

« Les progrès de la médecine personnalisée dans les cancers bronchiques »

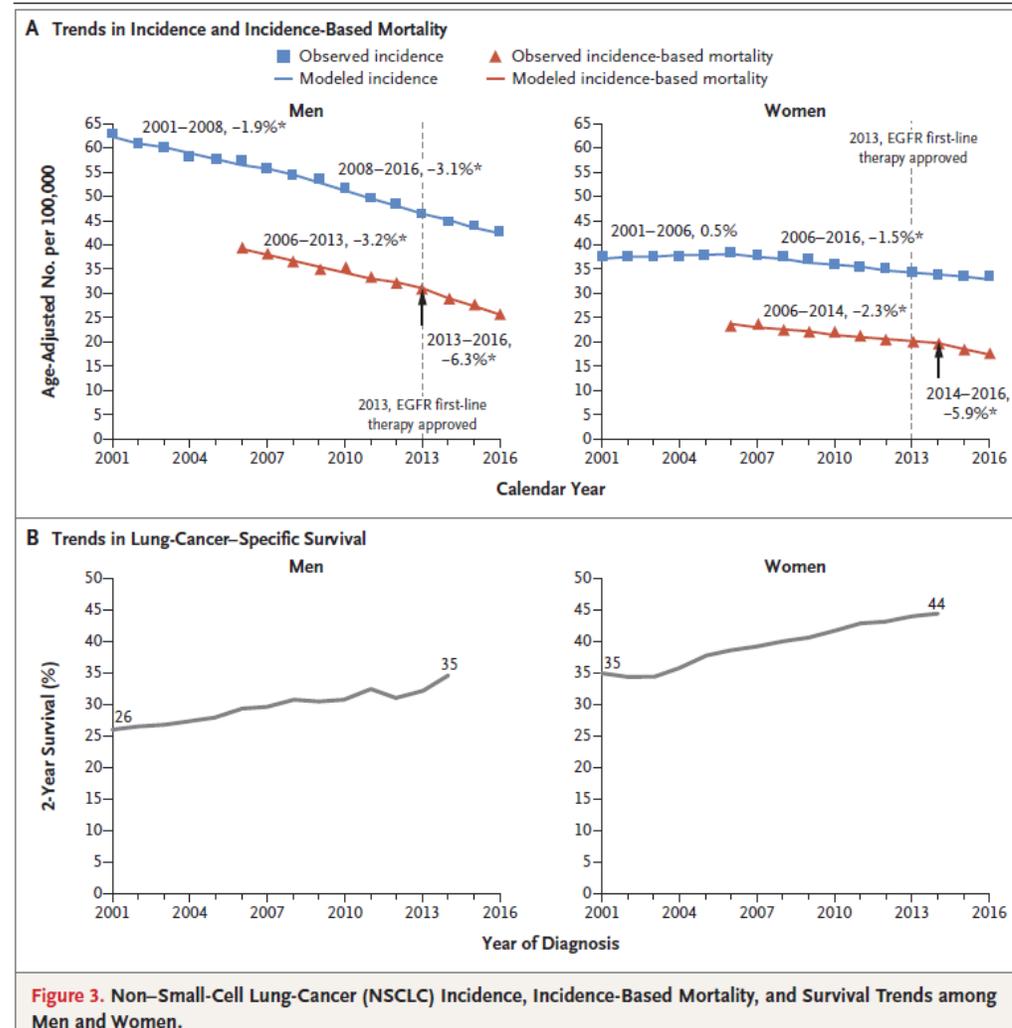
Pr Denis MORO-SIBILOT
CHU Grenoble-Alpes



Les cancers bronchique : un problème de santé publique

- **Première cause de mortalité par cancer tous sexes confondus**
- **Une cause le tabac**
- **Mais les cancers du non fumeur augmentent en fréquence**
 - Causes professionnelles
 - Radon
 - Pollution
 - Tabagisme passif
- **Un cancer de très mauvaise réputation : pendant longtemps l'incidence est égale à la prévalence**

Des progrès incontestables en 2 décennies



Pourquoi le progrès en France

Plan cancer

Méthodologie des essais cliniques

Accès des médicaments

Progrès en Anatomopathologie

Plateformes de biologie moléculaire

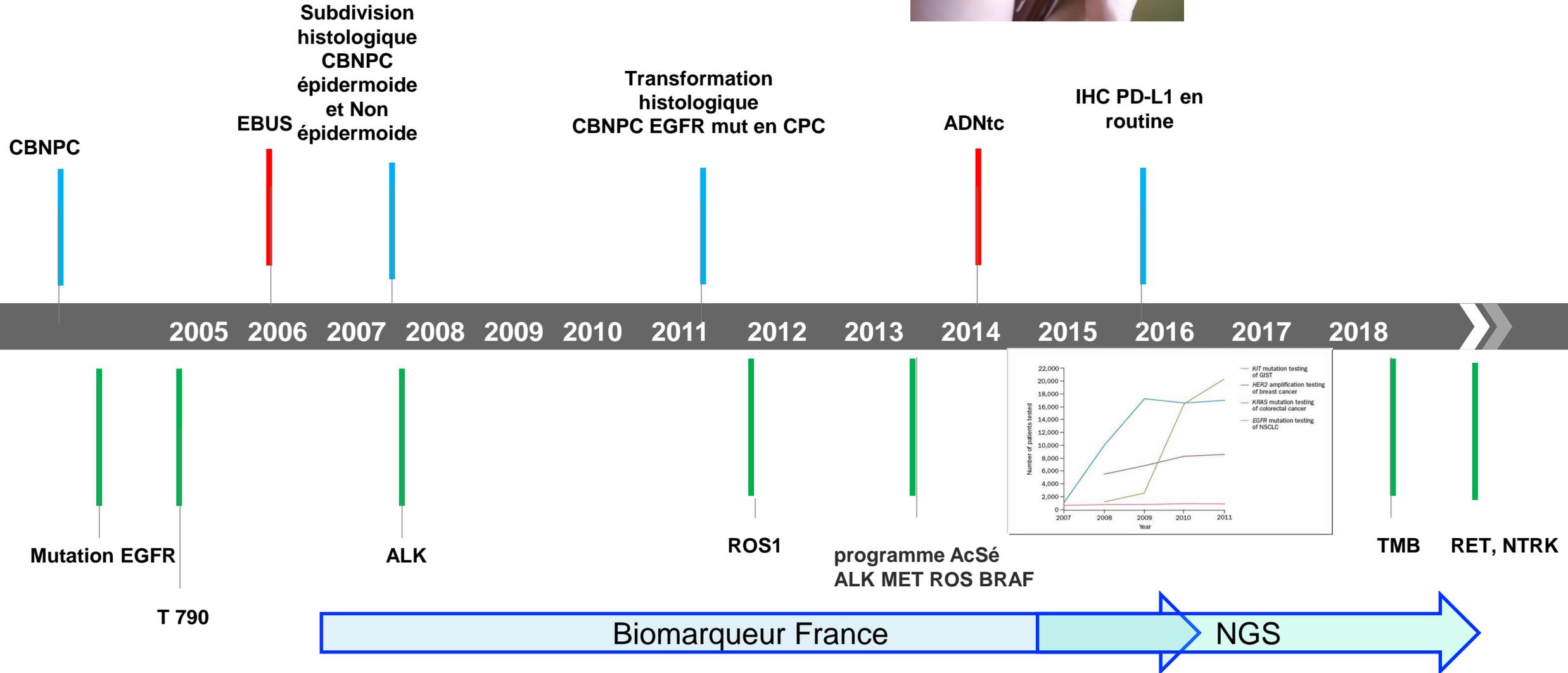
Groupes coopératifs

Etudes translationnelles

Développements industriels



Diagnostic histologique et moléculaire



Des progrès variables selon les types histologiques

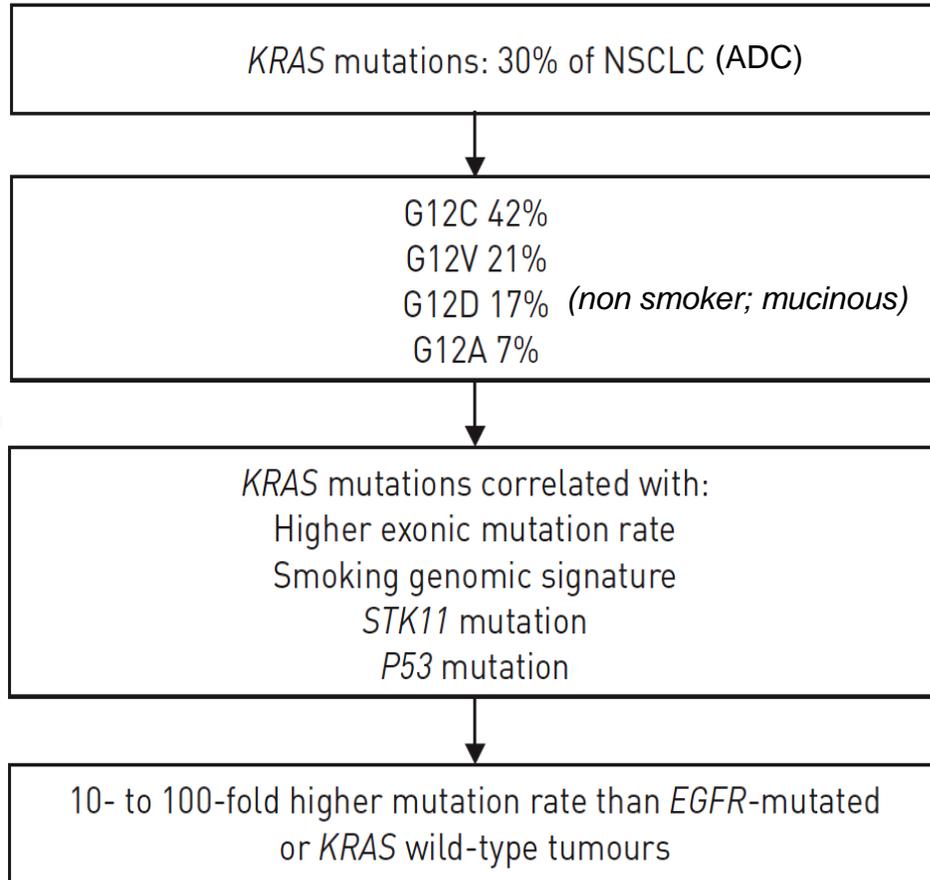
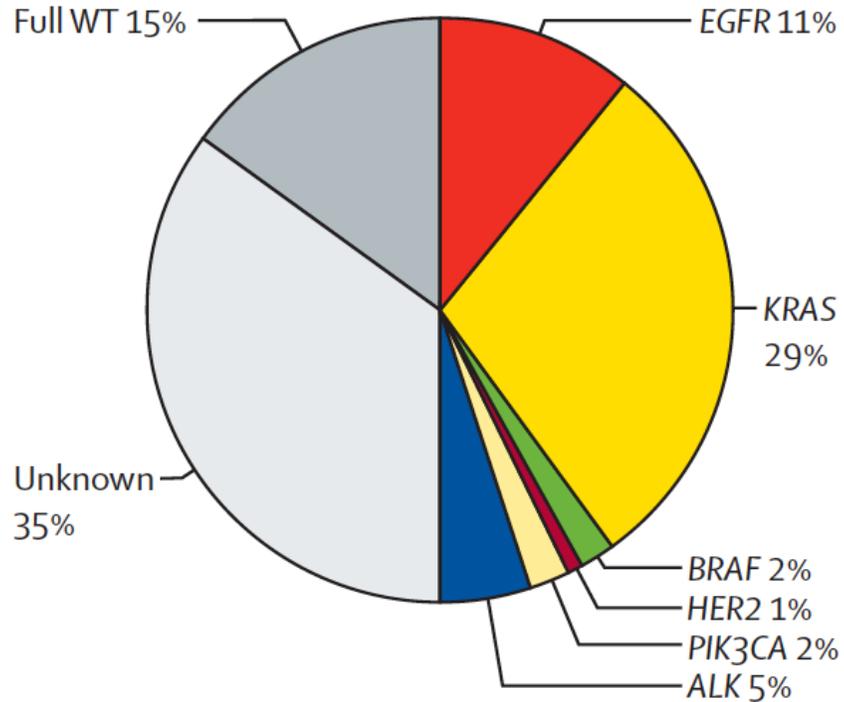
- **Adenocarcinomes : les plus fréquents , progrès +++++**
- **Cancers épidermoïdes : progrès ++**
- **Cancers à petites cellules : progrès ±**

Raison des progrès

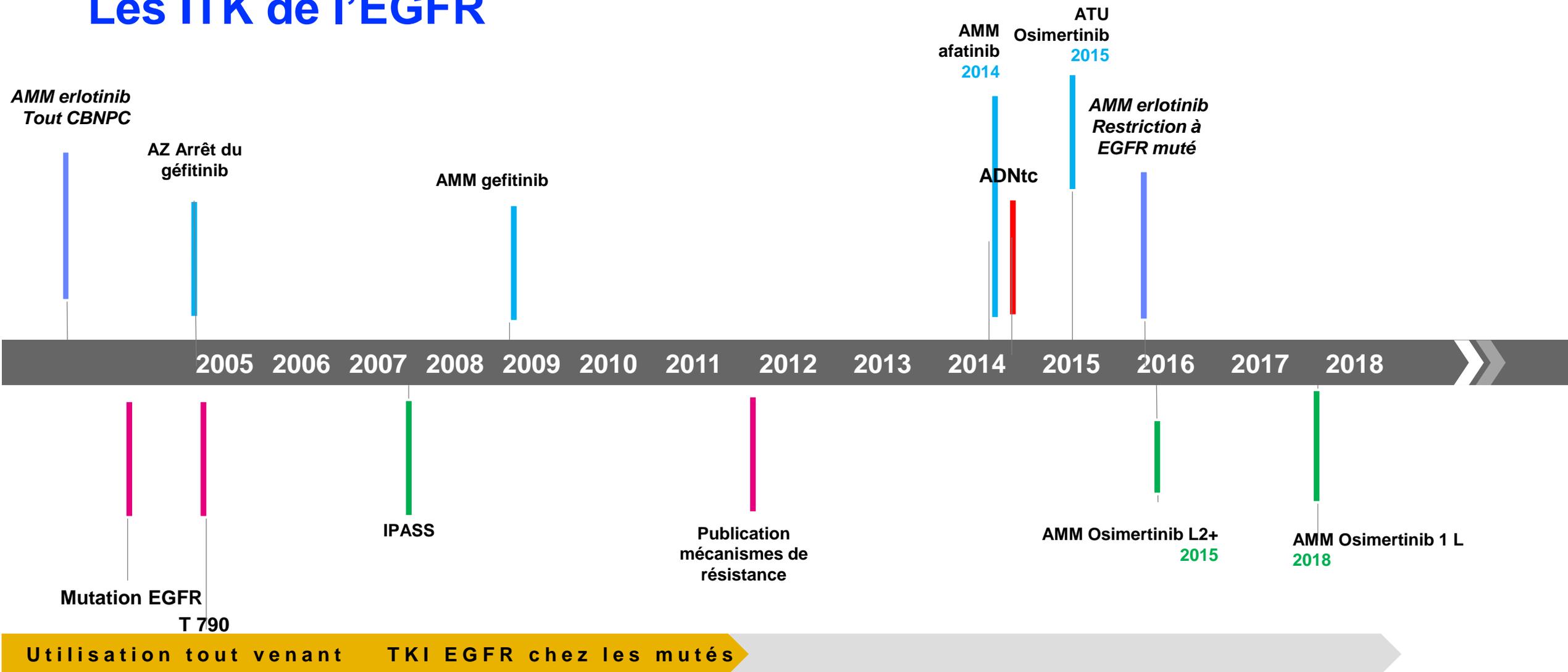
- **Adenocarcinomes : les plus fréquents , progrès ++++**
 - Démembrement moléculaire
 - Progrès dans le diagnostic et le suivi (ADN circulant)
 - Immunothérapie, traitements ciblés
- **Cancers épidermoïdes : progrès ++**
 - Immunothérapie
- **Cancers à petites cellules : progrès ±**
 - Immunothérapie

Les anomalies moléculaires

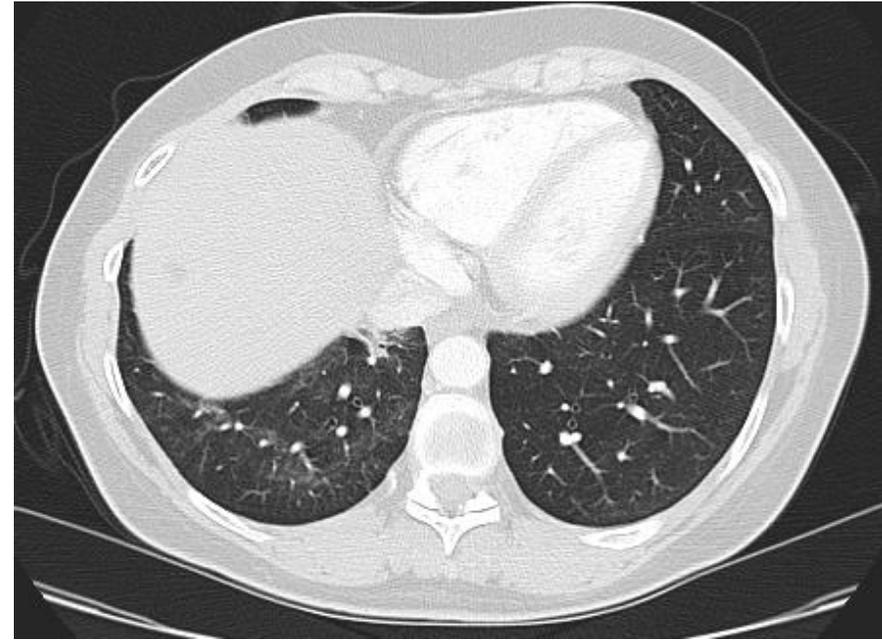
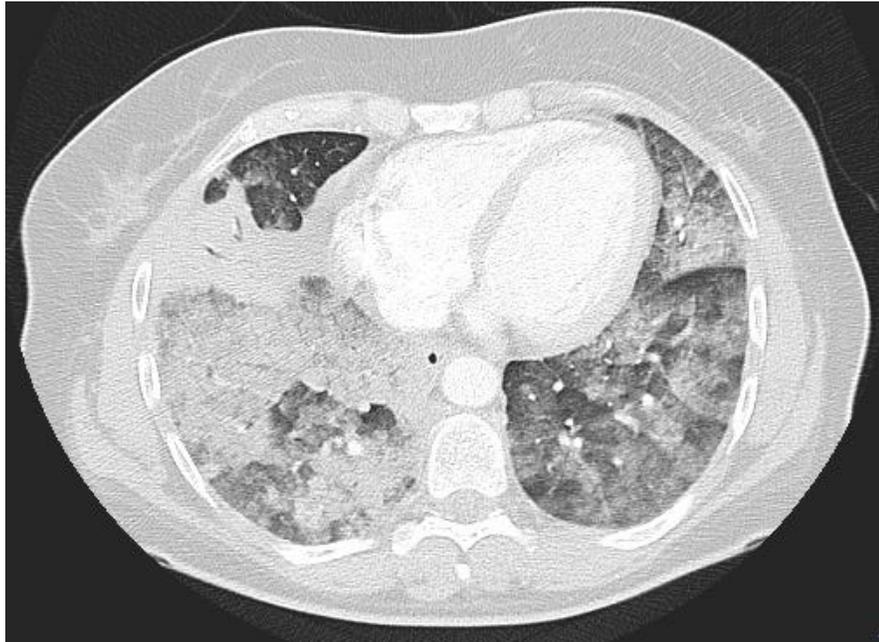
BIOMARQUEURS France (n=18 679)



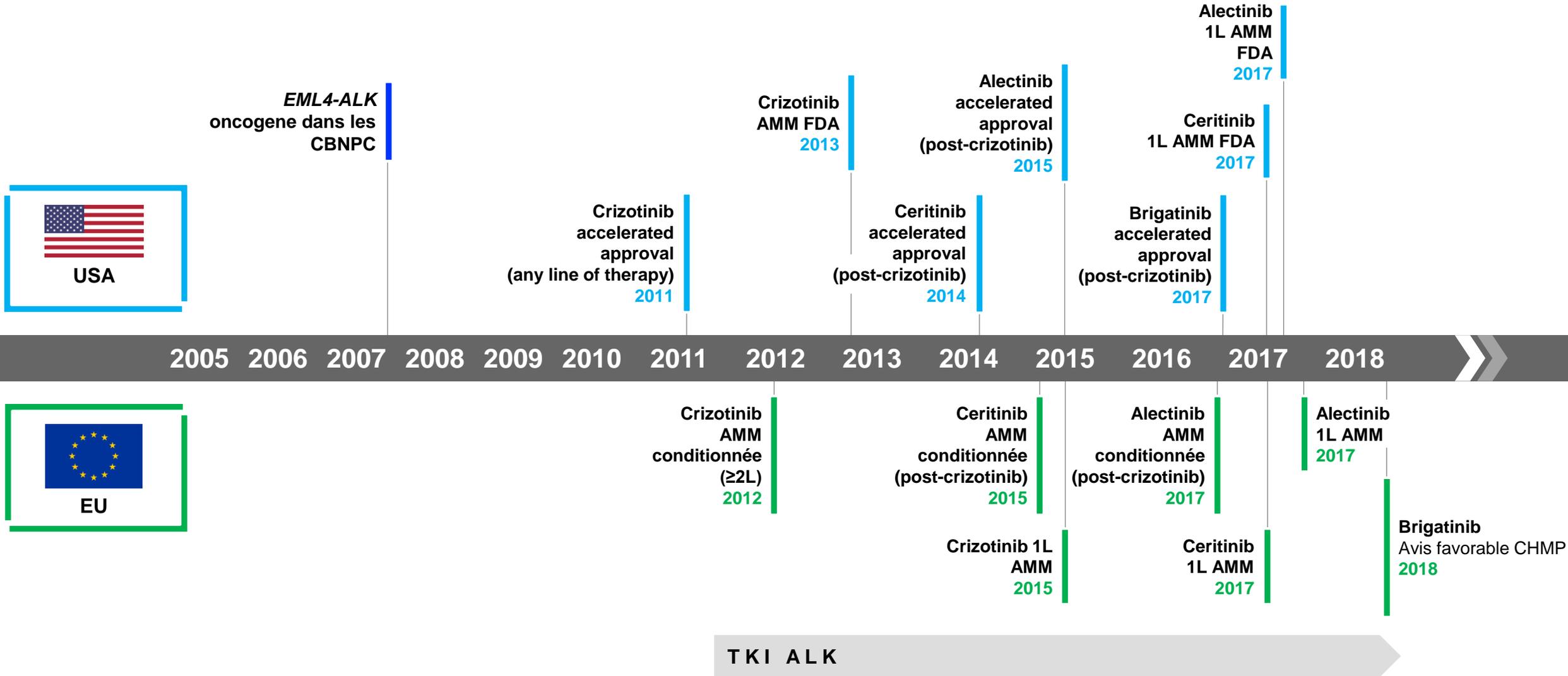
Les ITK de l'EGFR



La voie de l'Epidermal Growth Factor Receptor



Les ITK de ALK



1L, first-line; 2L, second-line; ALK, anaplastic lymphoma kinase; CHMP, European Medicines Agency's (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use; EML4-ALK, echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase; EU, European Union; NSCLC, non-small cell lung cancer; US, United States.

Les autres ITK

Anomalie moléculaire	Molécule en développement	AMM
Réarrangement ROS1	Entrectinib, Lorlatinib	crizotinib
MET (mutation, amplification)	tepotinib	capmatinib
Mutation Kras G12C	Sotorasib	-
RET (mutation, réarrangement)	Pralsetinib selpercatinib	-
Réarrangement NTRK	entrectinib	repotrectinib
Braf V600E		trametinib+ dabrafenib
HER2 muté	Poziotinib, TAK788	-
EGFR insertion exon 20	Poziotinib, TAK788	

Limites des traitements ciblés

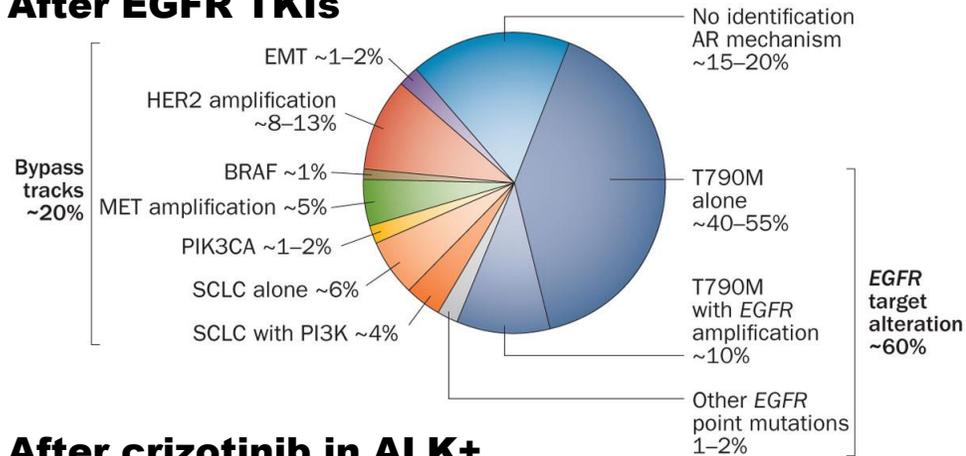
- Traitements oraux au long cours
- Effets secondaires peu graves mais impactant la qualité de vie sur le long terme
- Gros impact sur la survie... concept de chronicisation
- La progression de la maladie est inéluctable par acquisition de mécanismes de résistance

Qu'a t-on appris des premiers ITK?

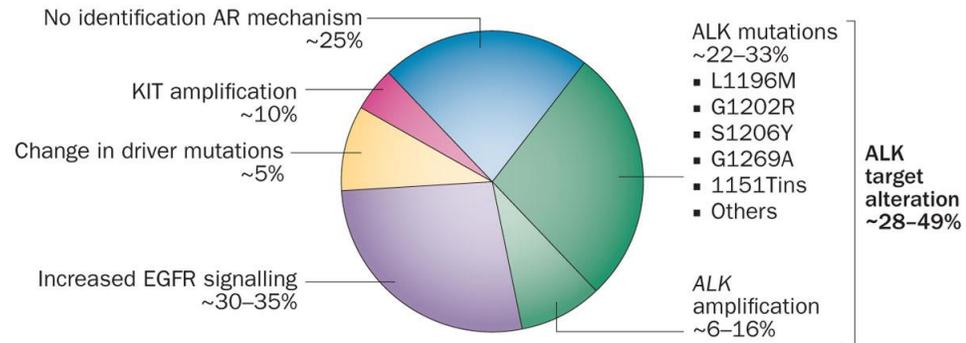
2

Biological resistance

After EGFR TKIs

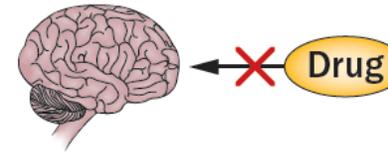


After crizotinib in ALK+



1

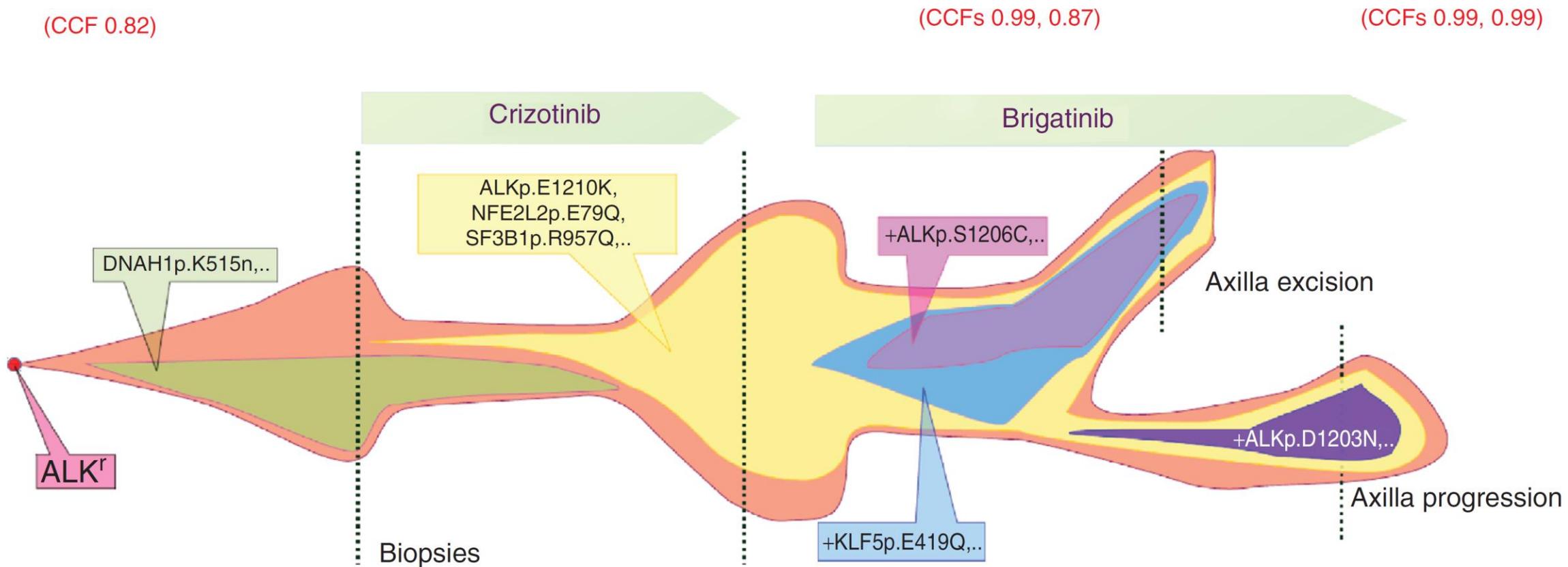
Pharmacological/ biological resistance



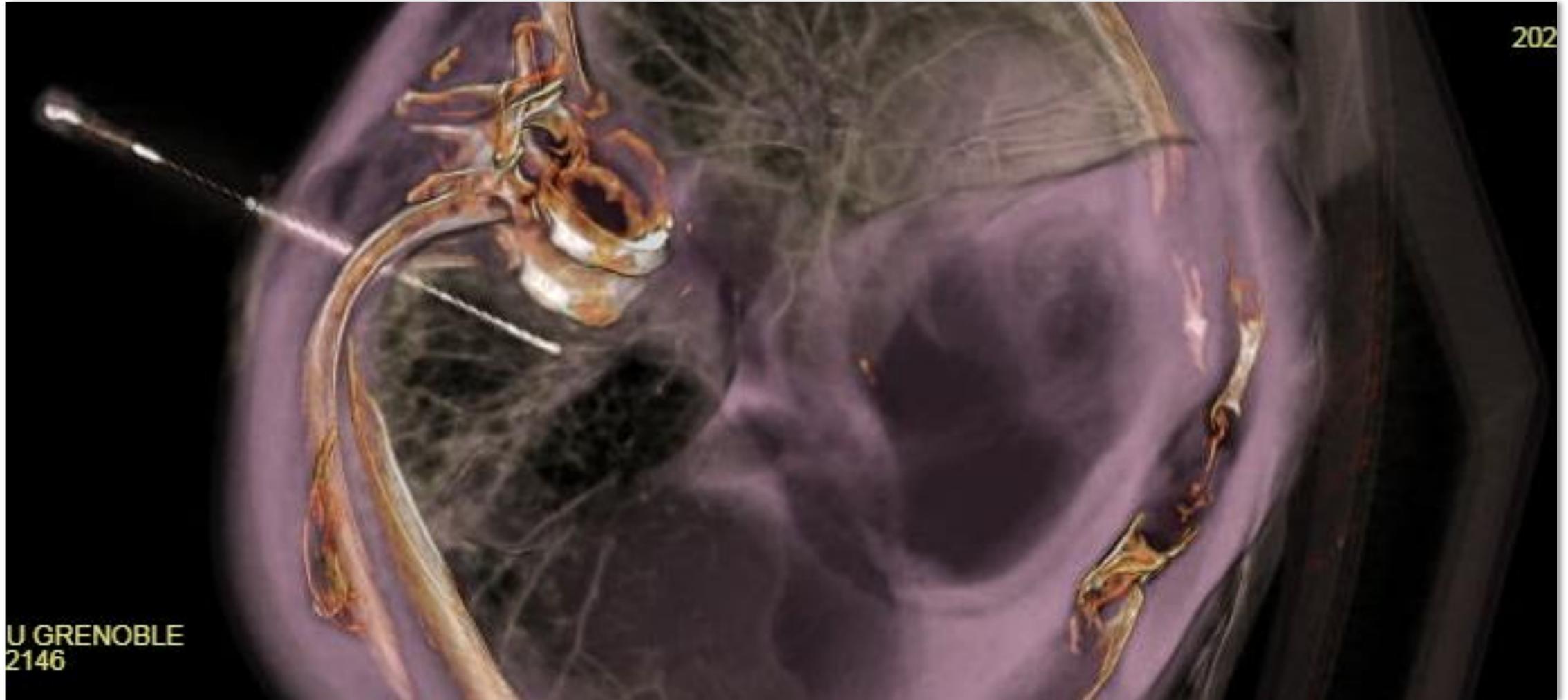
Inadequate CNS penetration

T790M mutation (60%)

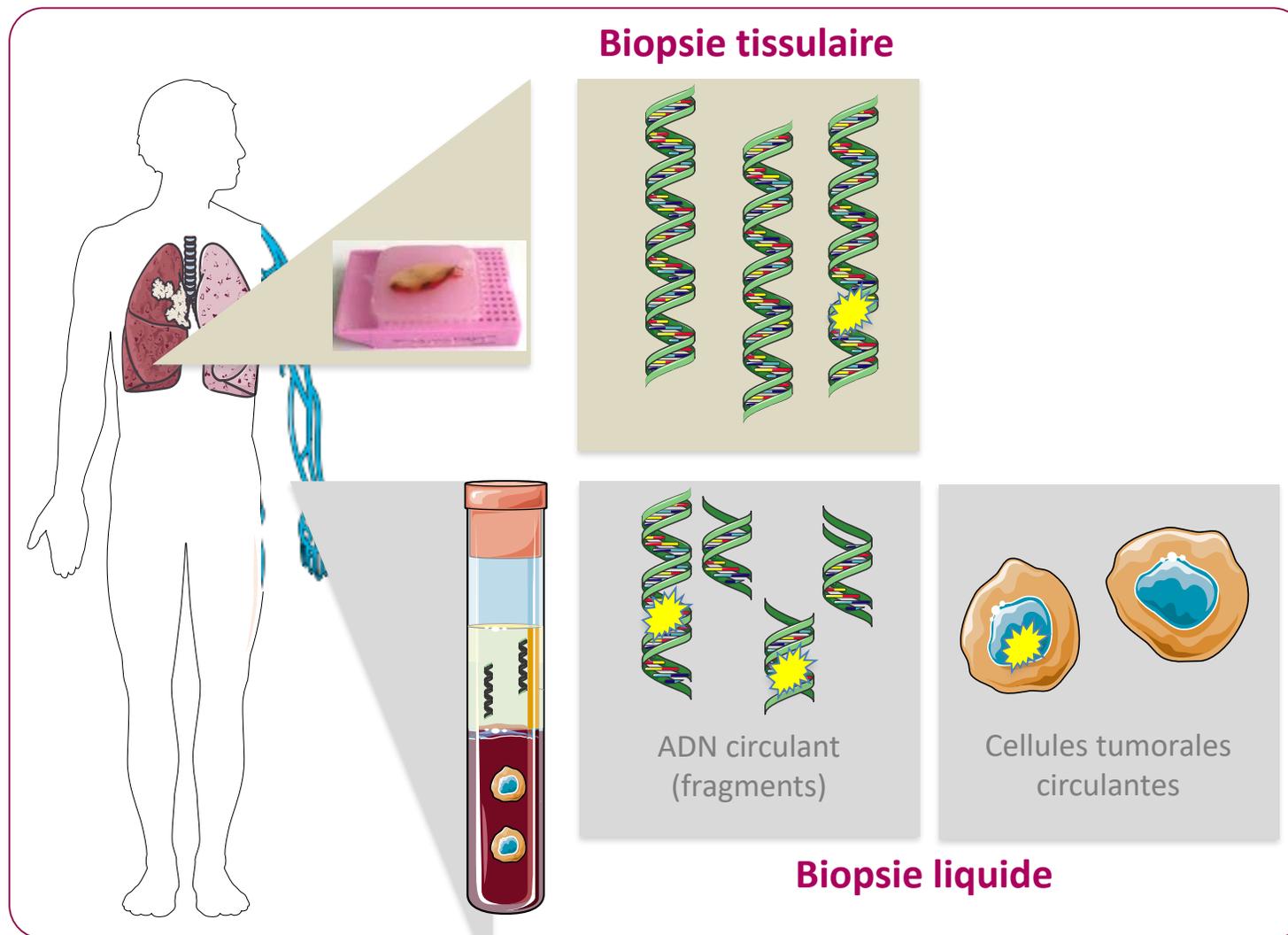
Several mutations (35%)



Biopsie et rebiopsie : suivi moléculaire

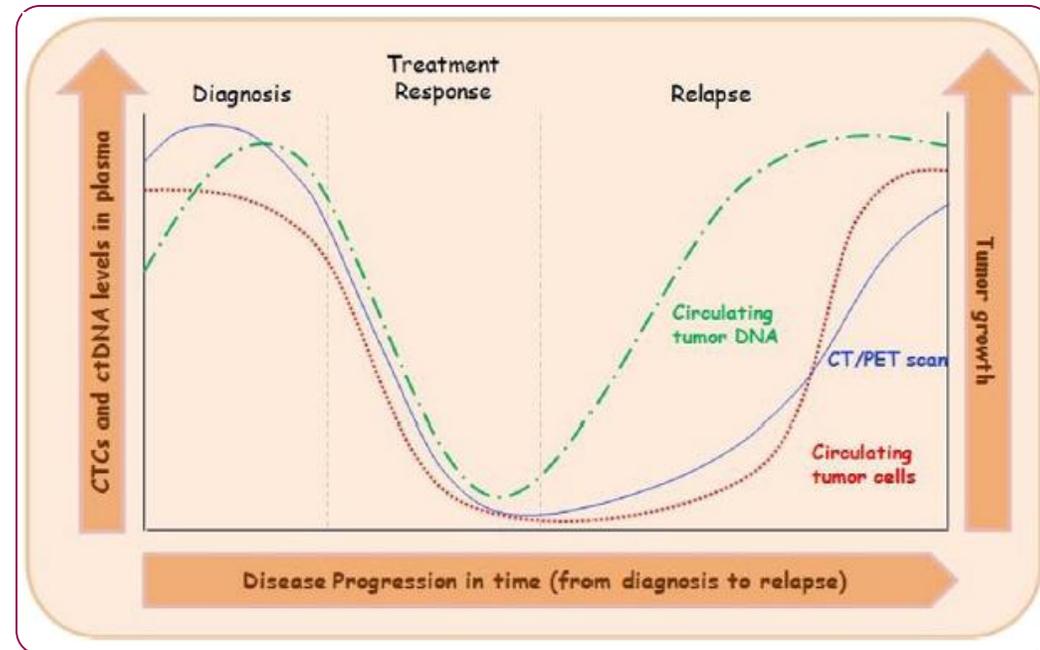


Alternatives à la rebiopsie

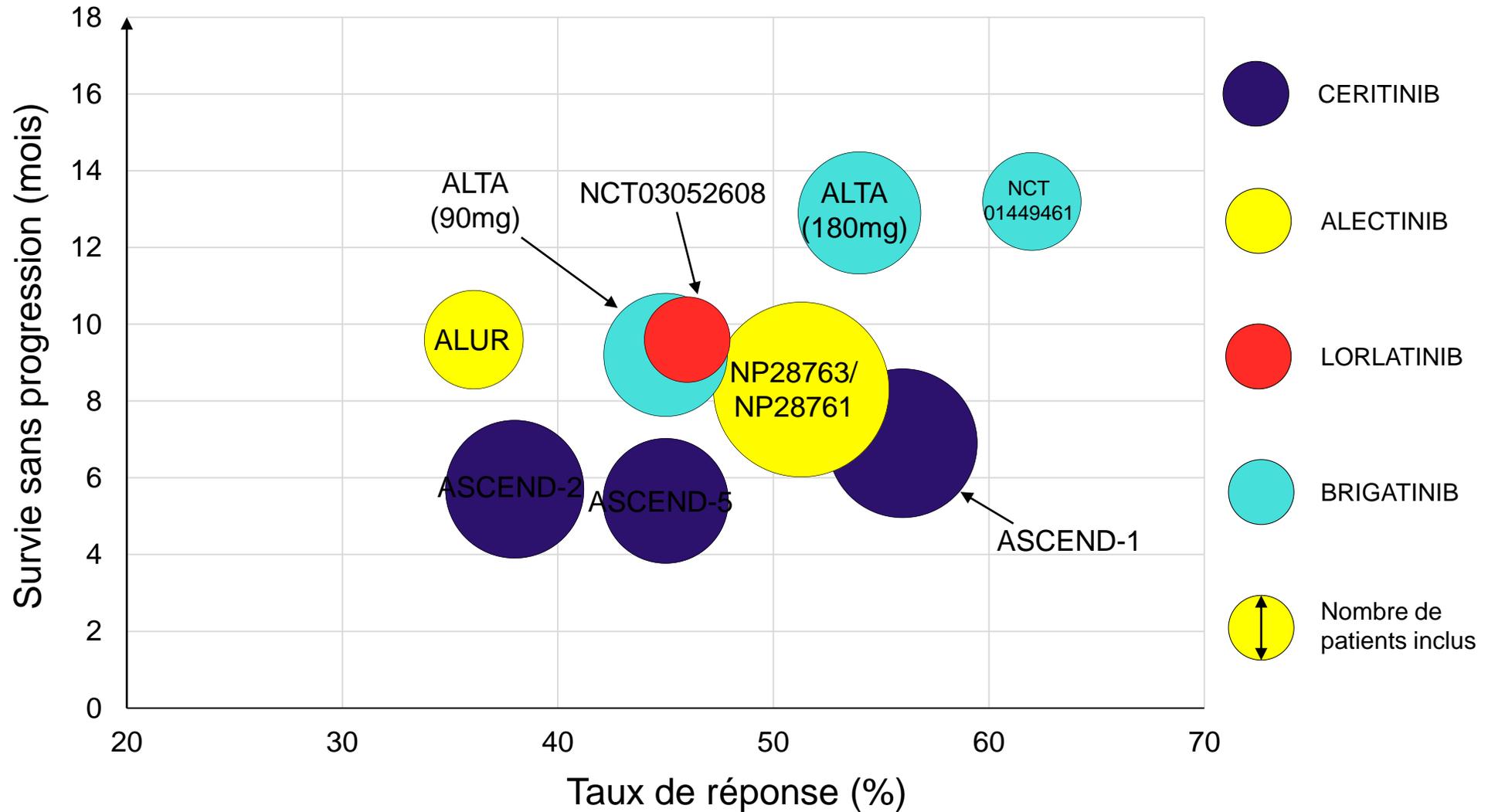


Intérêt de la biopsie liquide

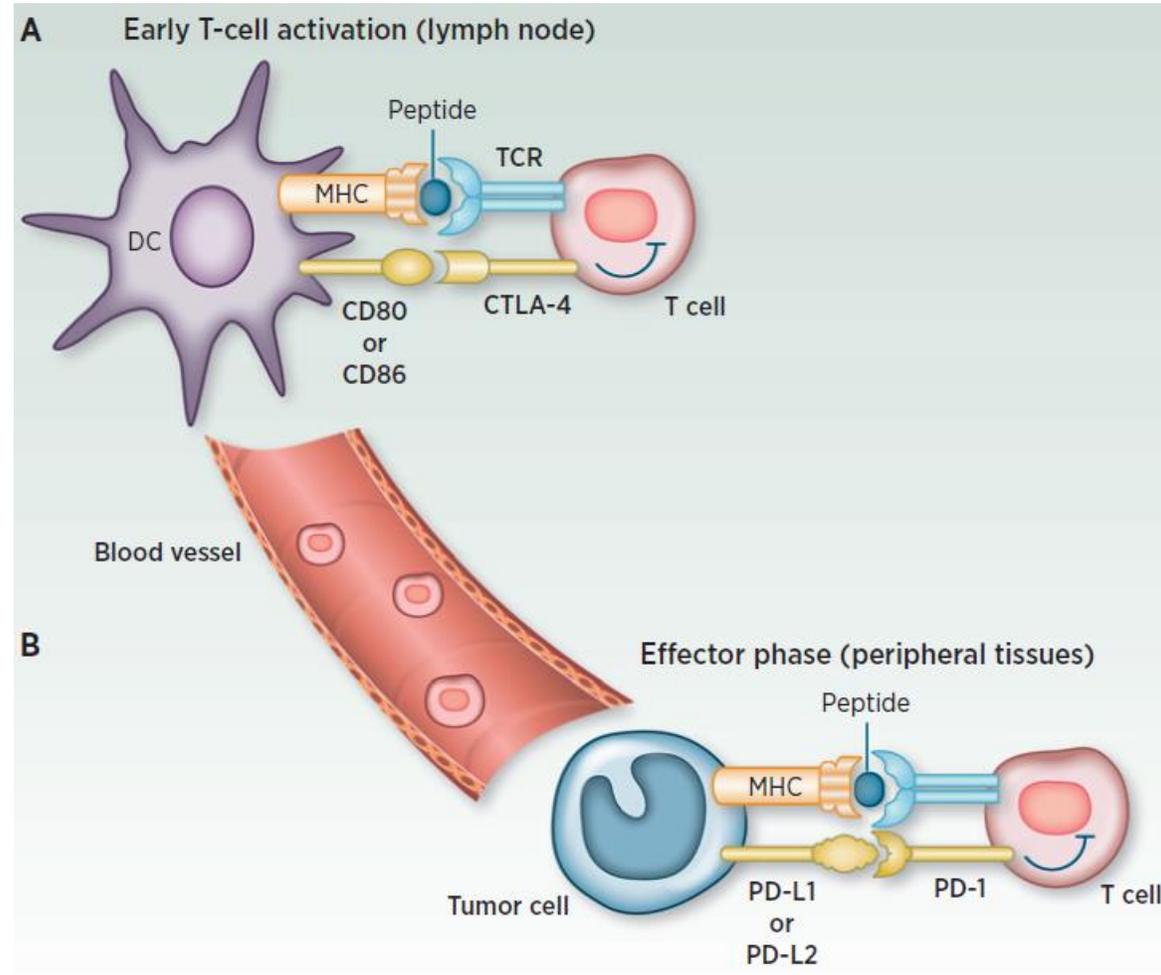
- Diagnostic (quand la biopsie est impossible...), dépistage
- Pronostique
- Suivi thérapeutique
- Rechute
- Suivi moléculaire



ITK à la résistance au crizotinib

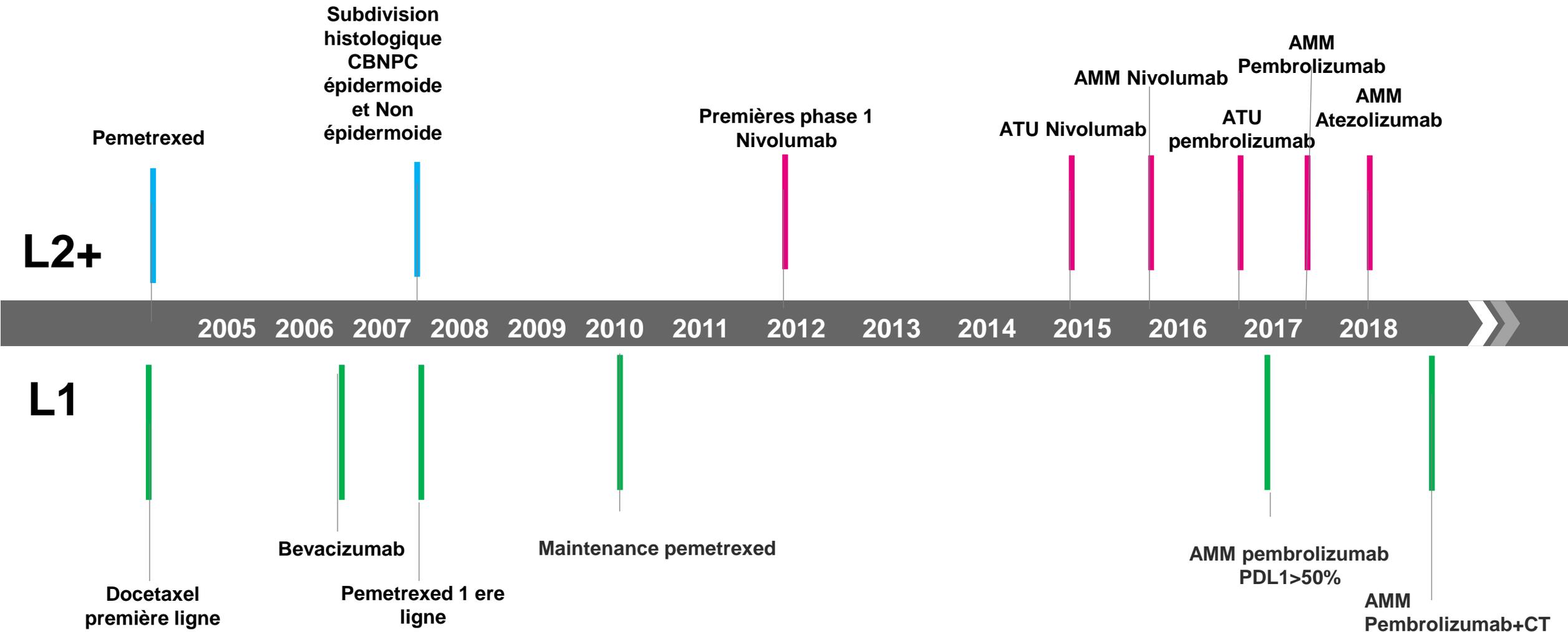


Inhibition des rétro-contrôles inhibiteurs : CTLA4 et PD1/PD-L1

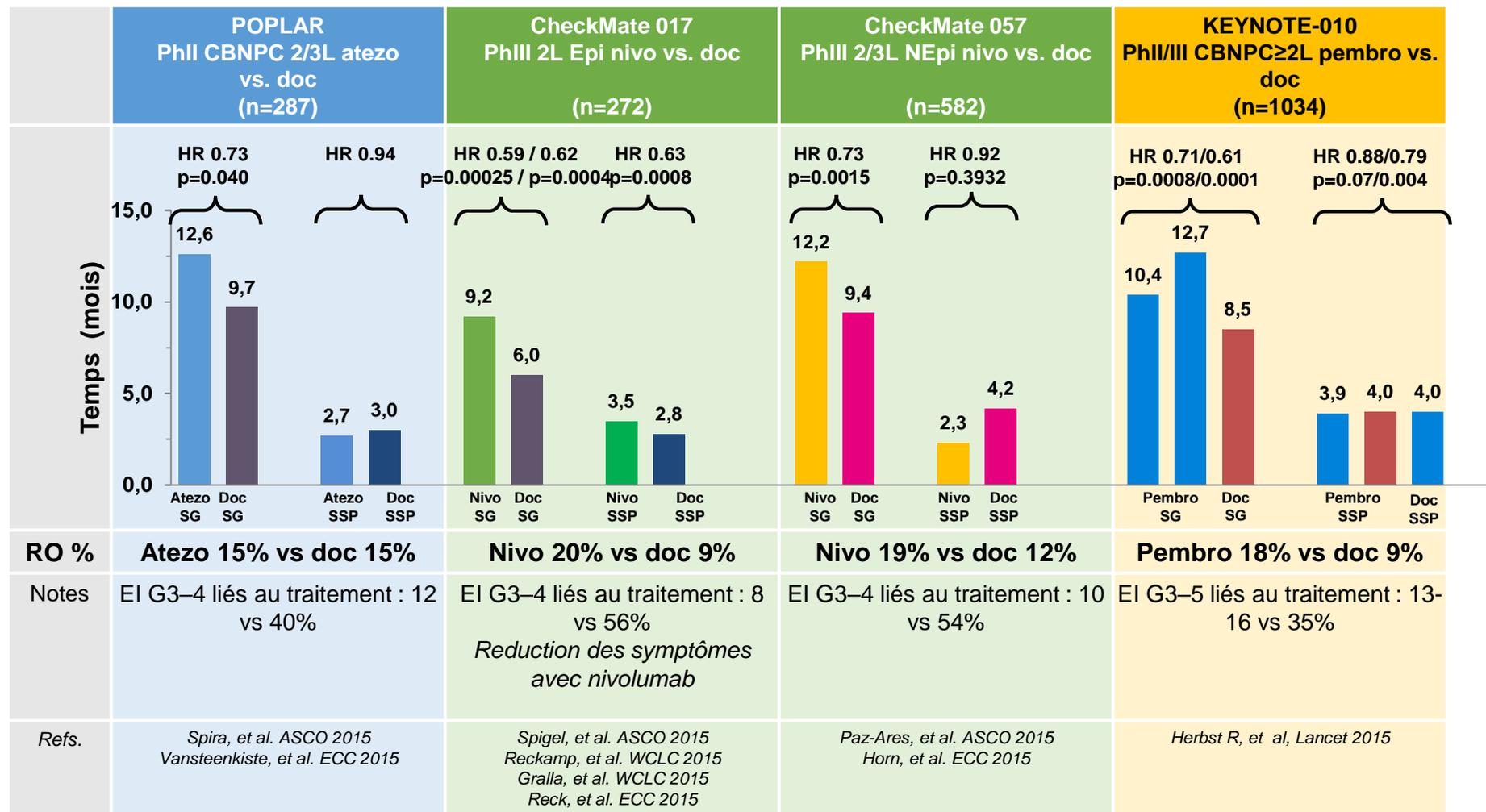


© 2015 American Association for Cancer Research

La chimiothérapie puis l'immunothérapie

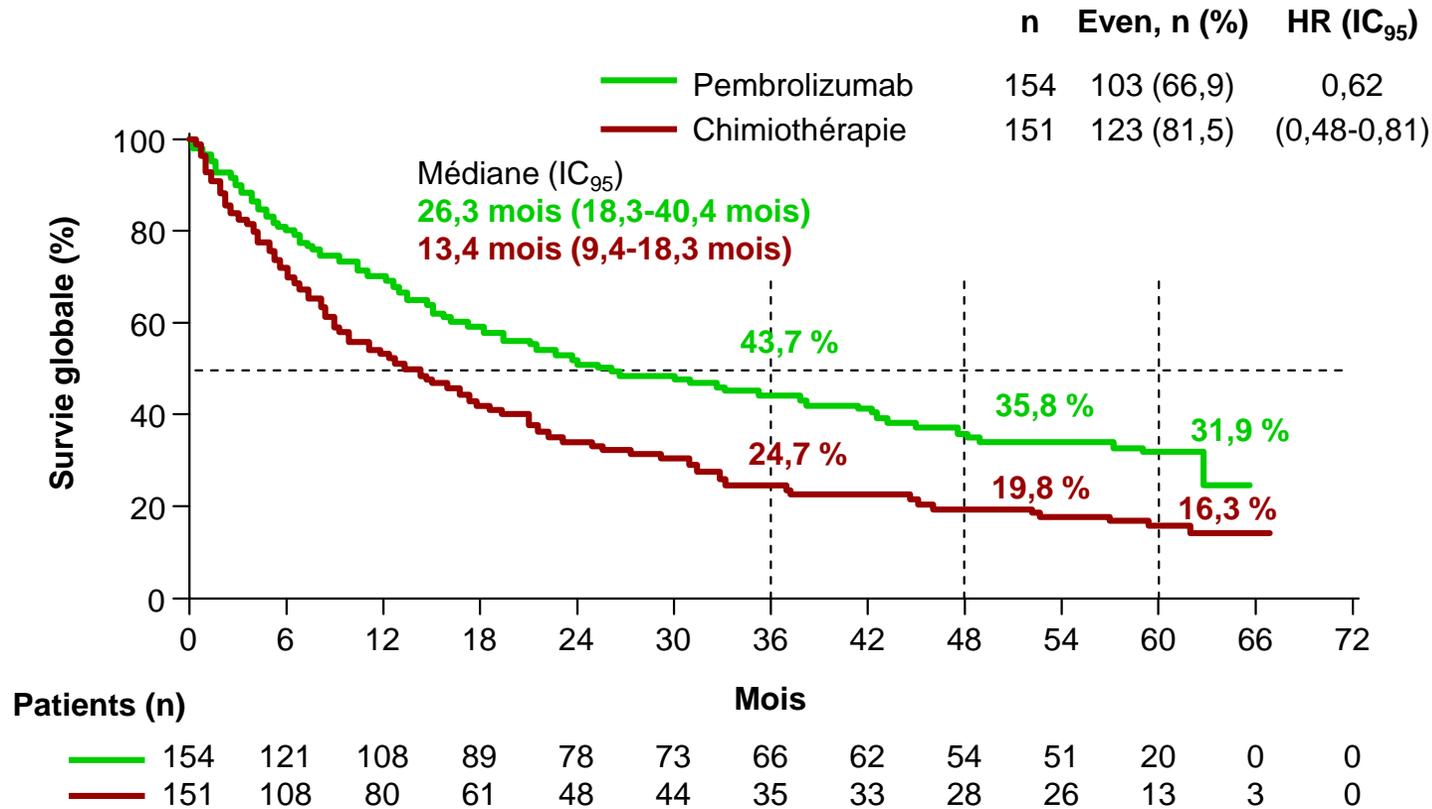


Checkpoint inhibitors in 2/3L NSCLC



KEYNOTE-024 : actualisation de la survie globale

Survie globale



Que doit retenir le médecin généraliste ?

- **Même si la majorité des patients va avoir une issue fatale**
- **Les survies sont prolongées : maladie chronique**
- **Près de 20 % des patients dépassent 5 ans Guérison ??**
- **Mettre un point d'arrêt au Nihilisme thérapeutique et à la discrimination de ces patients**

Que doit retenir le médecin généraliste ?

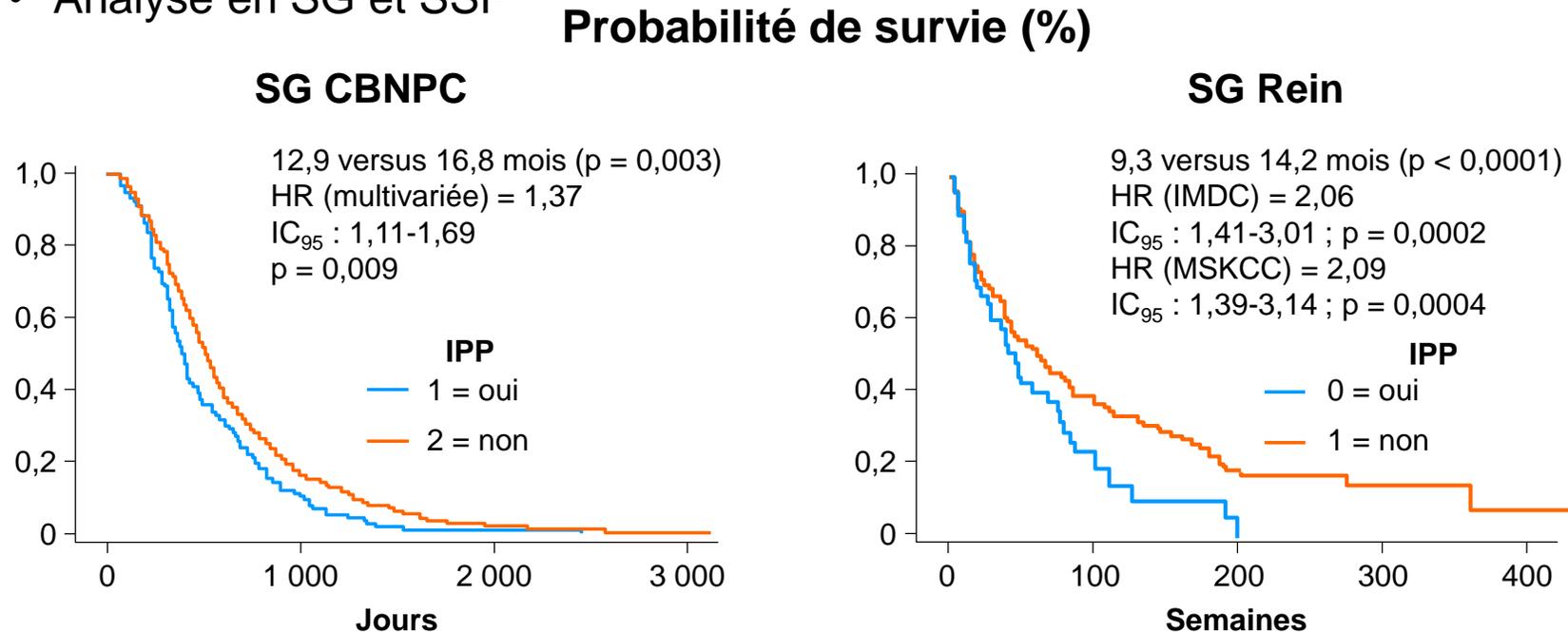
- **Même si ils sont suivis de façon rapprochée... IDE parcours**
- **La permanence des soins nuit et week end représente 70 % du temps...**
 - **Un minimum à connaître....**

Que doit retenir le médecin généraliste ? Les TKI

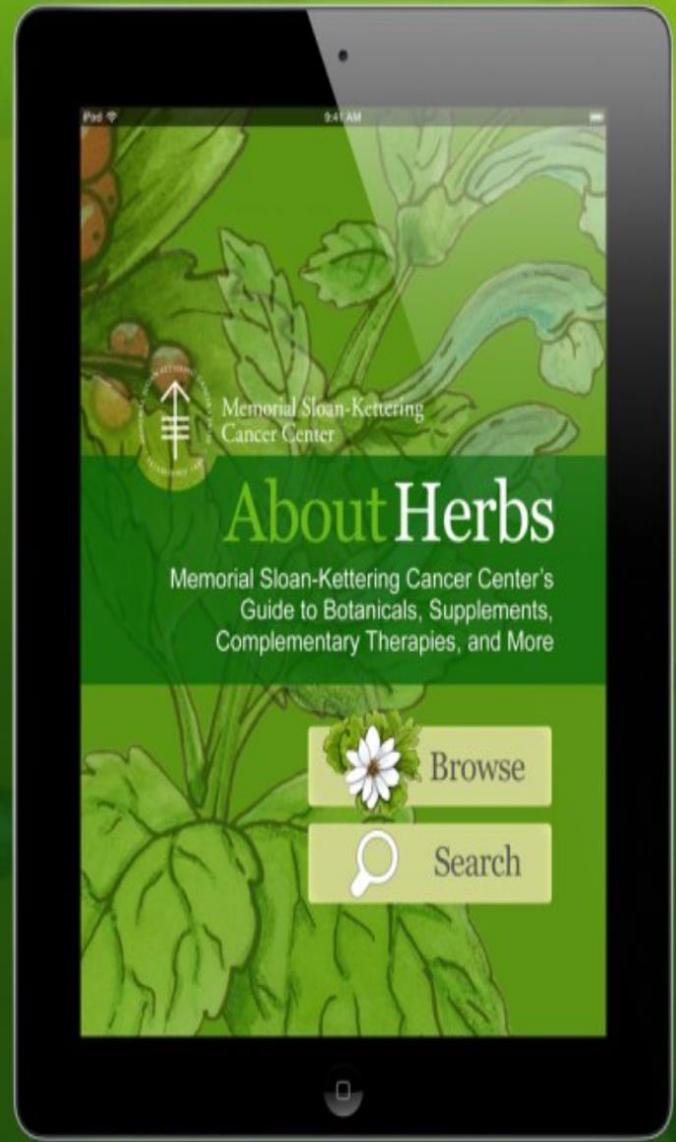
- **Ne pas retenir les différentes thérapeutiques ciblées n'est pas un problème**
- **Par contre se méfier des interactions médicamenteuses**
 - **Majorent la toxicité (Inhibiteurs du Cyt P450, plantes**)
 - **Diminuent l'efficacité (IPP...)**
 - **Risque vital (Qtc long... torsades de pointe; hépatites graves**
- **Ne pas hésiter à appeler une IDE de parcours , un collègue Oncologue thoracique devant tout symptôme inhabituel**

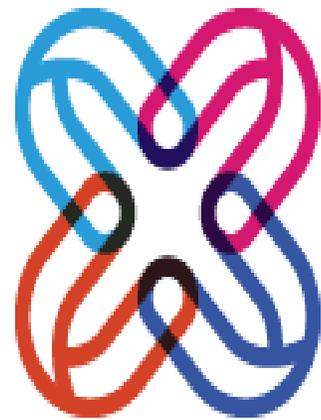
• IPP et ITK : mauvais ménage

- Étude rétrospective multicentrique sur l'interaction entre inhibiteur de pompe à protons (IPP) et sunitinib ou erlotinib
- Analyse en SG et SSP



➔ **Effet délétère d'une prescription concomitante IPP/ITK en SG et SSP**





Drugs.com

Know more. Be sure.



Pill Identifier

Identify your medication



Interactions Checker

Check for drug interactions



Medical Transcription

Phonetic search assistant

Que doit retenir le médecin généraliste ? Les immunothérapies

- **Ne pas retenir les différentes immunothérapies n'est pas un problème**
- **Savoir qu'elles n'ont pas un effet direct sur le cancer**
- **Se méfier des corticoïdes, des antibiotiques qui en minorent l'efficacité**
- **Attention à l'hyperprogression**
- **Attention à la pseudo progression**

Que doit retenir le médecin généraliste ? Les immunothérapies

- **Attention aux effets secondaires immuns**
 - **Fréquents et bénins : Troubles thyroïdiens, prurit etc...**
 - **Rares et graves : colite auto-immune, inflammation pulmonaire...**
 - **Exceptionnels et graves : hypophysite (céphalées, troubles visuels, insuffisance surrénalienne etc...)**
- **Ne pas hésiter à appeler une IDE de parcours, un collègue oncologue thoracique devant tout symptôme inhabituel**

Merci de votre attention.

**Assieds-toi au pied d'un arbre et
avec le temps tu verras l'univers
défiler devant toi.**

Proverbe Africain

