



10 ans de progrès thérapeutiques

Bernard Escudier
Gustave Roussy
Villejuif



Quelques remerciements

- Arnaud Mejean





Quelques remerciements

- Arnaud Mejean
- Bernard Giraudeau



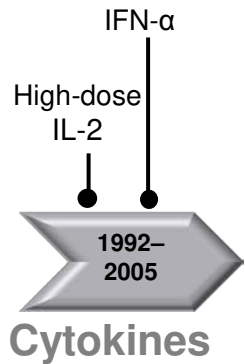


Quelques remerciements

- Arnaud Mejean
- Bernard Giraudeau
- Aux ARTURIENS
 - Nathalie Bedu
 - Lise Durand
 - Et tous les autres.....

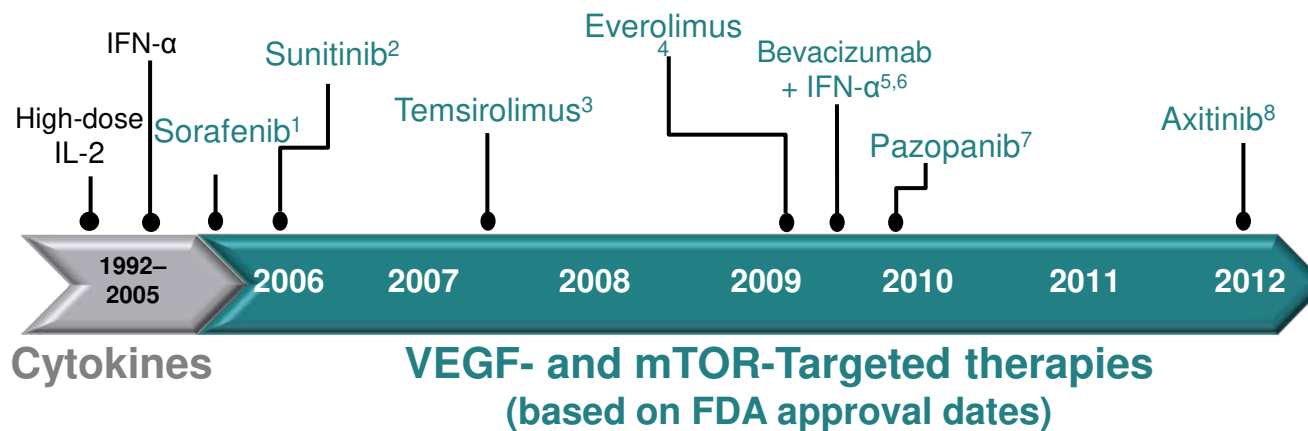


Que s'est-il passé en 10 ans?





Que s'est-il passé en 10 ans?



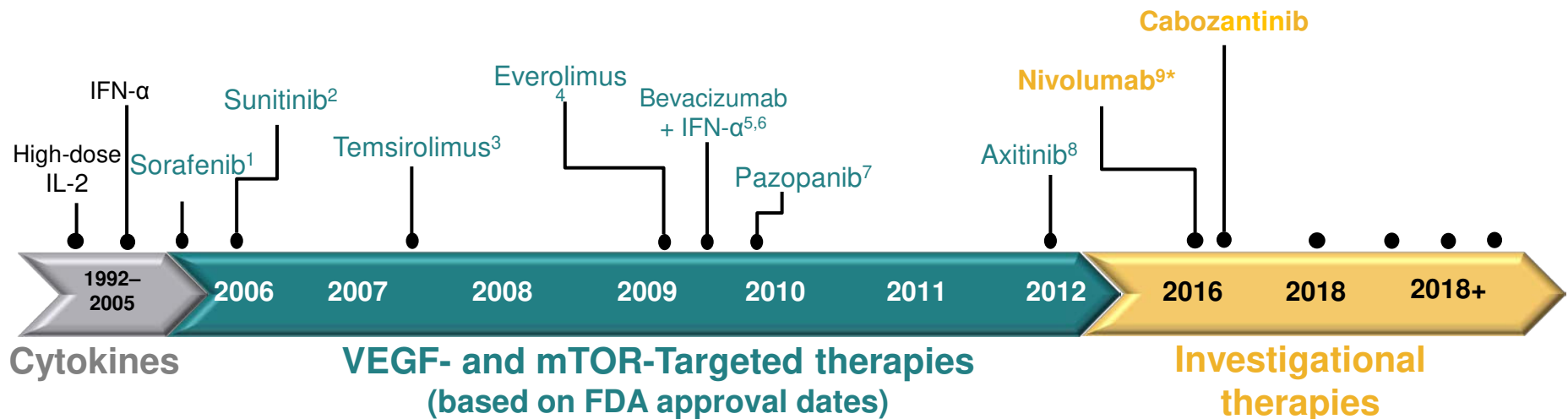


Et nous avons...

1. Interleukine 2 (PROLEUKIN 2)
2. Interferon (ROFERON, INTRON A)
3. Sorafenib (NEXAVAR)
4. Sunitinib (SUTENT)
5. Temsirolimus (TORISEL)
6. Bevacizumab (AVASTIN)
7. Everolimus (AFINITOR)
8. Axitinib (INLYTA)
9. Pazopanib (VOTRIENT)

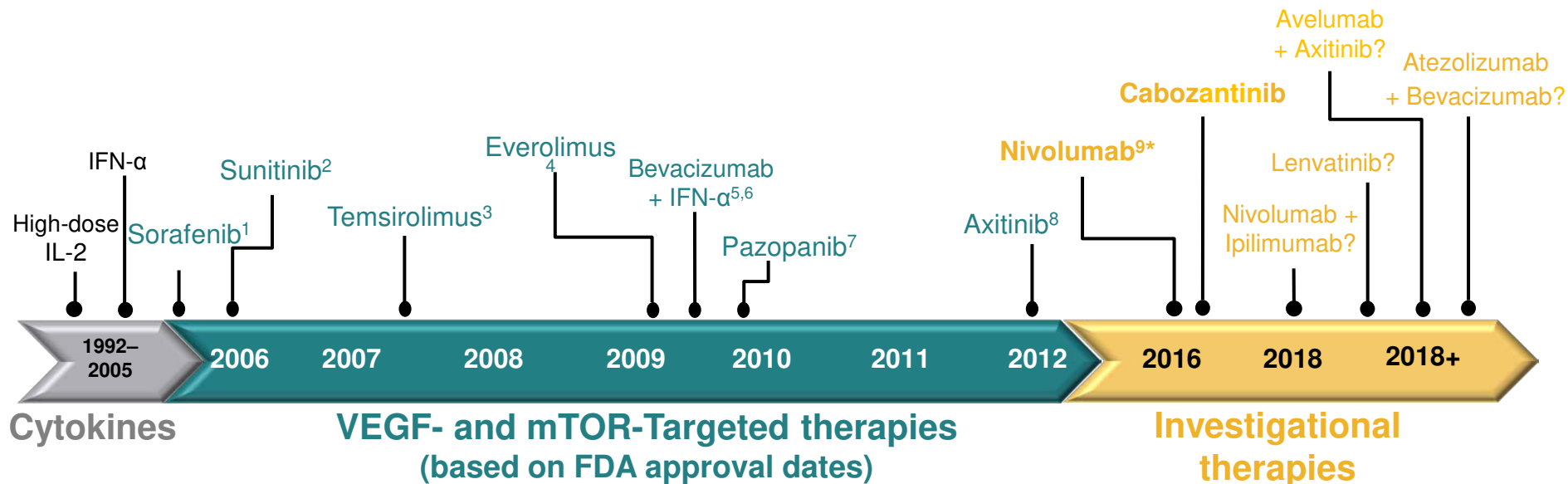


Que va-t-il se passer?



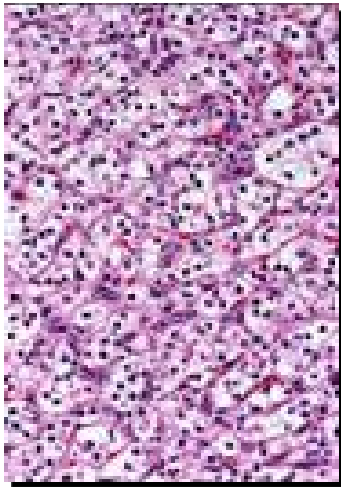


Que va-t-il se passer?

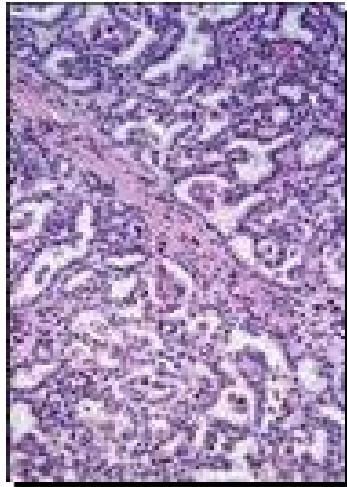




Quelques rappels.....



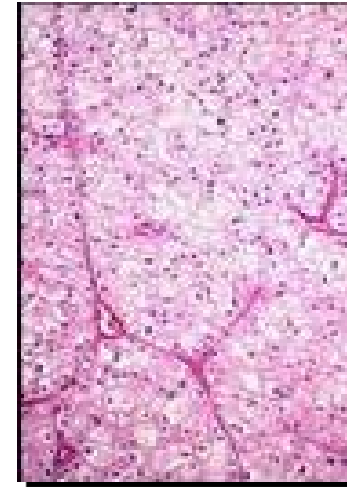
**Cellules
Claires**
75%



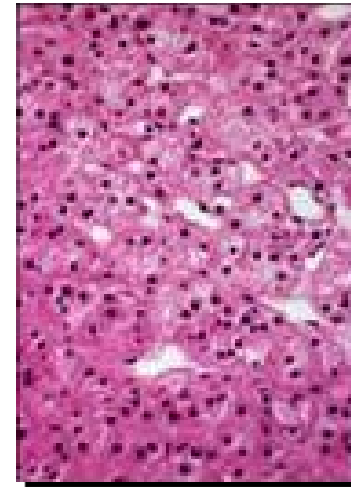
**Papillaire
Type 1**
5%



**Papillaire
Type 2**
10%



Chromophobe
5%



Oncocytome
5%



Comment montrer qu'un médicament est efficace?

- On vérifie qu'il est administrable chez l'homme, et on détermine sa dose efficace (phase 1)
- On détermine ensuite son efficacité dans un groupe donné de patients: exemple Cancer du Rein, ou Cancer du Rein papillaire etc.... (phase 2)
- On vérifie qu'il est supérieur (ou au moins équivalent) au traitement utilisé dans une situation donnée (phase 3)



Il faut choisir un comparateur

- Accepté par les autorités de santé:
 - Le nexavar et l'afinitor ont été approuvés avec une étude comparative avec un placebo
 - Le sutent et l'avastin ont été approuvés avec une étude comparative avec l'interferon
 - Le votrient a été initialement récusé en France à cause du placebo



Il faut définir un objectif d'amélioration

- La durée de contrôle de la maladie (survie « sans progression »)
- La durée de vie (survie globale)
- La qualité de vie
- Les « réponses » au traitement



Ces objectifs sont plus ou moins simples à mesurer

- La survie globale est facile
 - Mais que signifie un allongement de vie de 6 mois, si la qualité de vie n'est pas bonne?



Ces objectifs sont plus ou moins simples à mesurer

- La survie globale est facile
- La qualité de vie est plus difficile:
 - Questionnaires multiples
 - Echelles analogiques (de 0 à 10 ou de 0 à 100)



Ces objectifs sont plus ou moins simples à mesurer

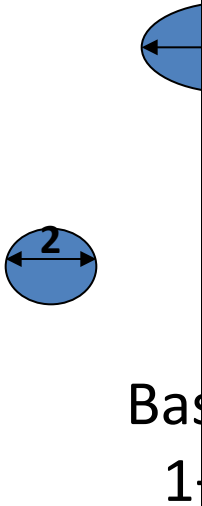
- La survie globale est facile
- La qualité de vie est plus difficile
- La durée de contrôle de la maladie (survie « sans progression ») est codifiée....



Classiquement, on « mesure » la maladie.

- On parle le plus souvent de critères RECIST

- C'est



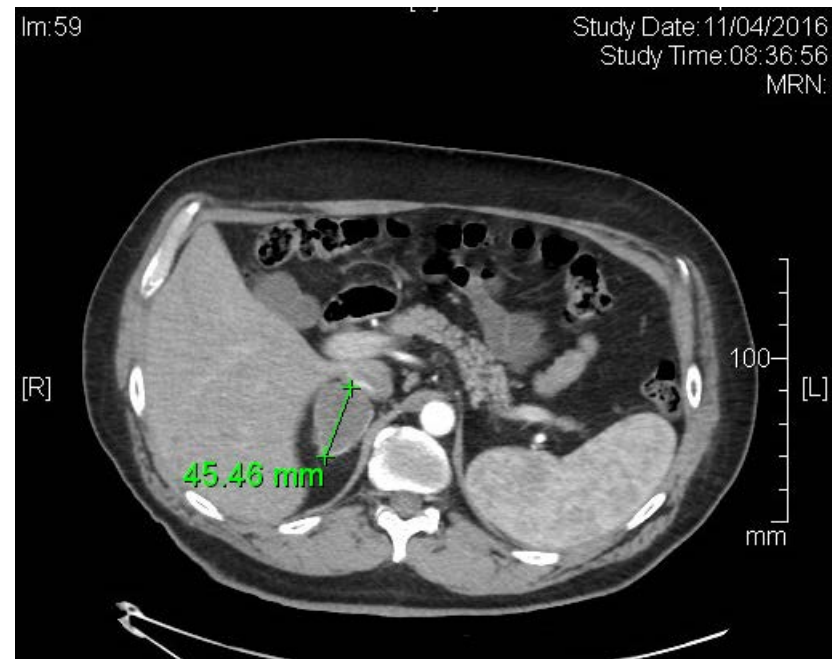
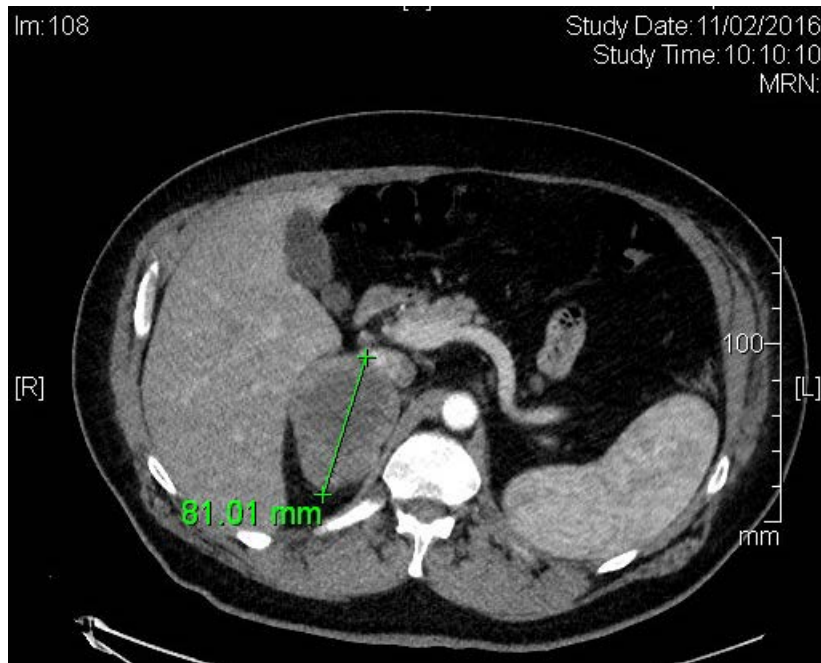
Si tout disparaît..... Réponse complète
Si diminution > 30%: Réponse partielle
Si augmentation > 20%: Progression
Entre les deux, « stable »

Bas

1.



Un exemple



10^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Mercredi 13 Avril 2016
à l'Institut des Maladies Génétiques
IMAGINE



1 Une diminution de 20% et une

Pourtant ces critères permettent de calculer la PFS
(survie sans progression)

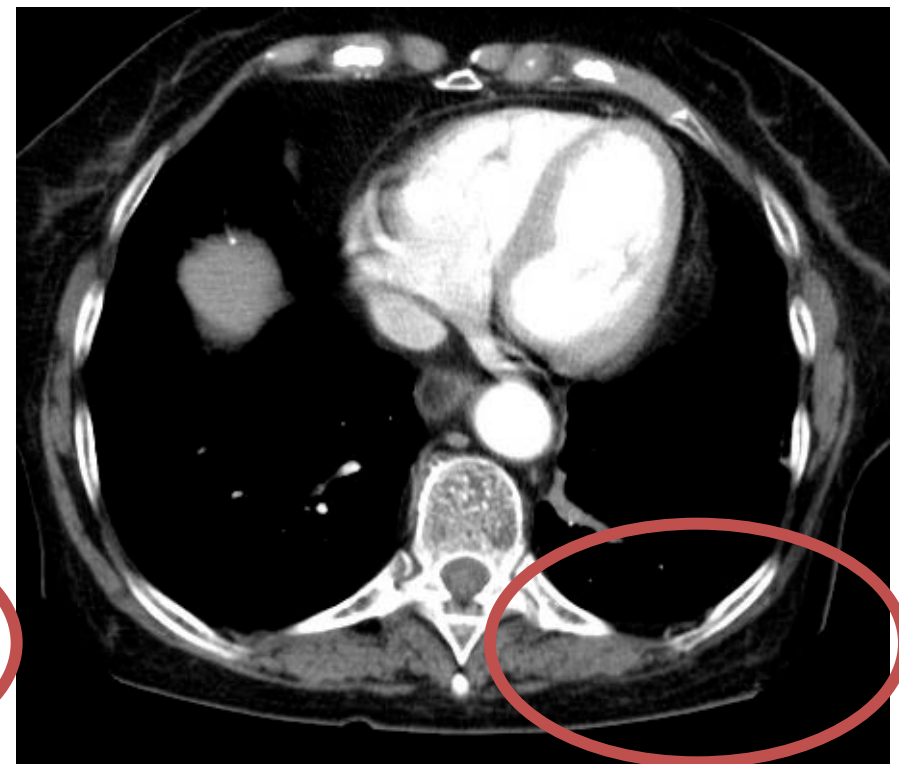
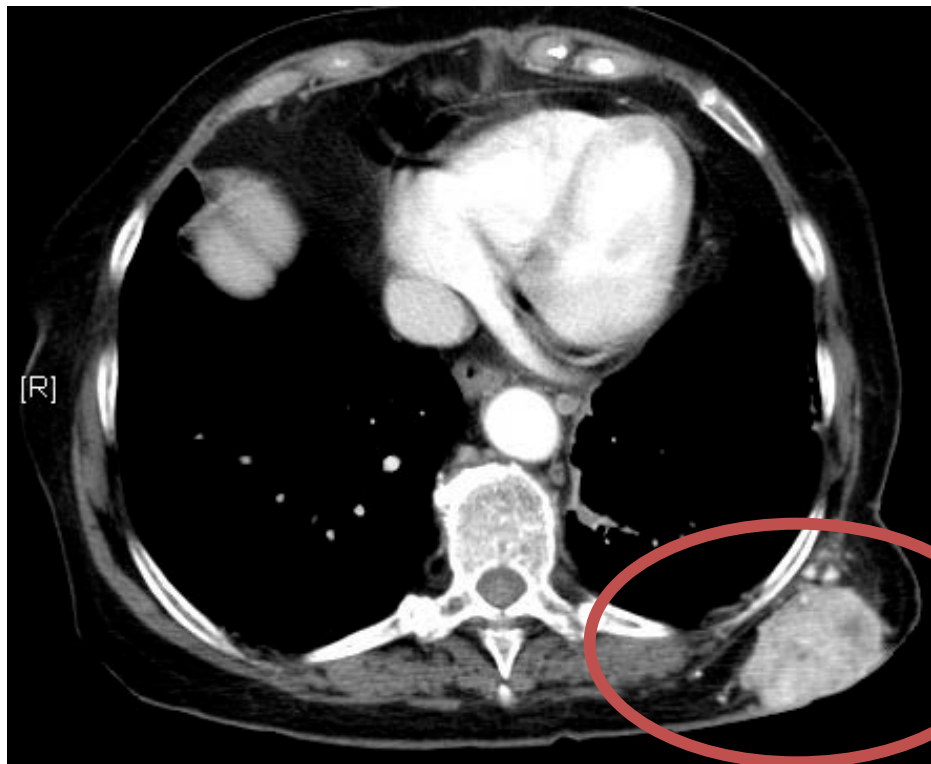
Durée pendant laquelle le patient ne « progresse » pas

Baseline	2 mois	4 mois	6 mois
100	112	119	124
100	80	98	100

sont « totalement » différentes!



C'est parfois évident



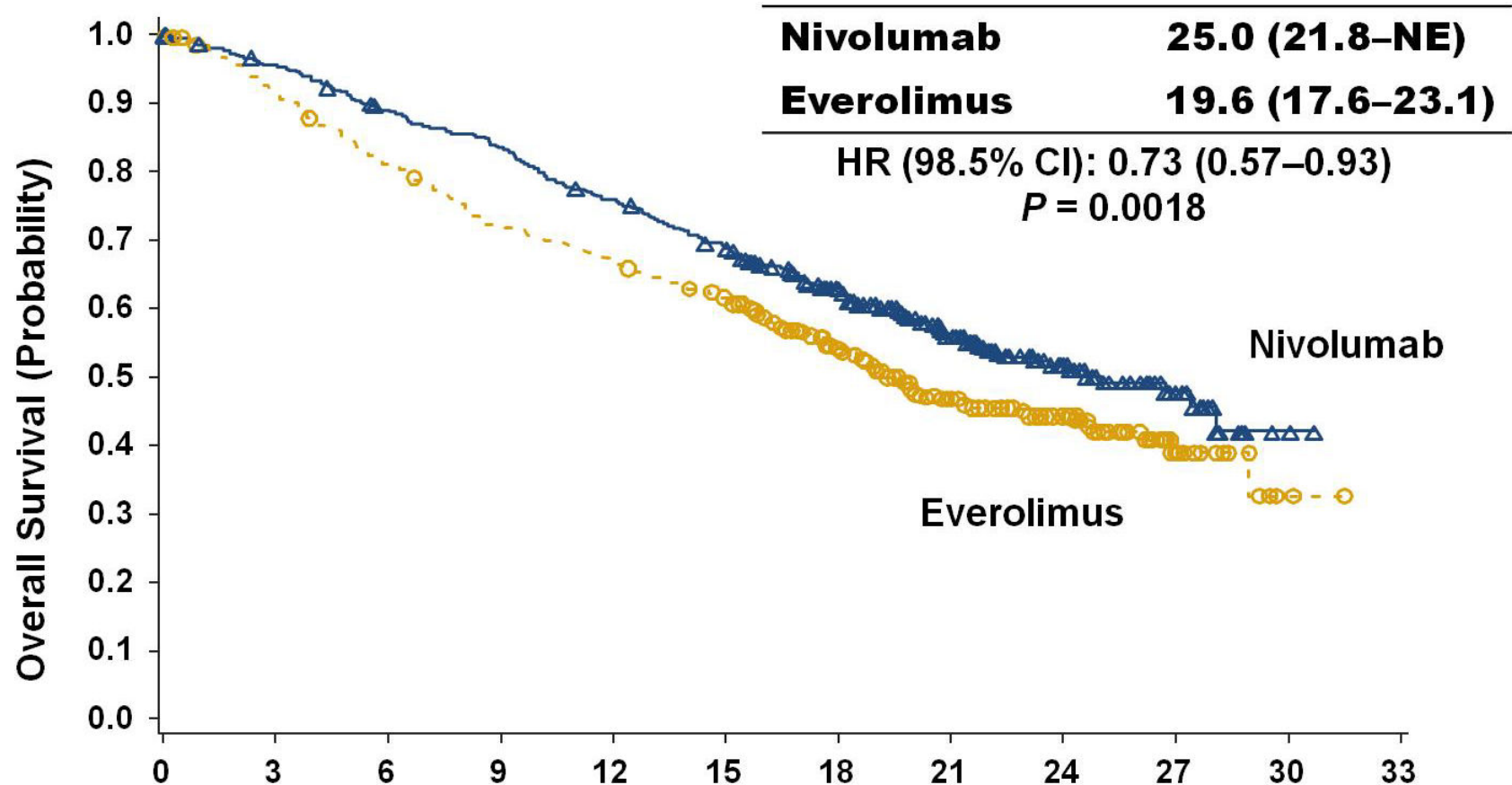


C'est parfois moins évident



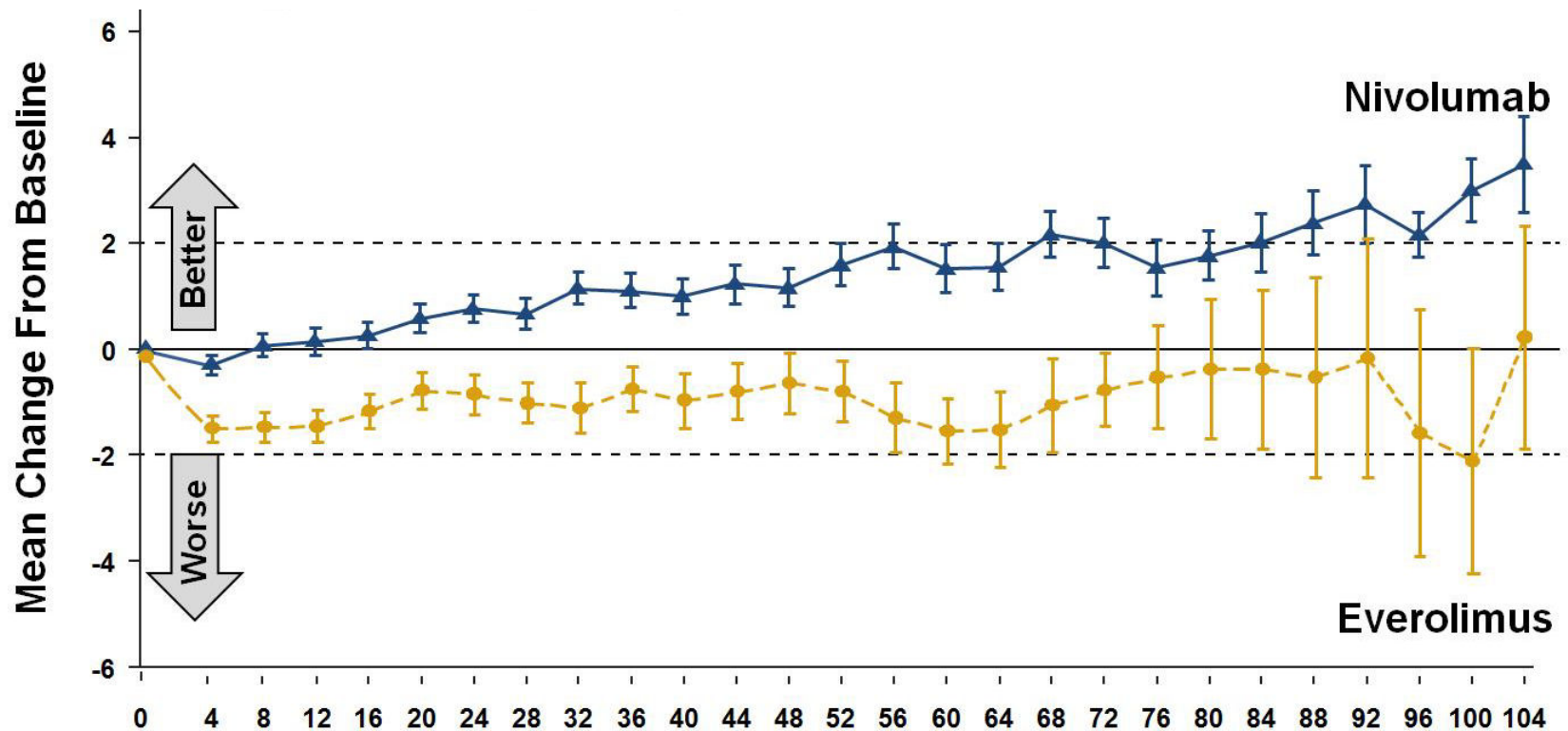


Voilà pourquoi la survie globale est l'objectif préféré





Avec une meilleure qualité de vie



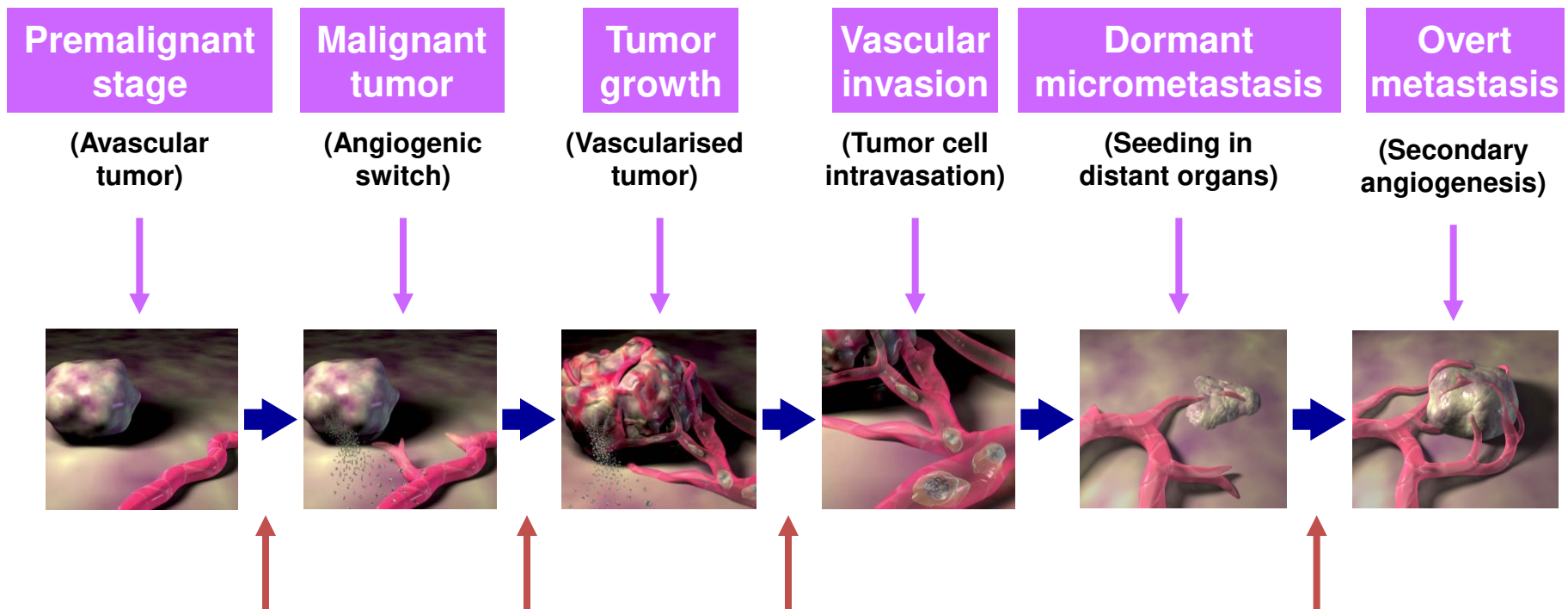


Comment découvre –t-on de nouveaux médicaments?

- En comprenant mieux les mécanismes de développement du cancer.....



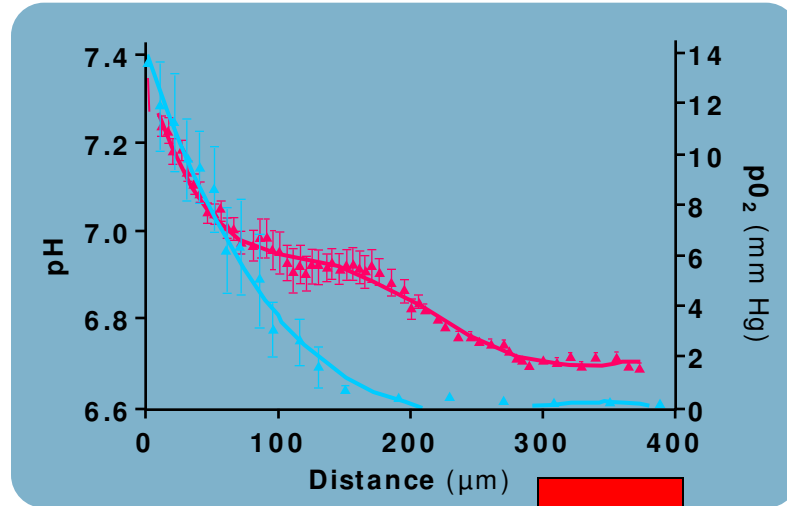
L'angiogénèse....



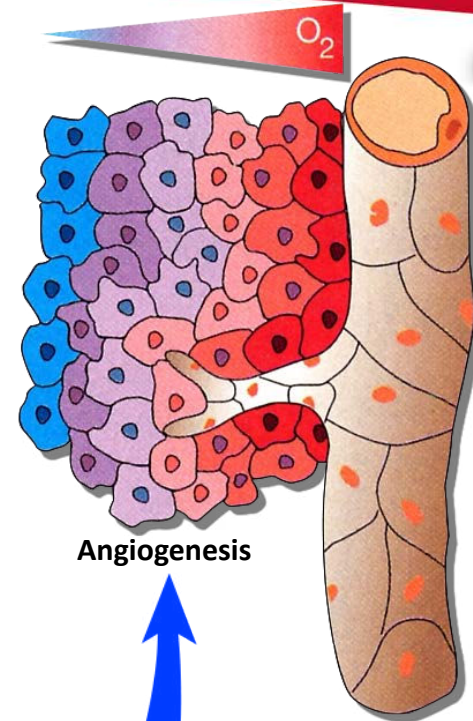
Stades où l'angiogénèse joue un rôle dans la croissance du cancer

10^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Mercredi 13 Avril 2016
à l'Institut des Maladies Génétiques
IMAGINE



> 100 μm



VHL

Hypoxia

HIF
Facteur de transcription
Hétérodimère

HIF-1α

HIF-1β

HRE

gene

Glycolysis

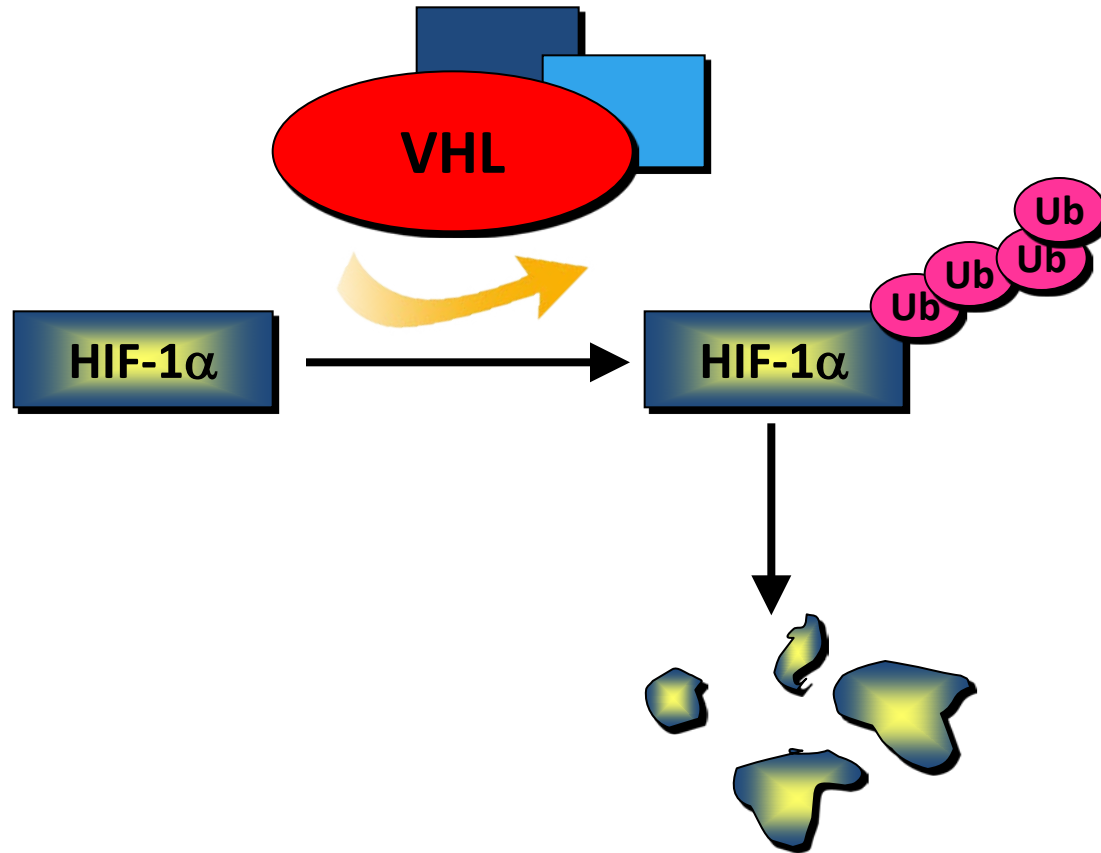
Survival/
apoptosis

VEGF
Ang2
NOS
PDGF-B





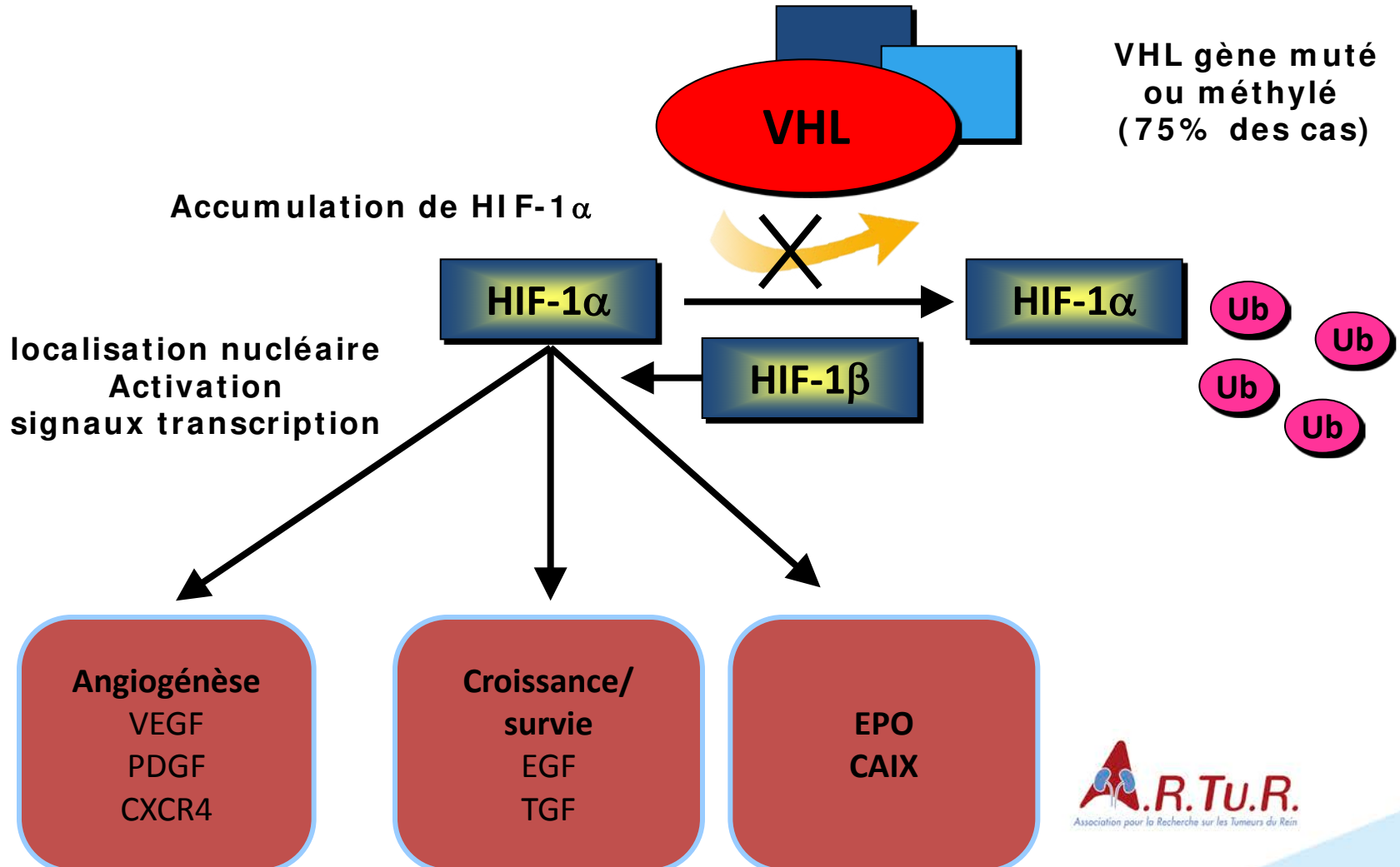
La situation normale

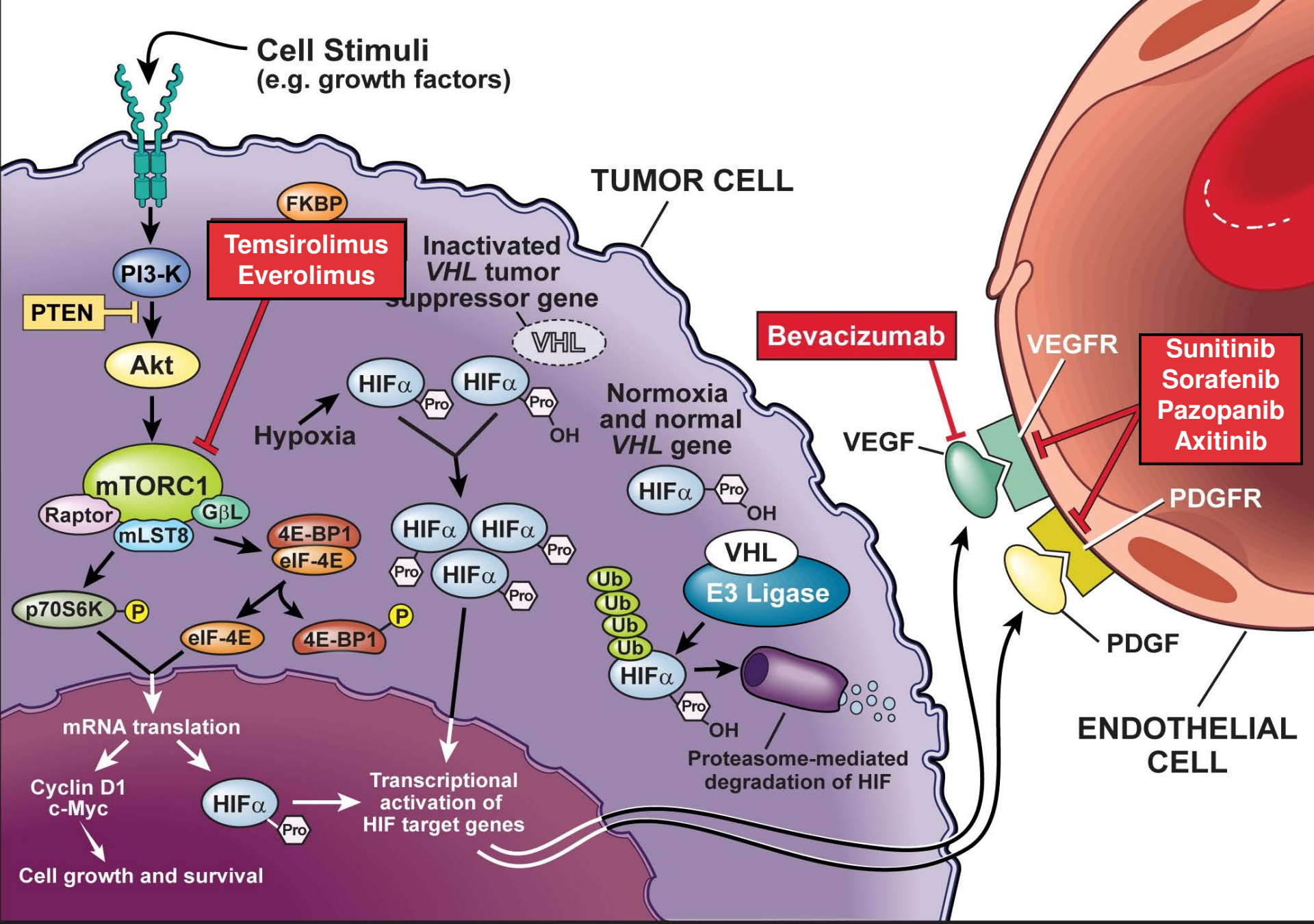


**Destruction
par le protéasome**



Le cancer du rein





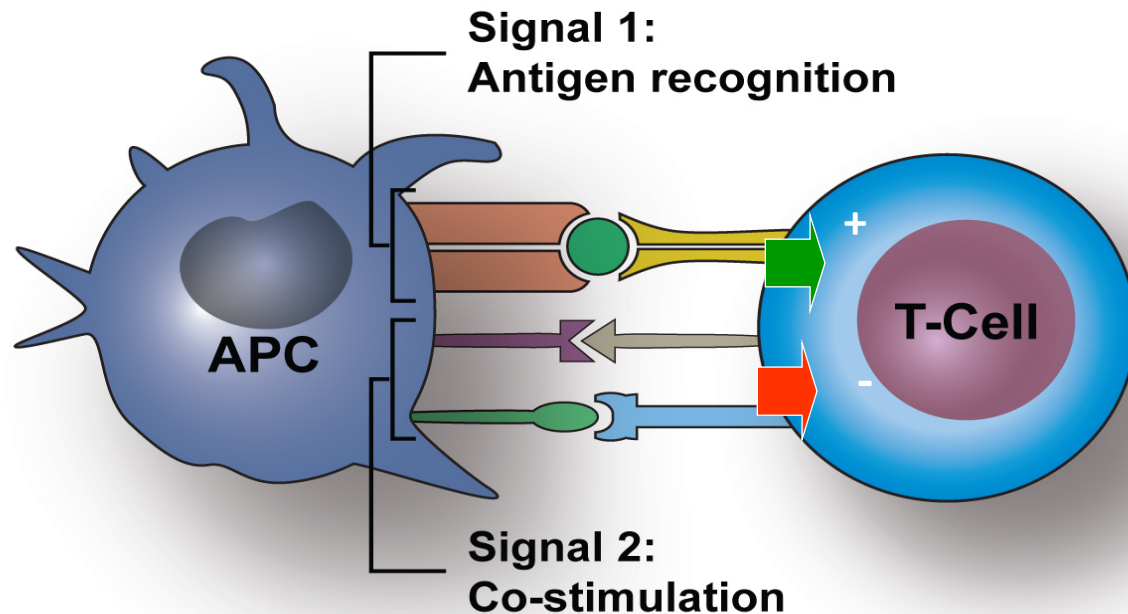


Les questions posées

- Effets secondaires parfois difficiles
- Caractère chronique du traitement
- Diminution de l'efficacité après une « certaine période »
- Absence de guérison



Pourquoi le système immunitaire ne fonctionne pas?



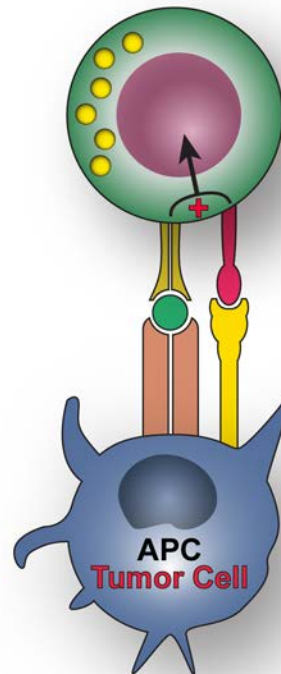
- Il y a des signaux positifs et négatifs
- Les signaux négatifs empêchent la destruction des cellules tumorales
- La co-stimulation régule les lymphocytes “actifs”

10^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

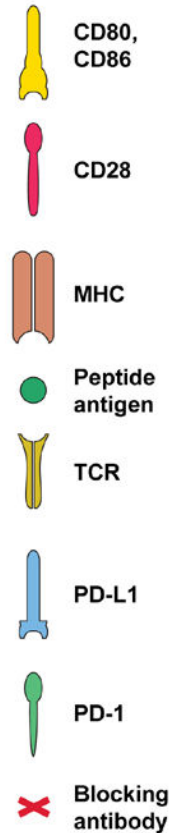
Mercredi 13 Avril 2016
à l'Institut des Maladies Génétiques
IMAGINE



Activated T cell
Immune Response



↑ Prolifération
↑ Cytokines (IFN- γ)
↑ Cytotoxicité

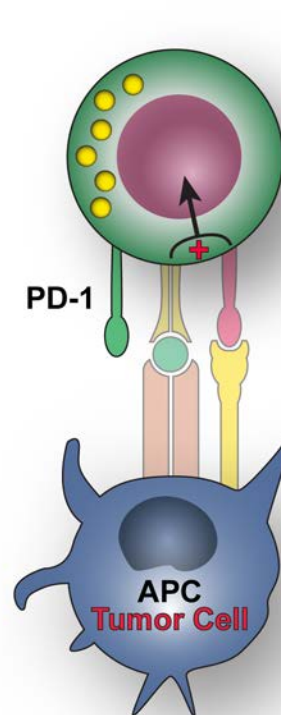


10^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

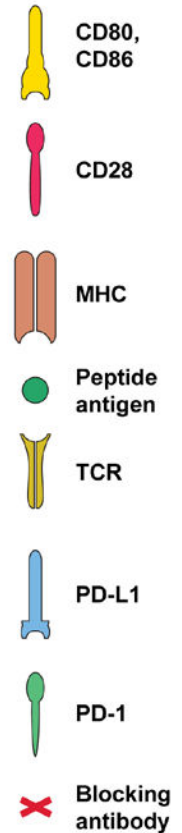
Mercredi 13 Avril 2016
à l'Institut des Maladies Génétiques
IMAGINE



**Activated T cell
Immune Response**



↑ Prolifération
↑ Cytokines (IFN- γ)
↑ Cytotoxicity

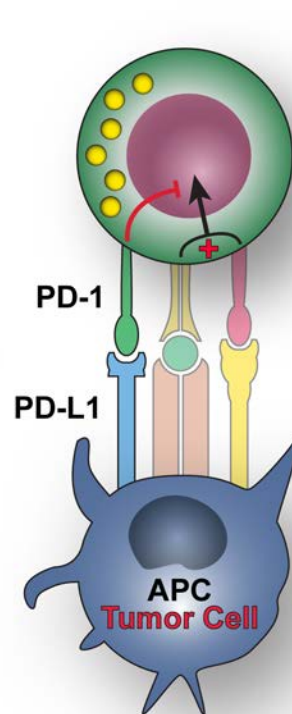


10^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Mercredi 13 Avril 2016
à l'Institut des Maladies Génétiques
IMAGINE



Activated T cell Immune Response



↑ Prolifération
↑ Cytokines (IFN- γ)
↑ Cytotoxicity

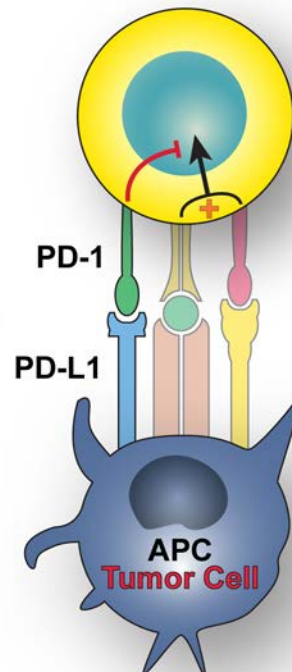
- CD80, CD86
- CD28
- MHC
- Peptide antigen
- TCR
- PD-L1
- PD-1
- Blocking antibody

10^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

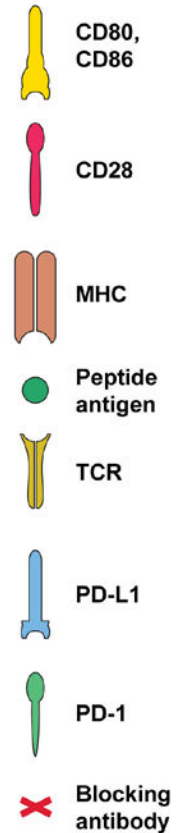
Mercredi 13 Avril 2016
à l'Institut des Maladies Génétiques
IMAGINE



Exhausted T cell Immune Response



↓ Prolifération
↓ Cytokines (IFN- γ)
↓ Cytotoxicité

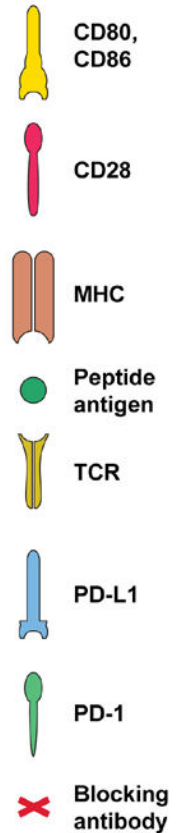
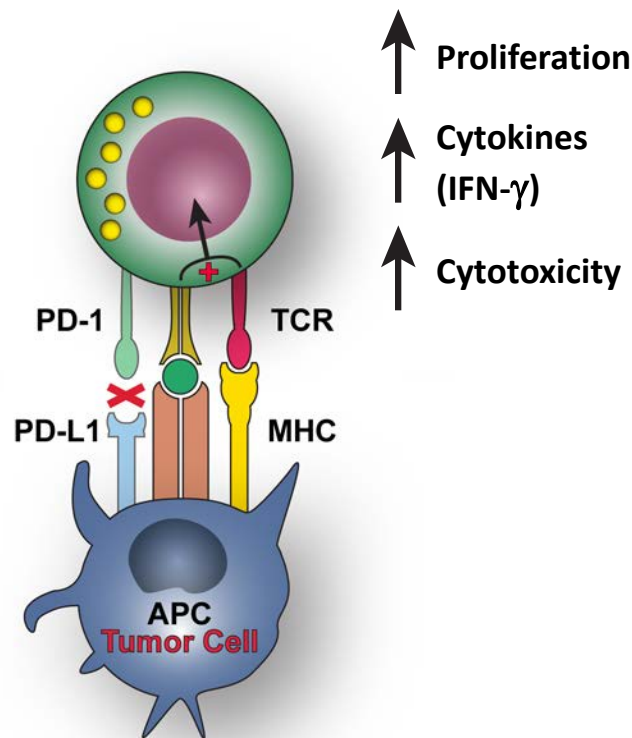


10^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Mercredi 13 Avril 2016
à l'Institut des Maladies Génétiques
IMAGINE

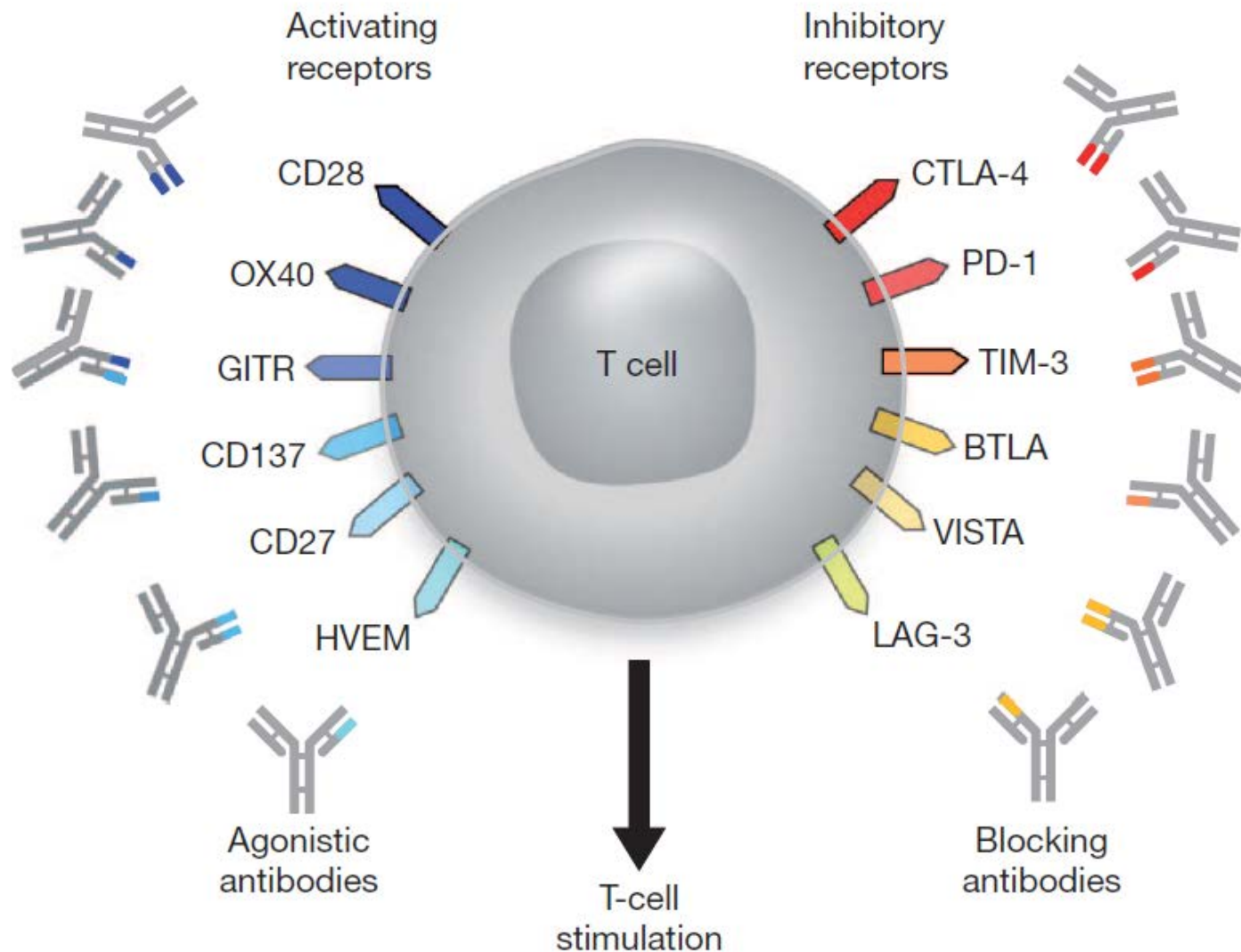


Reinvigorated T cell Immune Response



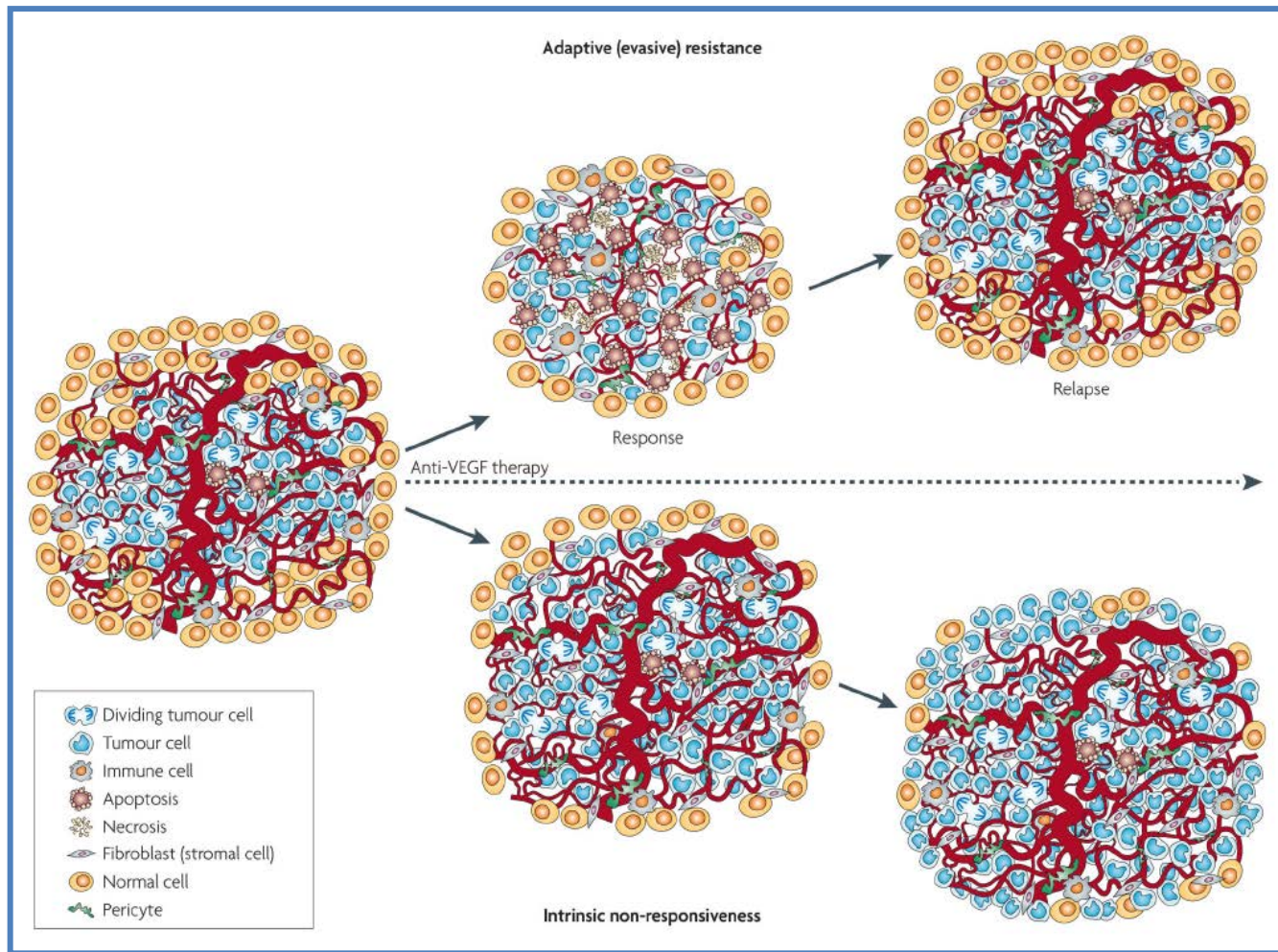
10^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R

Mercredi 13 Avril 2016
à l'Institut des Maladies Génétiques
IMAGINE





Comprendre la résistance...





Alors continuons ARTuR

- Pour communiquer
- Pour partager
- Pour aider
- Avec un seul objectif: guérir toujours plus de patients atteints de tumeur du rein