

C

D

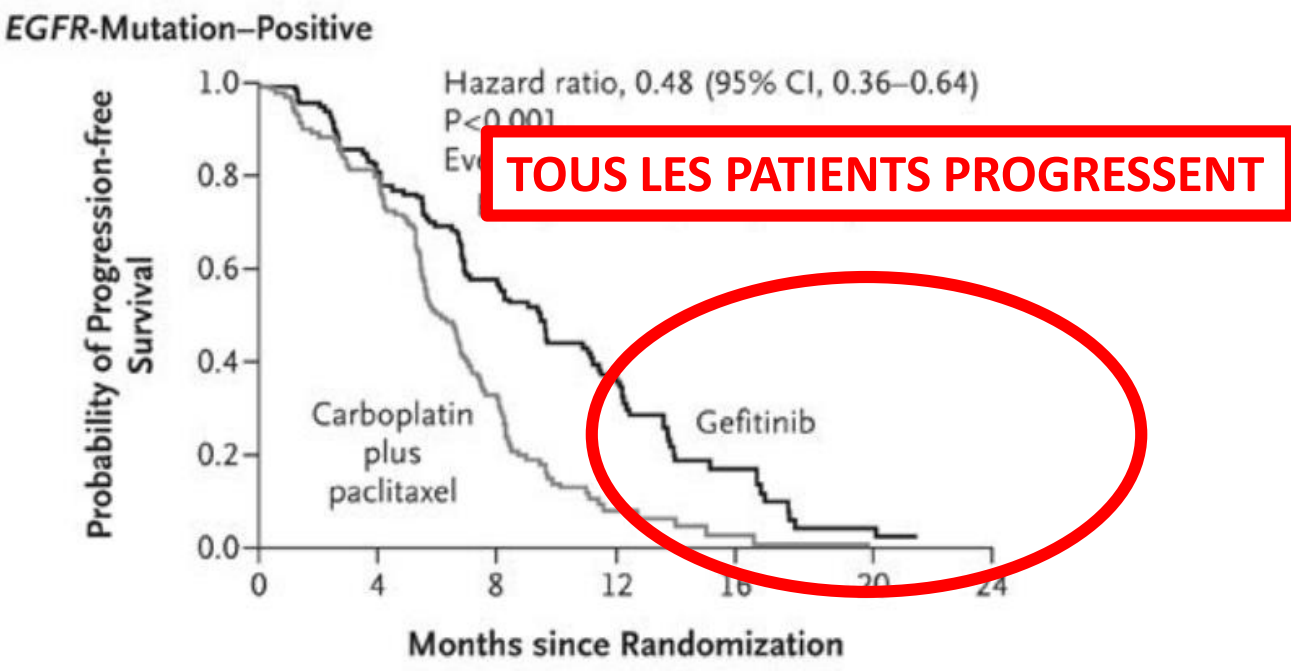



Others
Squamous Cell Carcinoma
Adenocarcinoma
EGFR
Unknown
KRAS
BRAF
ERBB2
MEK 1
PIK3CA
MET amplification
ALK
ROS
RET
Fusion Oncogenes



No. at Risk

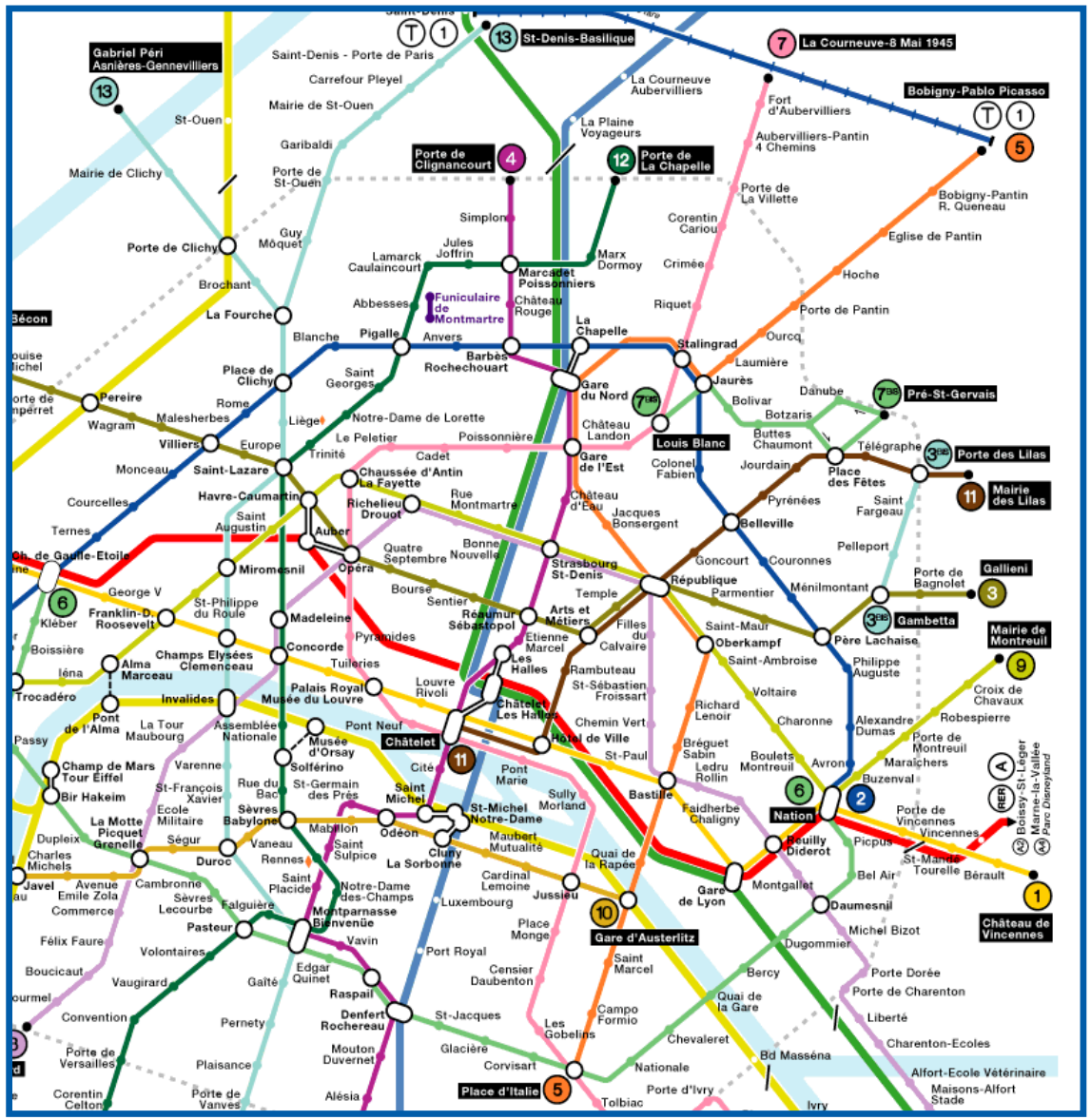
Gefitinib	91	21	4	2	1	0	0
Carboplatin plus paclitaxel	85	58	14	1	0	0	0



No. at Risk

Gefitinib	132	108	71	31	11	3	0
Carboplatin plus paclitaxel	129	103	37	7	2	1	0

Mock et al . NEJM 2009

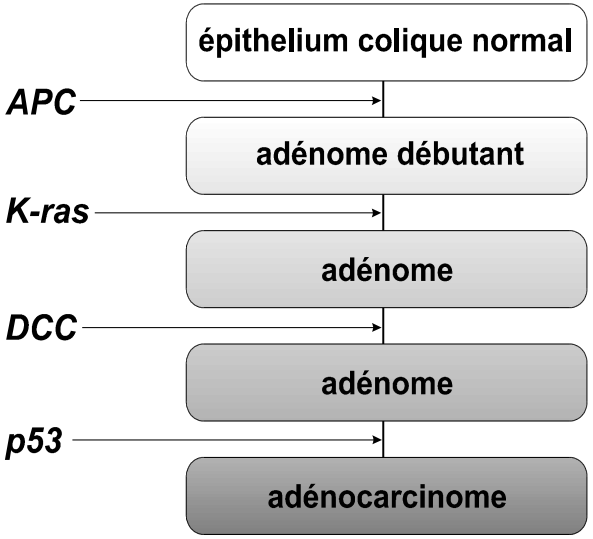

Gabriel Péri
Asnières-Gennevilliers
St-Denis-Basilique
La Courneuve-8 Mai 1945
Bobigny-Pablo Picasso
Saint-Denis - Porte de Paris
Carrefour Pleyel
Mairie de St-Ouen
St-Ouen
Garibaldi
Mairie de Clichy
Porte de St-Ouen
Porte de Clignancourt
Porte de La Chapelle
La Courneuve Aubervilliers
La Plaine Voyageurs
Fort d'Aubervilliers
Aubervilliers-Pantin 4 Chemins
Porte de La Villette
Bobigny-Pantin R. Queneau
Eglise de Pantin
Hoche
Porte de Pantin
Ourcq
Laumière
Jaurès
Bolivar
Danube
Pré-St-Gervais
Botzaris
Buttes Chaumont
Télégraphe
Porte des Lilas
Place des Fêtes
Jourdain
Mairie des Lilas
Pyrénées
Saint Fargeau
Belleville
Pelleport
Couronnes
Goncourt
Ménilmontant
Porte de Bagnolet
Gallieni
Gambetta
Père Lachaise
Mairie de Montreuil
Philippe Auguste
Croix de Chavaux
Robespierre
Porte de Montreuil
Maraîchers
Alexandre Dumas
Charonne
Voltaire
Buzenval
Avron
Boulets Montreuil
Porte de Vincennes
Vincennes
Picpus
St-Mandé Tourelle
Bérault
Bel Air
Château de Vincennes
Daumesnil
Michel Bizot
Dugommier
Porte Dorée
Porte de Charenton
Liberté
Charenton-Ecoles
Alfort-Ecole Vétérinaire
Maisons-Alfort Stade
Bd Masséna
Nation
Reuilly Diderot
Montgallet
Gare de Lyon
Bercy
Quai de la Gare
Chevaleret
Nationale
Porte d'Ivry
Ivry
Bastille
Faidherbe Chaligny
Richard Lenoir
Bréguet Sabin
Ledru Rollin
Oberkampf
Saint-Ambroise
Saint-Maur
Parmentier
République
Temple
Filles du Calvaire
Rambuteau
St-Sébastien Froissart
Chemin Vert
St-Paul
Sully Morland
Quai de la Rapée
Gare d'Austerlitz
Saint Marcel
Campo Formio
Les Gobelins
Place d'Italie
Tolbiac
Corvisart
Glacière
Mouton Duvernet
Alésia
Porte de Vanves
Plaisance
Pernety
Gaîté
Edgar Quinet
Raspail
Denfert Rochereau
St-Jacques
Censier Daubenton
Port Royal
Place Monge
Jussieu
Cardinal Lemoine
Luxembourg
Maubert Mutualité
Cluny La Sorbonne
Saint Michel
Odéon
St-Michel Notre-Dame
Pont Marie
Cité
Châtelet
Hôtel de Ville
Châtelet Les Halles
Les Halles
Etienne Marcel
Arts et Métiers
Réaumur Sébastopol
Strasbourg St-Denis
Gare du Nord
Gare de l'Est
Louis Blanc
Colonel Fabien
Jacques Bonsergent
Château d'Eau
Château Landon
Poissonnière
Bonne Nouvelle
Rue Montmartre
Richelieu Drouot
Chaussée d'Antin La Fayette
Opéra
Quatre Septembre
Bourse
Sentier
Auber
Havre-Caumartin
Saint Augustin
Madeleine
Miromesnil
Saint-Lazare
Europe
Villiers
Monceau
Courcelles
Ternes
Malesherbes
Rome
Wagram
Pereire
Place de Clichy
Liège
Notre-Dame de Lorette
Le Peletier
Trinité
Cadet
Saint Georges
Pigalle
Anvers
Barbès Rochechouart
Blanche
Abbesses
Funiculaire de Montmartre
Lamarck Caulaincourt
Jules Joffrin
Simplon
Marcadet Poissonniers
Château Rouge
Marx Dormoy
Crimée
Riquet
La Chapelle
Stalingrad
Corentin Cariou
Porte de Clichy
Guy Môquet
Brochant
La Fourche
Bécon
Ch. de Gaulle-Etoile
George V
Franklin-D. Roosevelt
St-Philippe du Roule
Concorde
Tuileries
Palais Royal Musée du Louvre
Louvre Rivoli
Pyramides
Champs Elysées Clemenceau
Alma Marceau
Iéna
Boissière
Trocadéro
Invalides
Pont de l'Alma
La Tour Maubourg
Assemblée Nationale
Pont Neuf
Musée d'Orsay
Solférino
Varenne
Rue du Bac
St-Germain des Prés
Sèvres Babylone
Mabillon
Saint Sulpice
Vaneau
Rennes
Saint Placide
Notre-Dame des-Champs
Montparnasse Bienvenüe
Vavin
Falguière
Pasteur
Volontaires
Vaugirard
Convention
Porte de Versailles
Corentin Celton
Champ de Mars Tour Eiffel
Bir Hakeim
Passy
Dupleix
La Motte Picquet Grenelle
Ecole Militaire
St-François Xavier
Ségur
Duroc
Sèvres Lecourbe
Cambronne
Avenue Emile Zola
Commerce
Javel
Charles Michels
Félix Faure
Boucicaut
Jourmel
Porte de Clichy
Porte de Pantin
Porte de Vincennes
Porte de Montreuil
Porte de Bagnolet
Porte de Clignancourt
Porte des Lilas
Porte de La Chapelle
Porte de Versailles
Porte de Vanves
Porte d'Ivry
Porte de Charenton
Boissy-St-Léger
Marne-la-Vallée Parc Disneyland

PAN

???
Mon pauvre Tintin, tu n'es pas en forme...

PAN PAN PAN
PAN

!

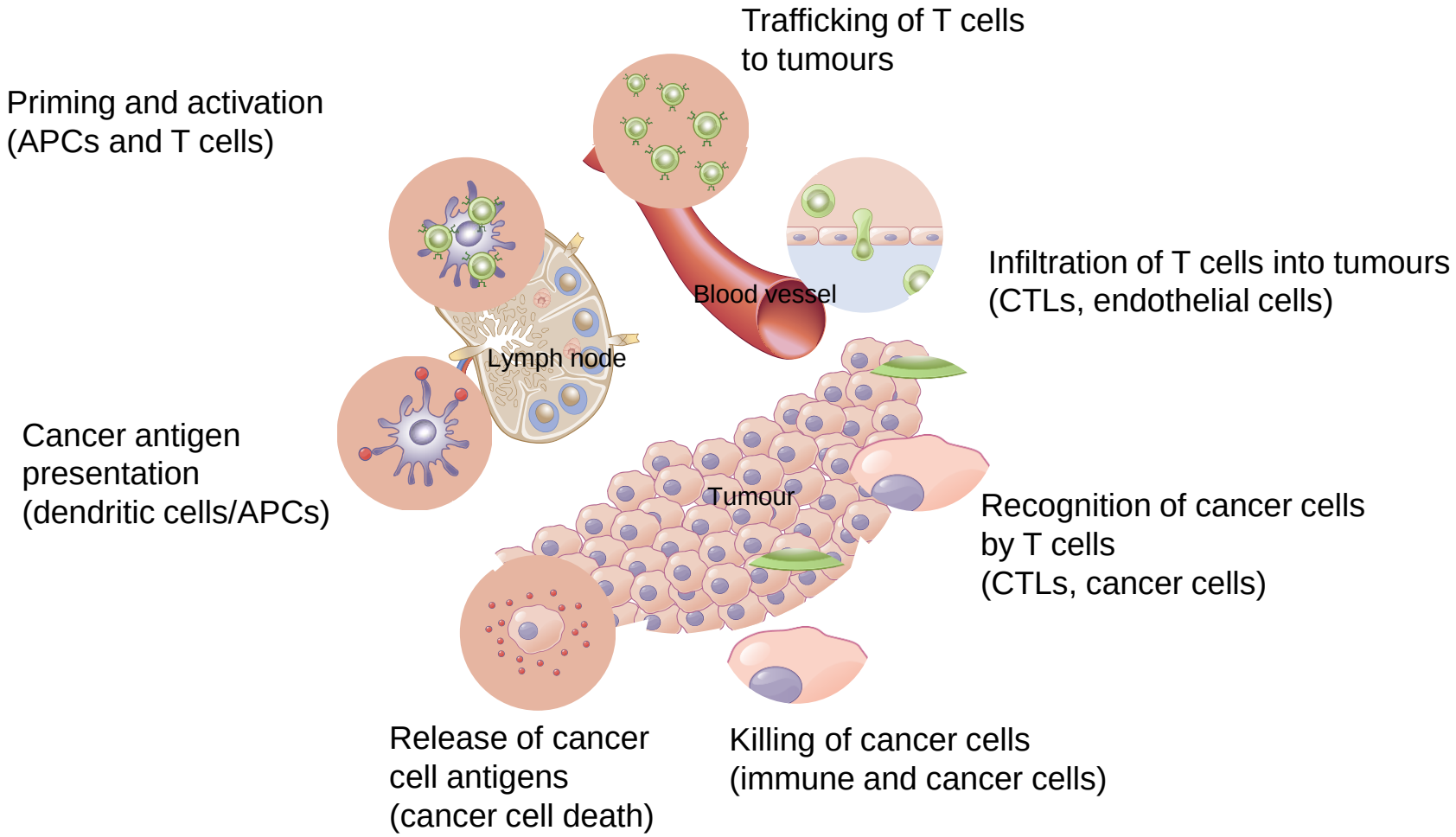


Le développement du cancer du côlon illustre bien la carcinogenèse en multiples étapes impliquant des mutations de gènes suppresseurs de tumeur et d'oncogènes.

Chacune de ces étapes donne naissance à une population cellulaire dont la croissance est de plus en plus anarchique

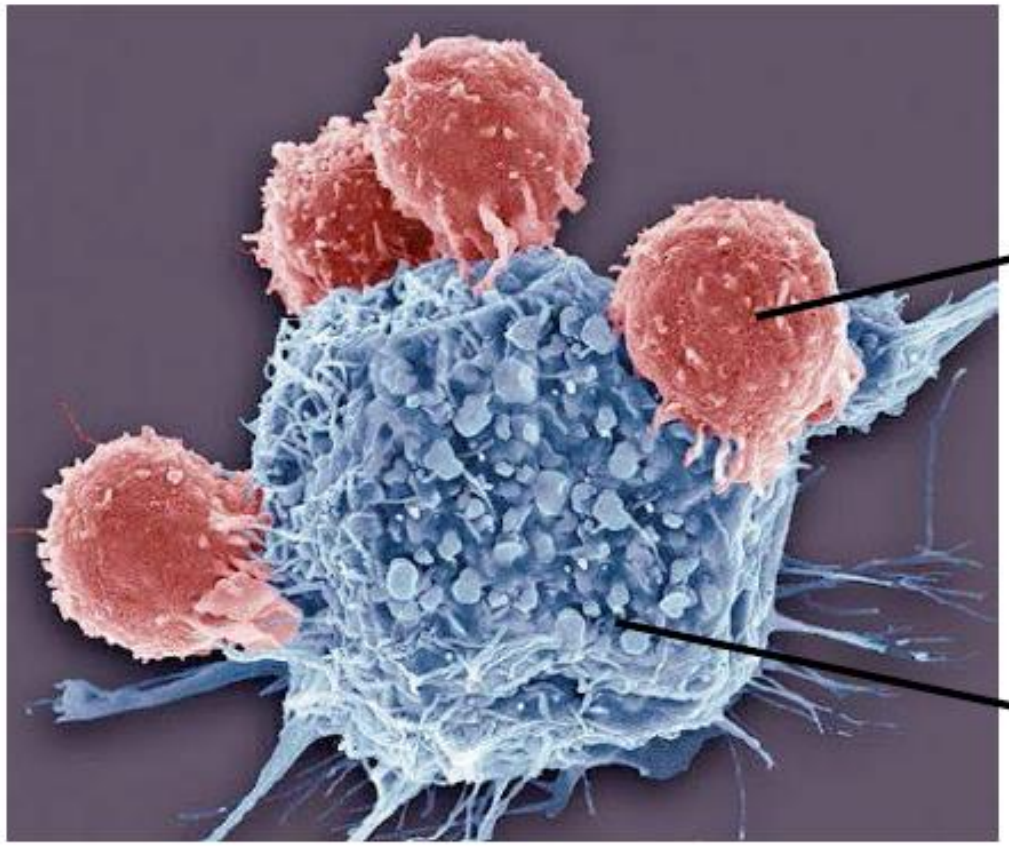
Plan de la présentation

- **Les thérapies ciblées en oncologie**
  - principes
  - un exemple
- **Immunothérapie**
  - principes
  - un exemple

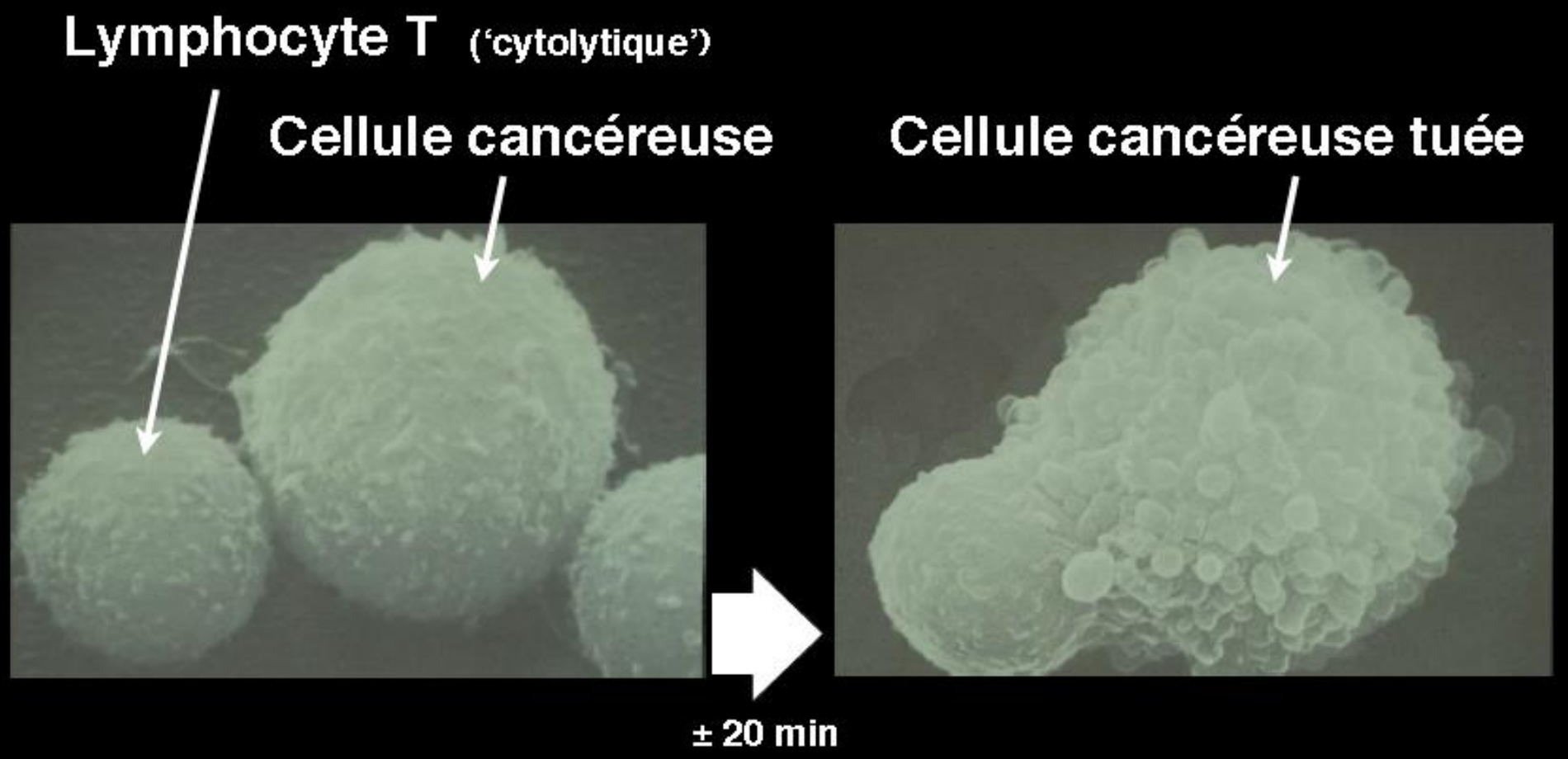


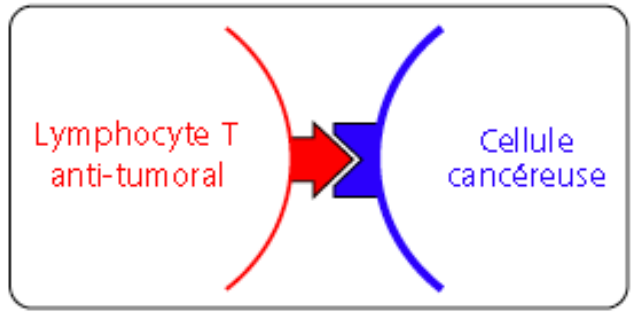
CTL = cytotoxic T cell.

Chen DS, Mellman I. *Immunity* 2013;39.

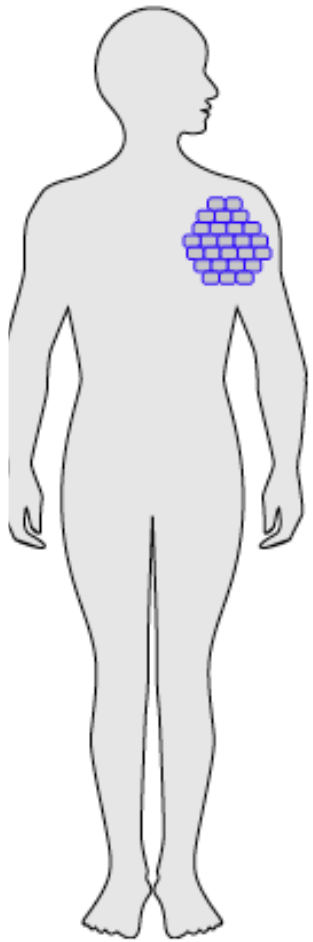


Courtesy of P. Coulie


Lymphocyte T ('cytolytique')
Cellule cancéreuse
Cellule cancéreuse tuée
± 20 min



Immunothérapie du cancer: 3 modalités principales

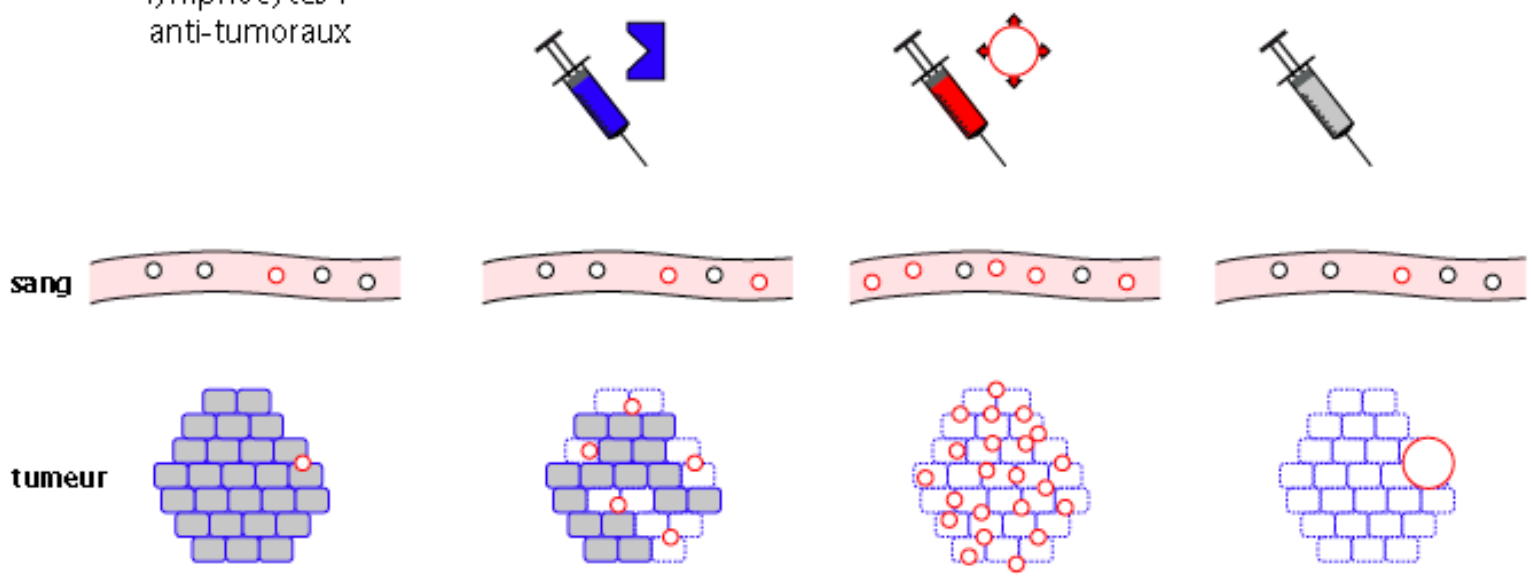


Chez les patients: faible activité 'spontanée' des lymphocytes T anti-tumoraux

Vaccin thérapeutique

Transfert de lymphocytes T anti-tumoraux

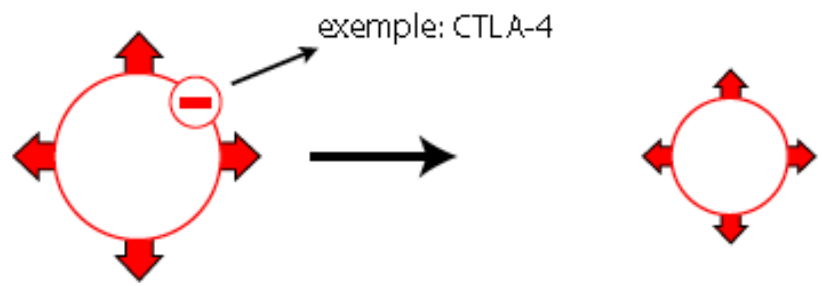
Anticorps immunostimulants



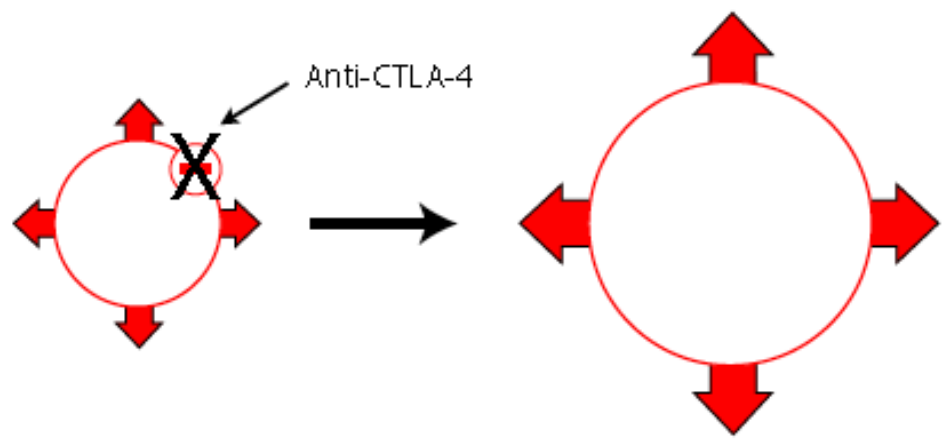
dégâts possibles

Courtesy of P. Coulie

Présence en surface des lymphocytes T de molécules qui freinent leur activité

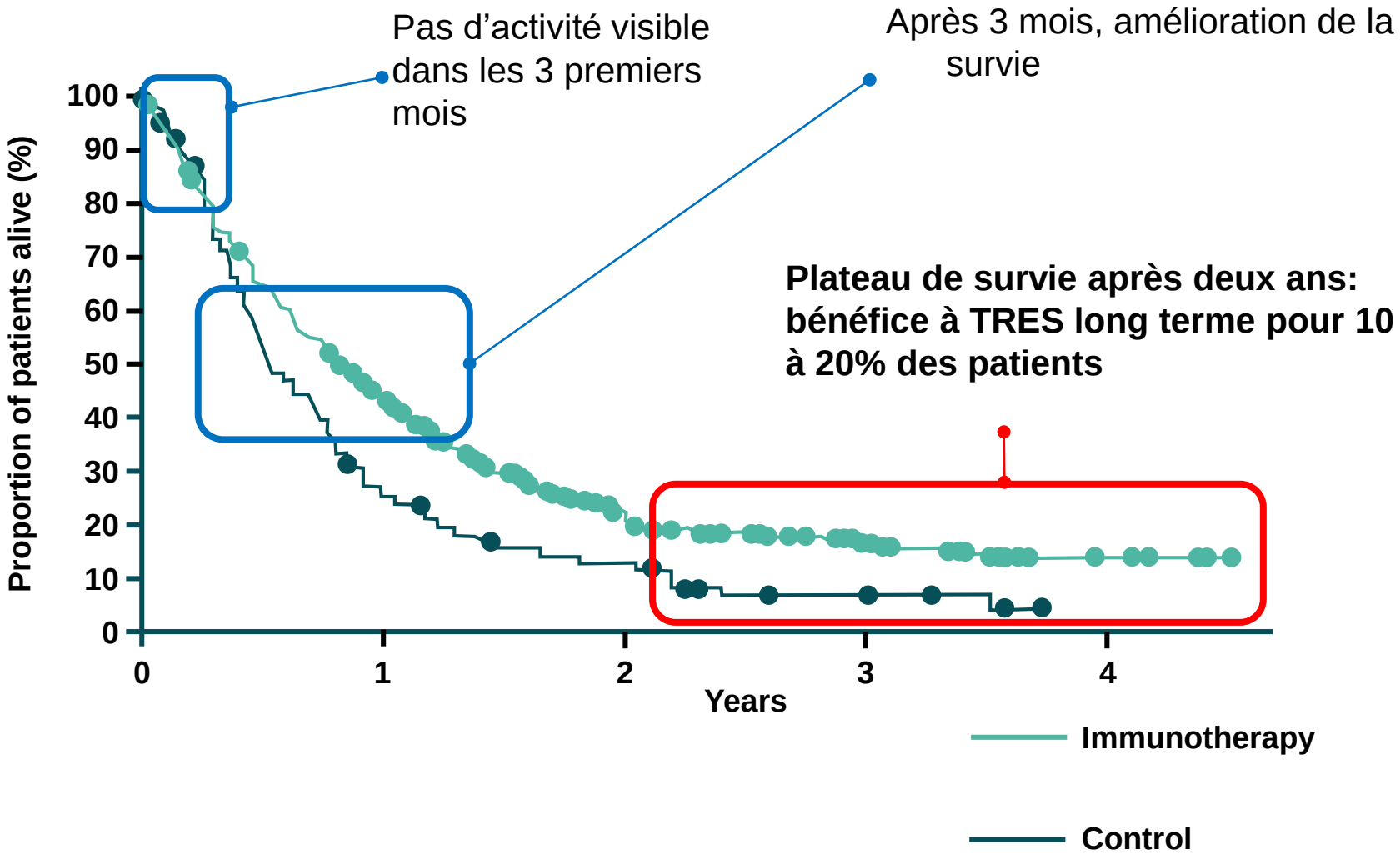


Bloquer ces molécules 'frein' augmente fortement l'activité des lymphocytes T



Courtesy of P. Coulie

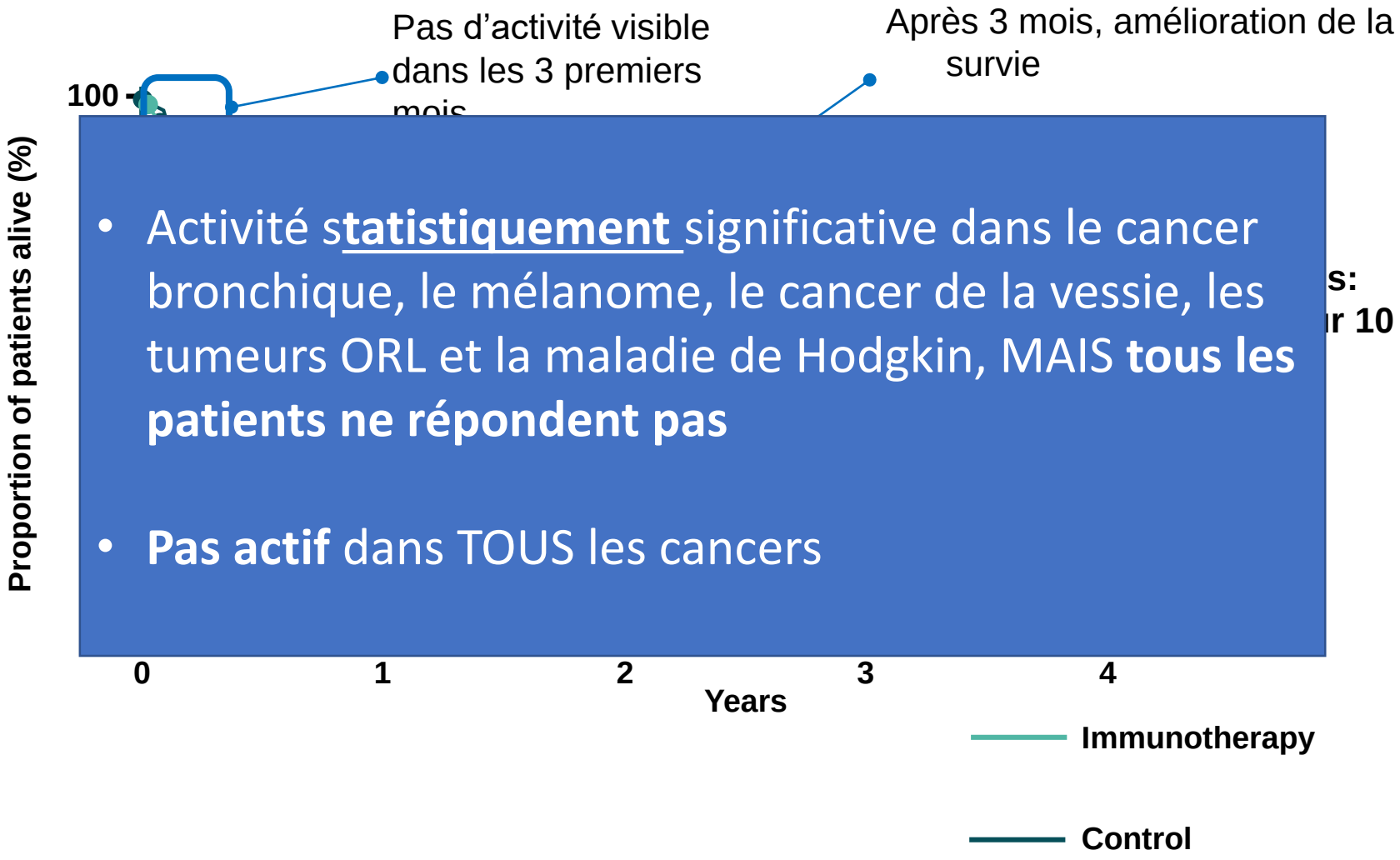
Courbe de survie



OS = overall survival.

Hodi FS, et al. *N Engl J Med.* 2010;363:711–723.

Courbe de survie



- Activité s**tatistiquement** significative dans le cancer bronchique, le mélanome, le cancer de la vessie, les tumeurs ORL et la maladie de Hodgkin, MAIS **tous les patients ne répondent pas**
- **Pas actif** dans TOUS les cancers

OS = overall survival.

Hodi FS, et al. *N Engl J Med.* 2010;363:711–723.

Comment prédire la réponse ?

- **Pas de marqueurs « parfait » de réponse ce jour**

- **On peut enrichir la population de patients qui va répondre mais certains patients qui n’ont pas le bon marqueur vont répondre**

- **DIFFICULTE MAJEURE DE SELECTION DES MALADES.**

IT'S JUST
THE
BEGINNING...