

L'incertitude, entre démarche palliative et allongement des parcours de soins en cancérologie pédiatrique

Soins palliatifs pédiatriques et incertitudes

15^{ème} journée PALIPED - Mardi 23 Mars 2021

Benoît Brethon, pédiatre, PH

Service d'Hématologie & Immunologie Pédiatrique

Hôpital Robert Debré, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris



Conflits d'intérêt

Honoraria (Consulting, Advisory role)	Amgen Astra Zeneca MSD	
--	---------------------------------------	--

Limites en onco-hématologie pédiatrique

- De la médecine, malgré des progrès considérables (85% de guérison)
- Balance bénéfiques / risques : jusqu'où aller ?
- Pour qui et pour quoi ? Comment intégrer les souhaits de l'enfant, de la famille et des équipes ?
- Repoussées en pédiatrie (mort de l'enfant vécue comme contre-nature), parfois très loin... trop loin ?

S. Lohezic, 10^{ème} congrès national des réseaux de cancérologie, 2019

Cas clinique : fille nourrisson de 4 mois

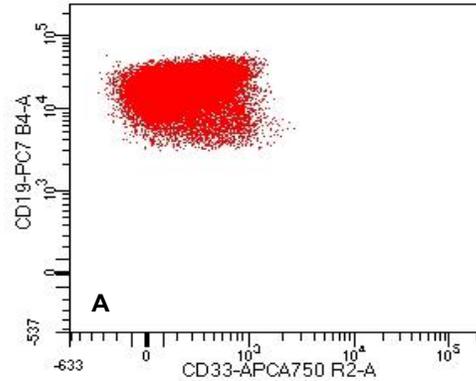
Leucémie aiguë de phénotype mixte, myéloïde et lymphoïde B (MPAL)

- 3 facteurs de haut risque initiaux:
 - leucocytes > **300 G/L**
 - âge < **6 mois**
 - **corticorésistance** au 8^{ème} jour de la préphase
- 2 facteurs de haut risque en biologie moléculaire :
 - transcrit ***KMT2A/AFF1***
 - **mutation activatrice de FLT3**

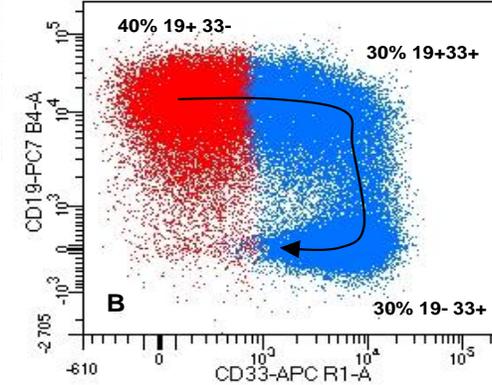
Survie dans les leucémies aiguës de l'enfant

Des survies très différentes selon l'âge de l'enfant et le type de leucémie aiguë

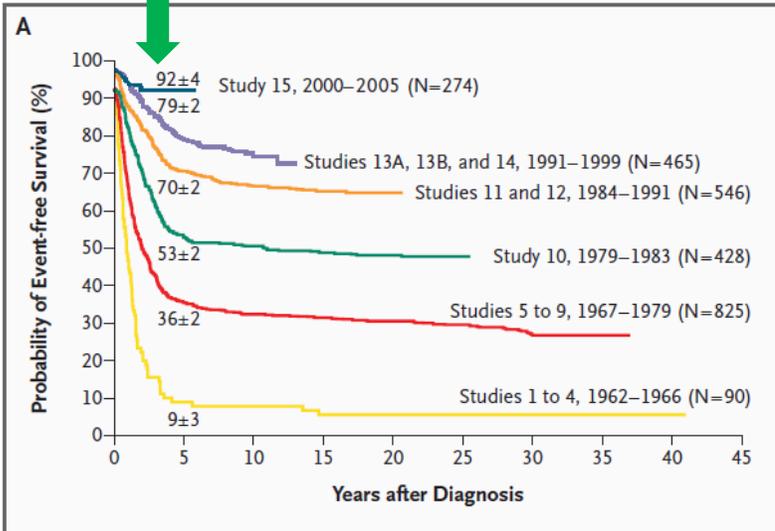
CD34+ Gated
KMT2a-AF4 Infant pro-B ALL



CD34+ Gated
Patient's blasts DIAG

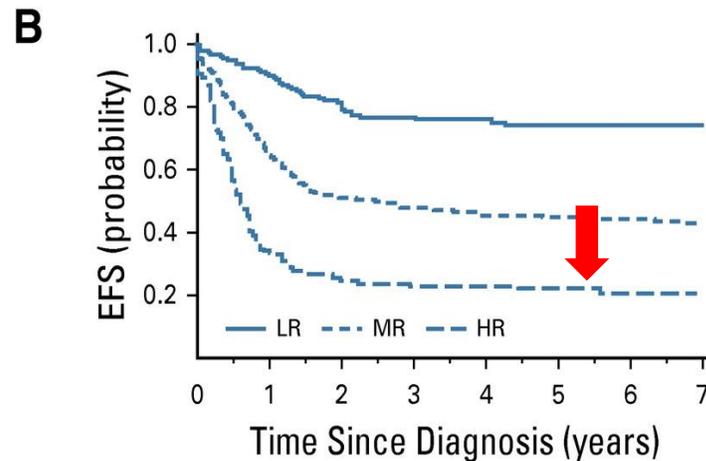


LAL-B de l'enfant > 1 an



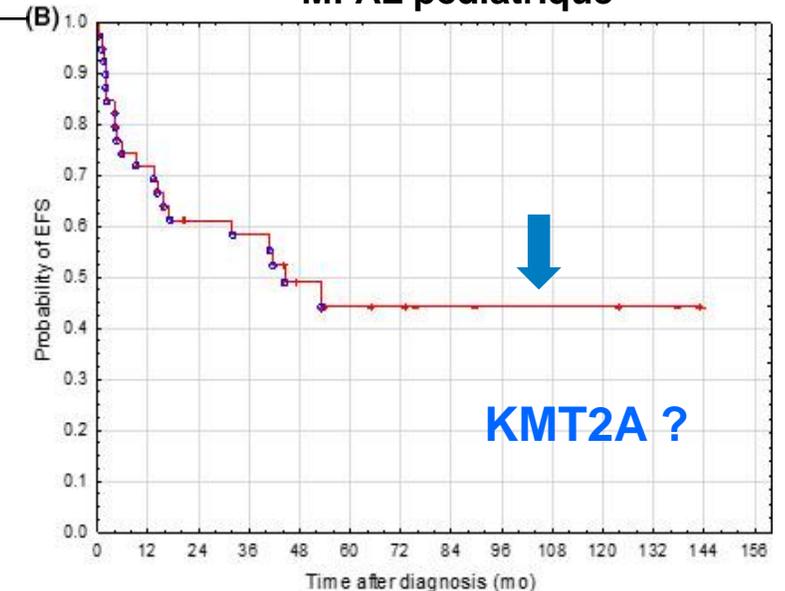
Pui and Evans, NEJM 2006

LAL-B de l'enfant < 1 an



Peters et al, JCO 2019

MPAL pédiatrique



KMT2A ?

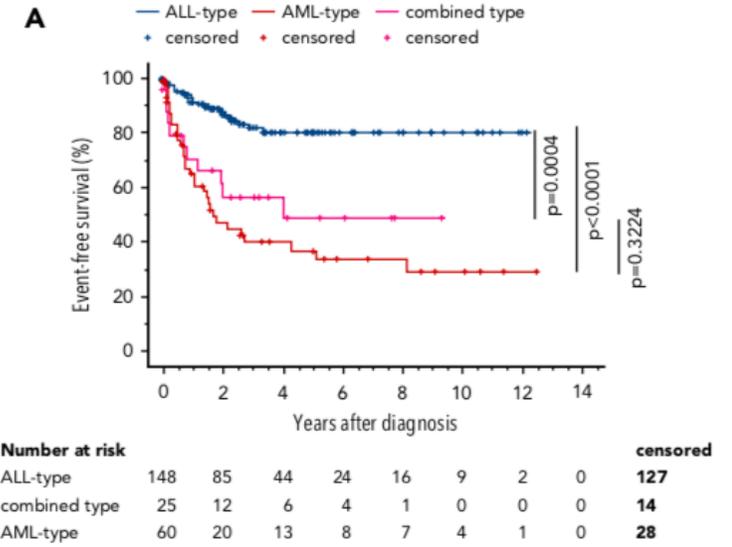
Zajac-Spychała et al, Eur J Haematol 2020

Cas clinique : fille nourrisson de 4 mois

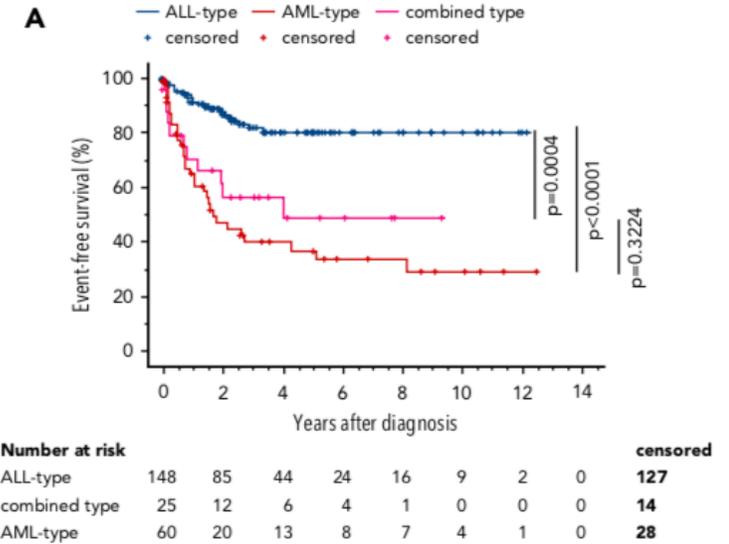
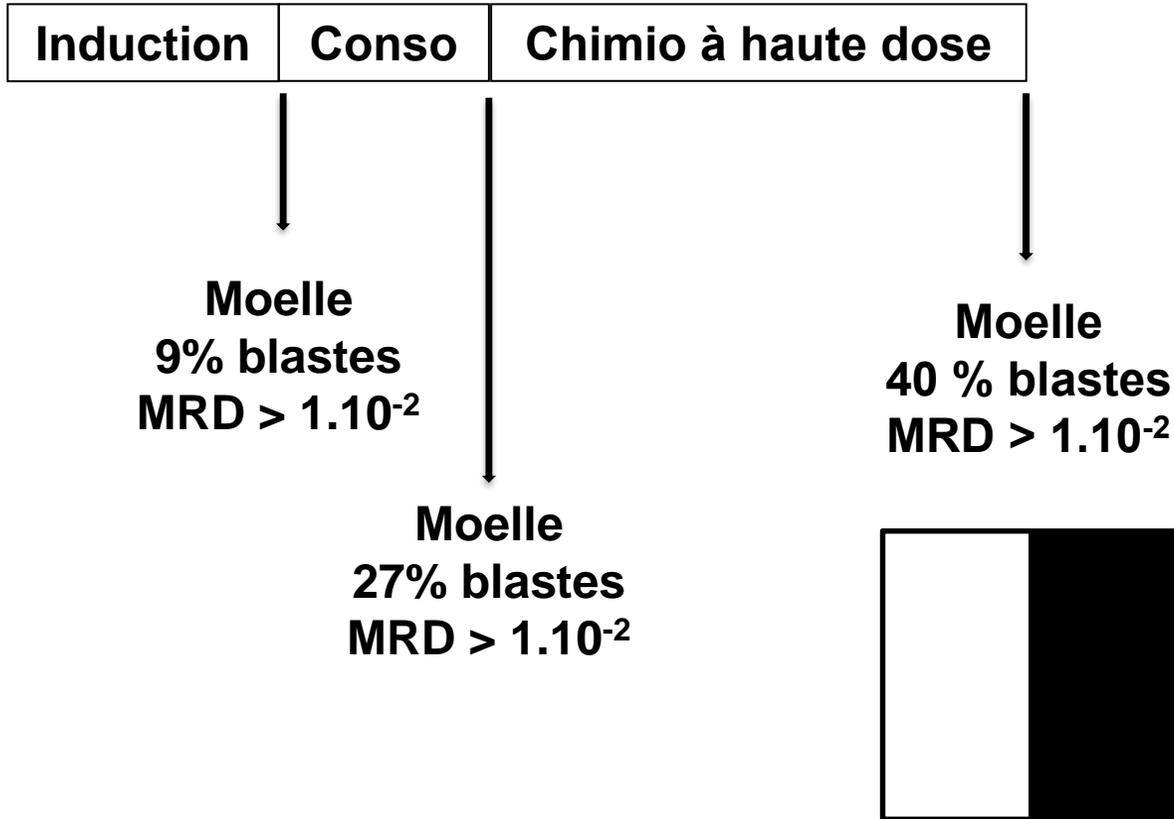
Induction



INTERFANT 06 (schéma séquentiel)



Cas clinique : fille nourrisson de 7 mois



Échec de l'approche conventionnelle au bout de 3 mois :

- **Soins palliatifs** ? Oui, il y a 10 ans sûrement. Et même maintenant ?
- Thérapie ciblée ? Oui, pourquoi pas de l'**immunothérapie**.

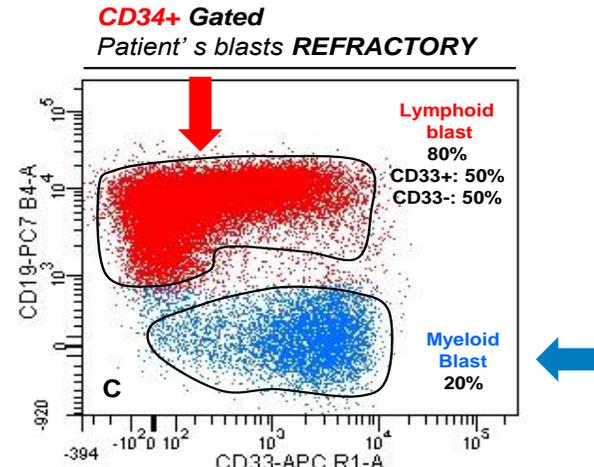
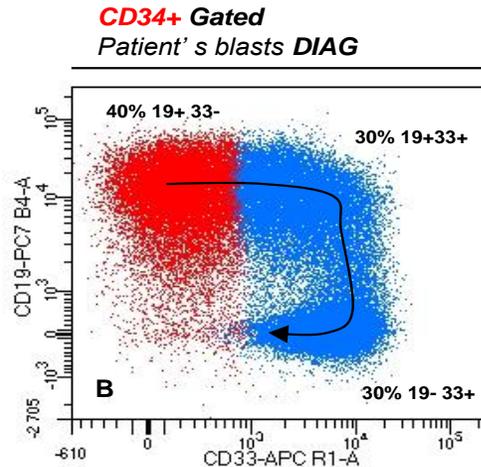
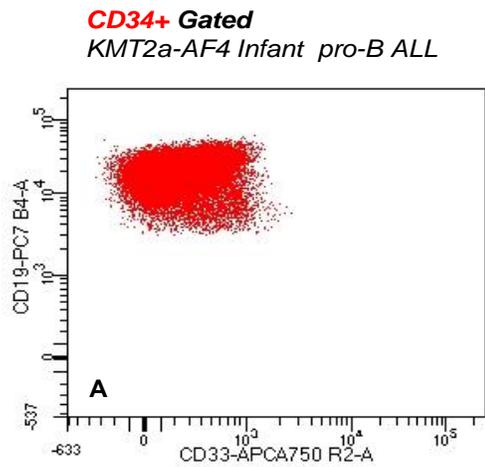
Cas clinique : fille nourrisson de 7 mois

Échec de l'approche conventionnelle au bout de 3 mois :

- Soins palliatifs ? Oui, il y a 10 ans sûrement. Et même maintenant ?
- Thérapie ciblée ? Oui, pourquoi pas de l'immunothérapie. **Mais 2 clones !**

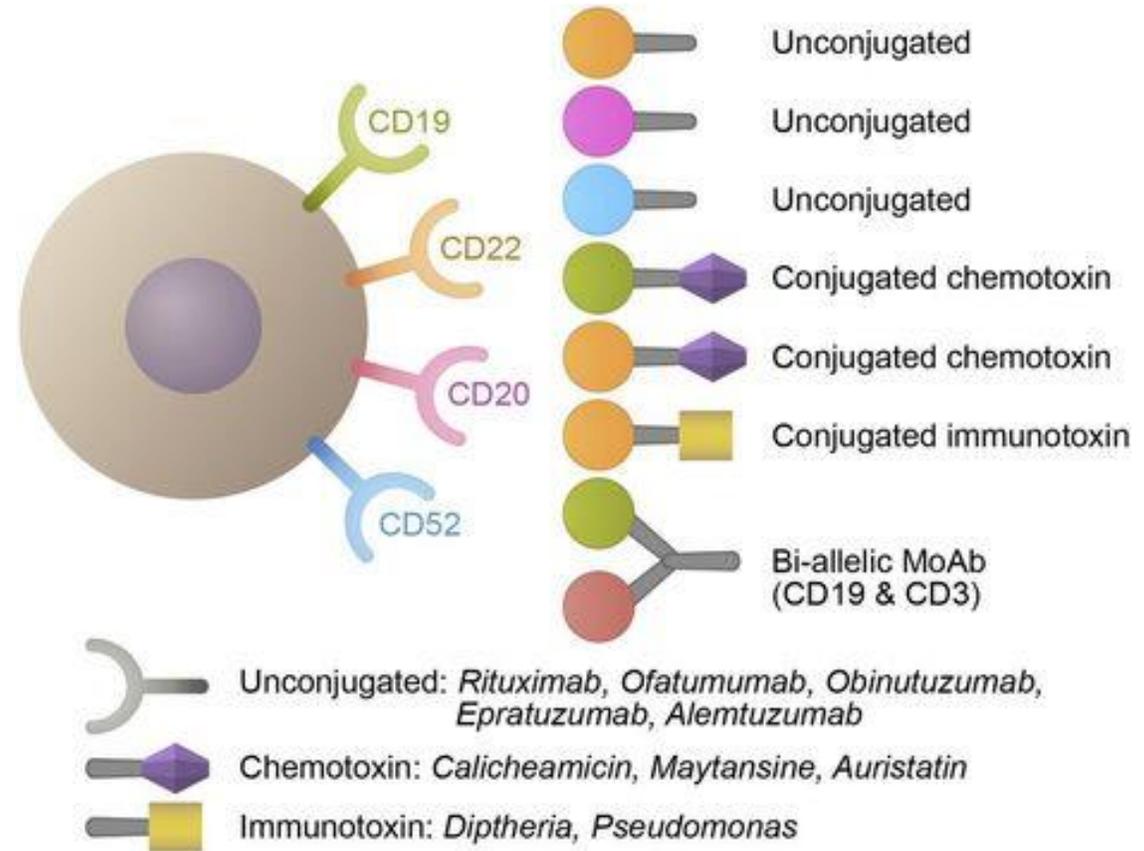
Alors, quelle immunothérapie ?

- **Allogreffe de CSH ? NON**, car nécessite d'être en situation de maladie contrôlée à un bon niveau
- **Immunothérapie avec des CAR T cells ? NON**, pas de CAR T cells encore disponibles contre 2 cibles différentes
- **Anticorps monoclonaux ? OUI ou NON ?** Il y a 2 populations à cibler. **Une association d'immunothérapie ?**



Immunothérapie « humorale »

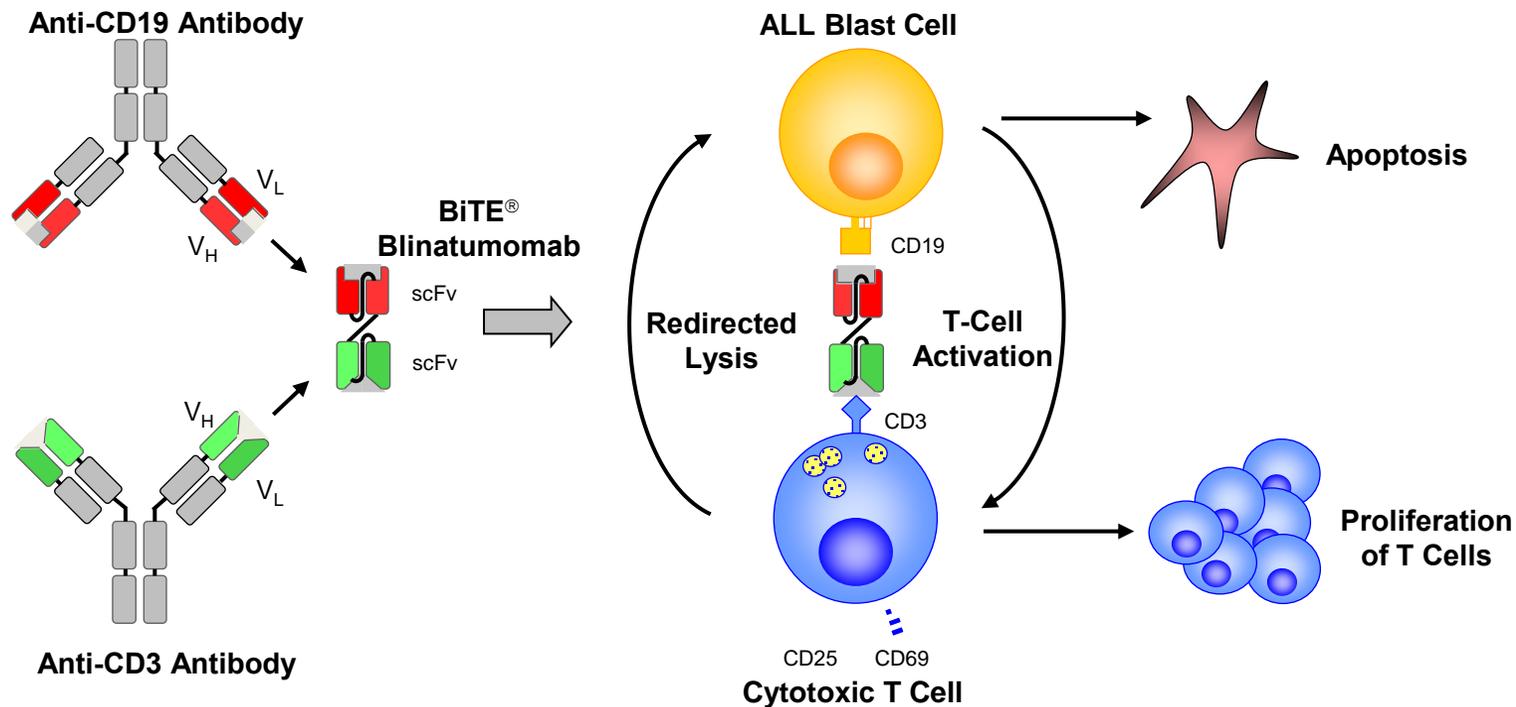
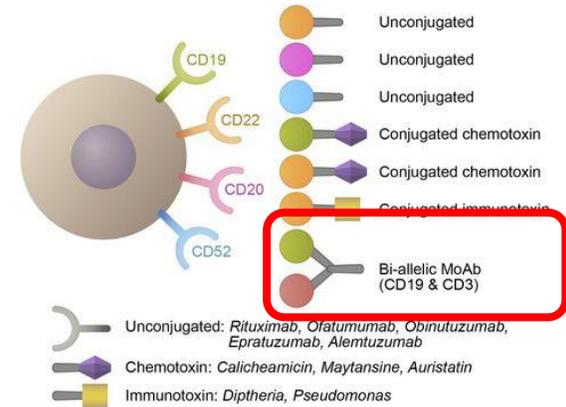
**Différents anticorps
monoclonaux
« nus » ou couplés**



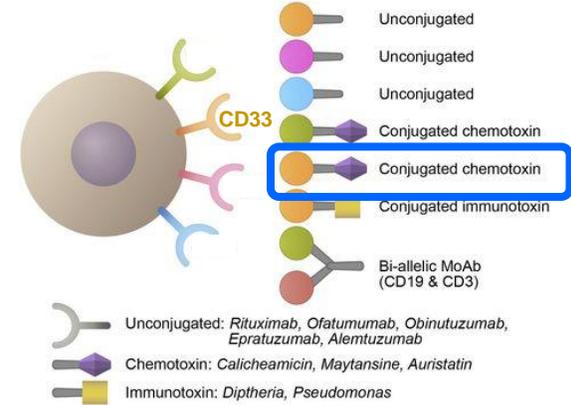
Immunothérapie « humorale »

Blinatumomab (anti-CD19 / antiCD3)

- Anticorps monoclonal bispécifique d'origine murine humanisé

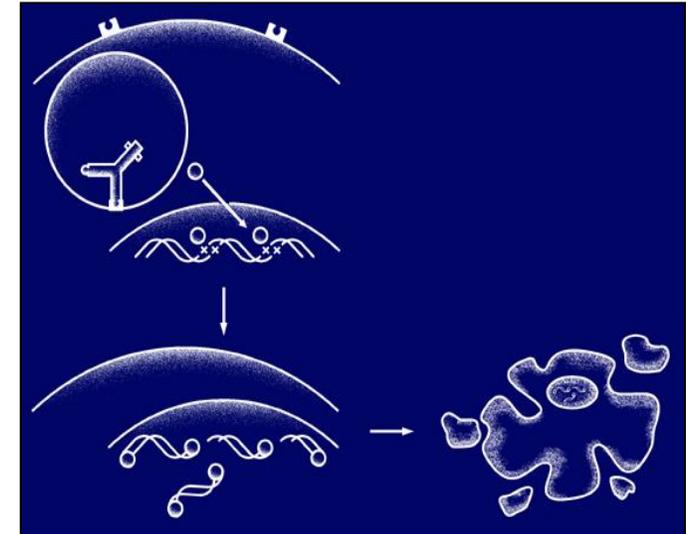
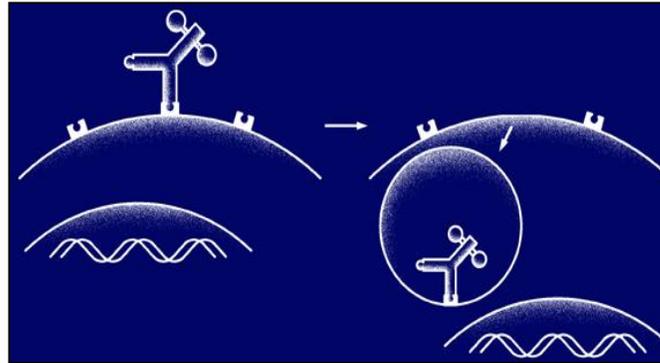
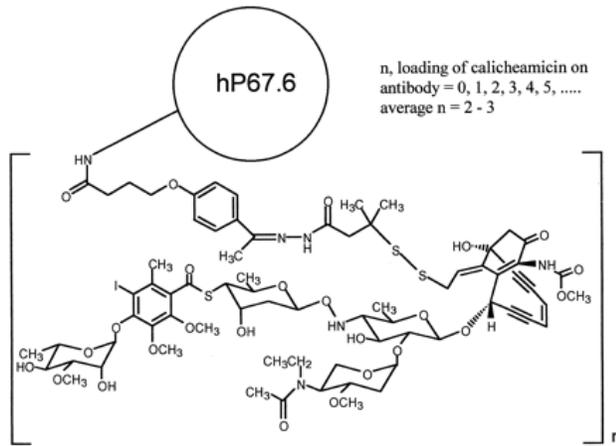


Immunothérapie « humorale »

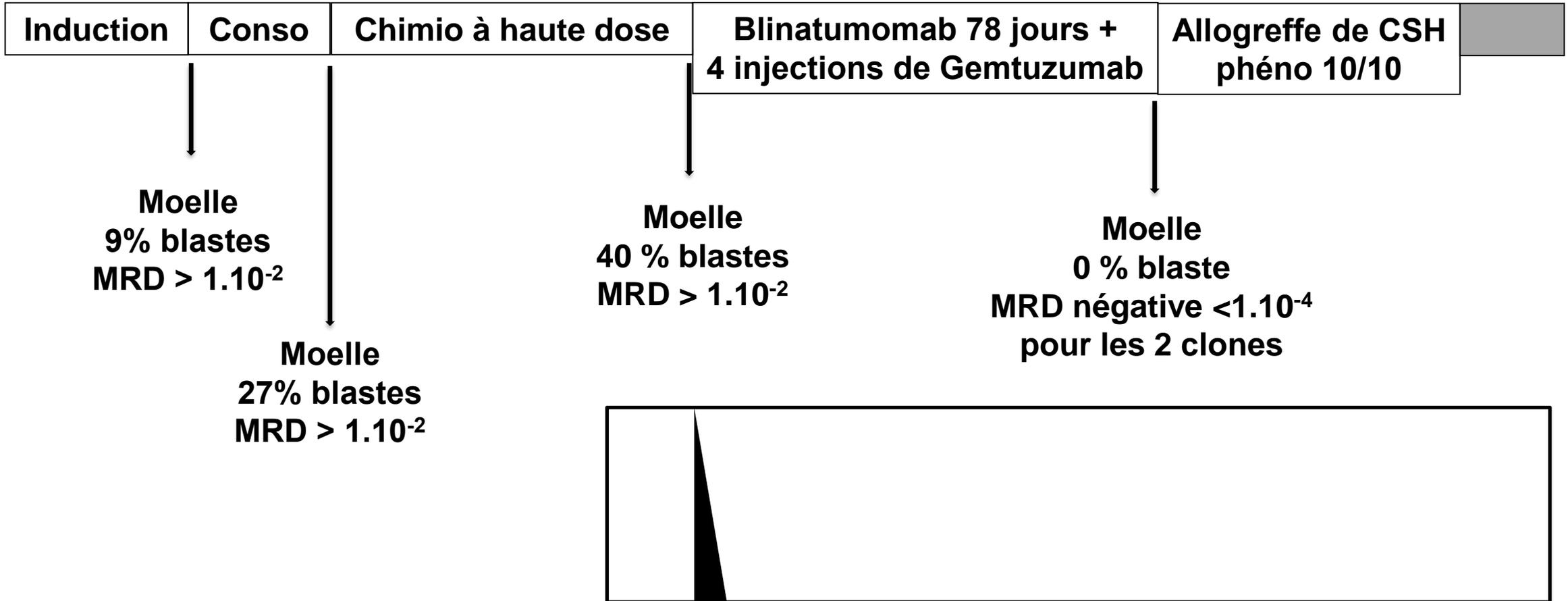


Gemtuzumab Ozogamicin (anti-CD33)

- But : profiter de l'internalisation pour apporter un antibiotique toxique pour l'ADN : **calicheamicine**



Cas clinique : fille nourrisson de 7 - 10 mois



Cas clinique : fille de 21 mois

Rechute à 11 mois post-allogreffe

- **combinée, médullaire + chloromes** cavités massif facial droit surtout découverte dans un contexte d'exophtalmie droite avec thrombopénie.
- Myélogramme : **54% de blastes de morphologie différente** des clones initiaux, cellule de grande taille, cytoplasme multivacuolé
 - Phénotype : **une seule population lymphoïde B CD19+ (expression à 92%)**
 - Biologie moléculaire : identique (*KMT2A*, *FLT3*)

Cas clinique : fille de 21 mois

Rechute à 11 mois post-allogreffe

- Pronostic catastrophique; survie < 10%
 - **Soins palliatifs plus que d'actualité !**
- Mais aussi place des **essais de phase I/II** car LAL-B en R/R (2^{ème} rechute ou plus, rechute post-allogreffe ou rechute réfractaire)
 - Problématique toujours débattue de **l'approche palliative dans le même temps**



Cas clinique : fille de 21 mois

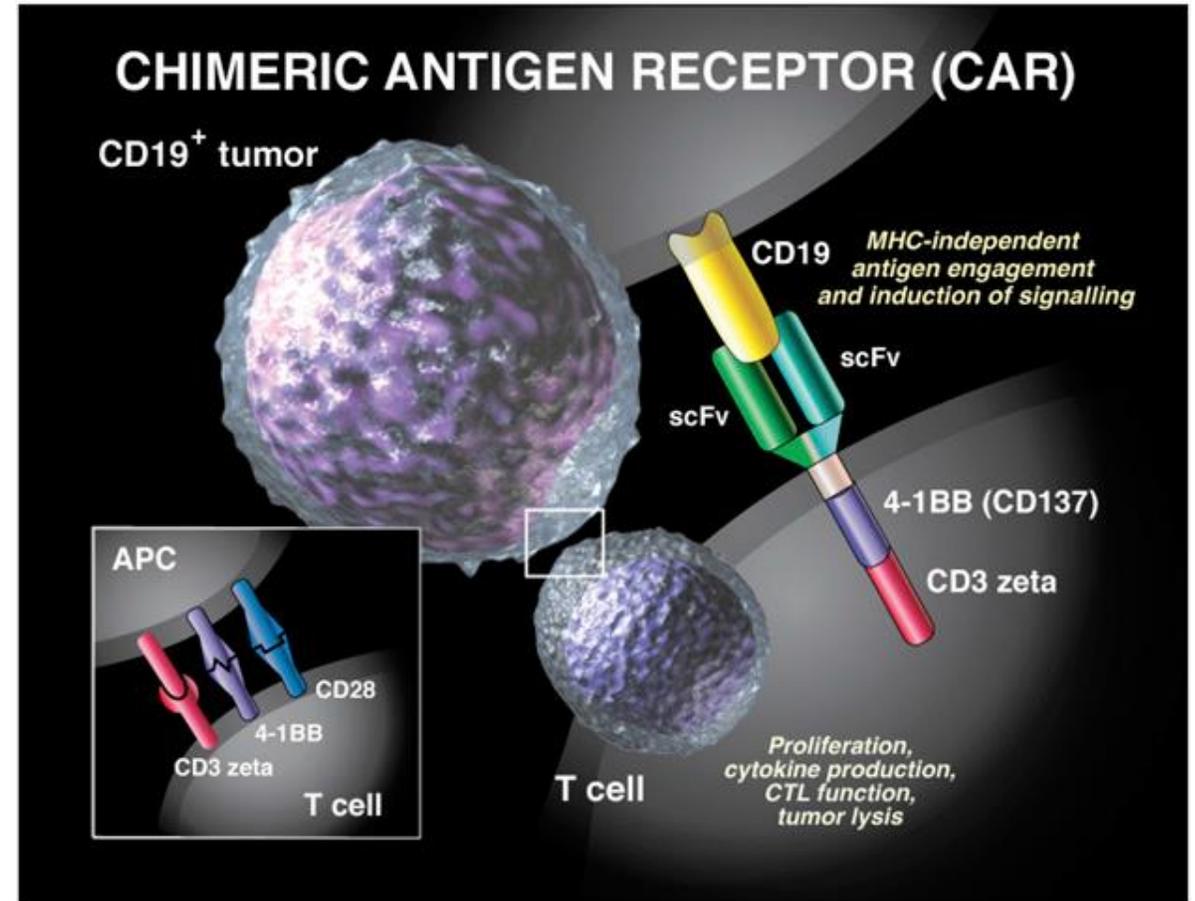
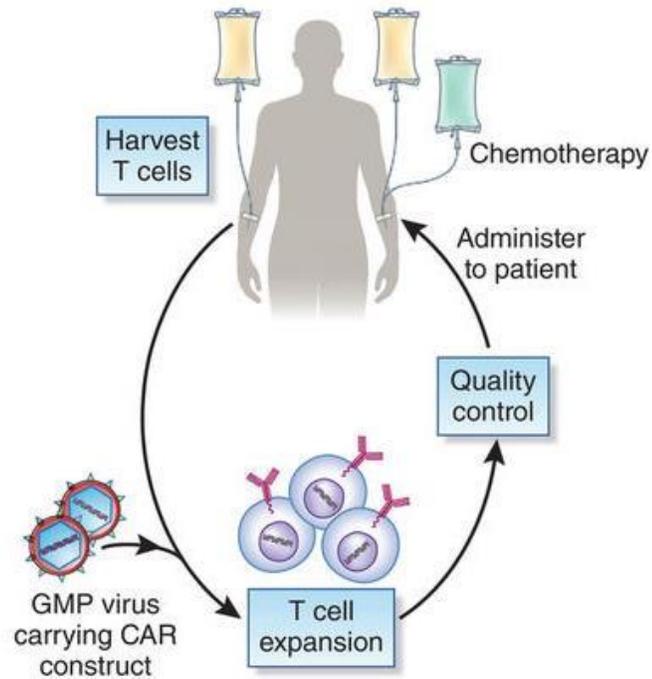
Rechute à 11 mois post-allogreffe

- Pronostic catastrophique; survie < 10%
- Soins palliatifs
- Inclusion dans un essais de phase I/II
- Mais un seul clone rechute : lymphoïde B CD19+. **Alors encore une immunothérapie ?**



Immunothérapie « cellulaire »

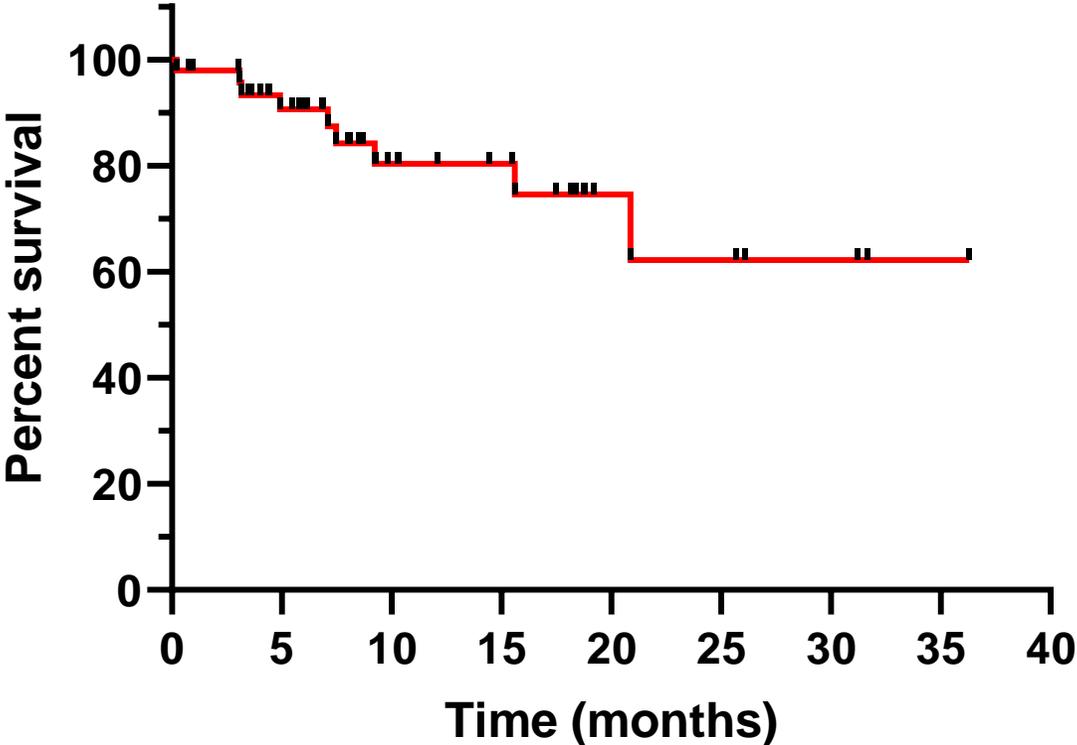
CAR T cells autologues (anti-CD19)



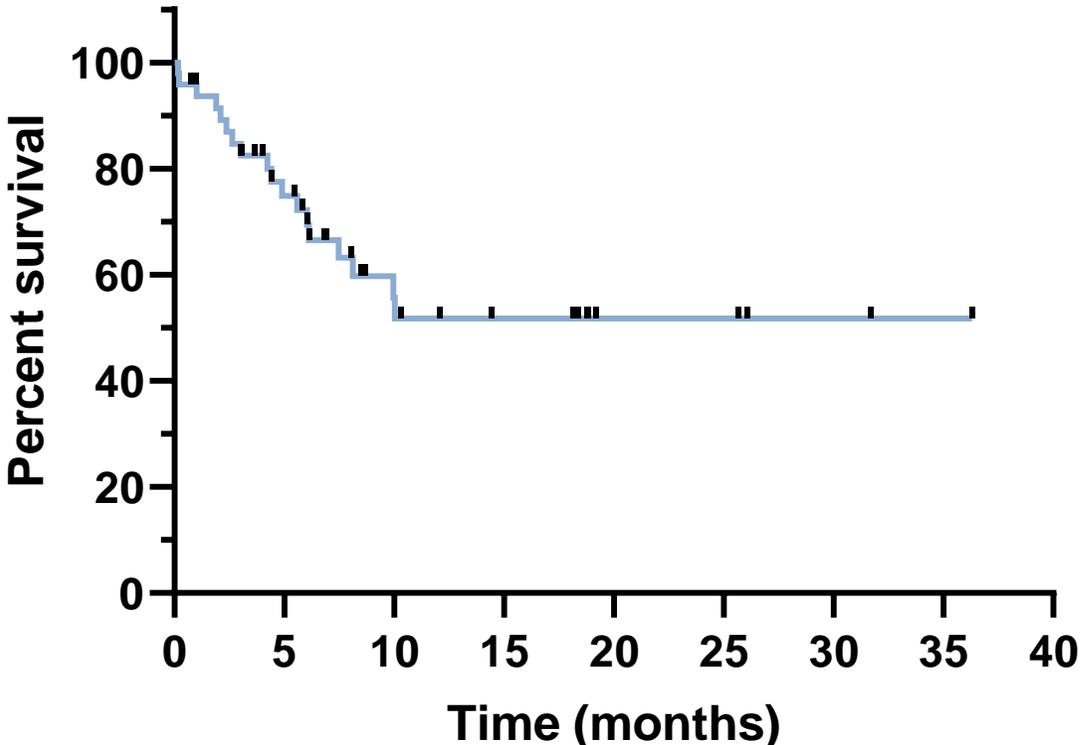
Adapted from Olweus J, Nat Biotechnol. 2017

Immunothérapie « cellulaire »

OS



EFS



Dourthe ME et al, ASH 2019

Cas clinique : fille de 2 ans

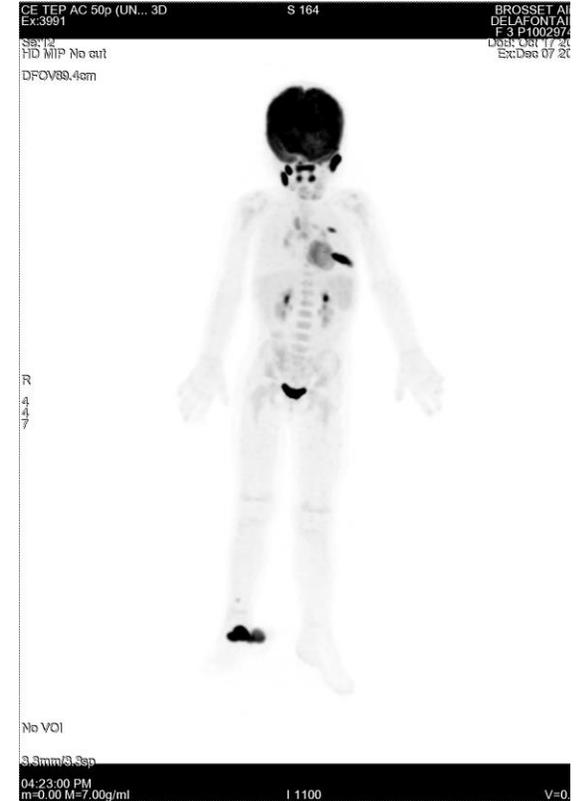
- Aphérèse « historique » puis chimiothérapie d'attente avec un **inhibiteur de FLT3 midostaurin** (*ATU nominative*) jusqu'au retour des CAR T cells au bout de 2 mois
- **Réinjection des CAR T cells** (*ATU nominative*) après une chimiothérapie de lymphodéplétion
- Effets secondaires de grade 2, expansion des CAR T cells
- Mais **perte de ces derniers 5 mois après**
- Surveillance clinique, biologique et radiologique armée



Cas clinique : fille de 3 ans et 2 mois

2^{ème} rechute à 13 mois de la ré-injection des CAR T cells

- **Extra-médullaire isolée : chloromes** de l'extrémité céphalique et d'autres os
- Myélogramme : **MRD + $<1.10^{-4}$**
- **Biologie de la tumeur :**
 - Phénotype : **une seule population lymphoïde B CD19+**
 - Biologie moléculaire : identique (***KMT2A*, *FLT3***)



Cas clinique : fille de 3 ans et 2 mois

2^{ème} rechute à 13 mois de la ré-injection des CAR T cells

- Pose d'un Port-A-Cath
- Traitement « peu agressif » : corticothérapie 5 semaines + 4 vincristines hebdomadaires + 2 injections intrathécales triples
 - **Réponse complète, clinique, biologique et radiologique**



Cas clinique : fille de 3 ans et 2 mois

2^{ème} Rechute à 13 mois de la ré-injection des CAR T cells

- Traitement « peu agressif » :
 - Réponse complète biologique et radiologique
 - Excellent état général, pas de séquelle connue à ce stade
 - Parents en demande de soins actifs
- Décision pluri-professionnelle : traitement complet (2 ans) d'une LAL-B avec l'**inhibiteur de FLT3 midostaurin** ; dernière tentative de traitement à visée curatif ; **soins palliatifs écartés bien que nommés à 3 reprises**



L'incertitude, entre démarche palliative et allongement des parcours de soins en cancérologie pédiatrique

Verbatim des parents

« Vous nous aviez annoncé les soins palliatifs à l'âge de 7 mois, elle est toujours là, vous nous avez donné tout ce temps en plus. Merci ! »

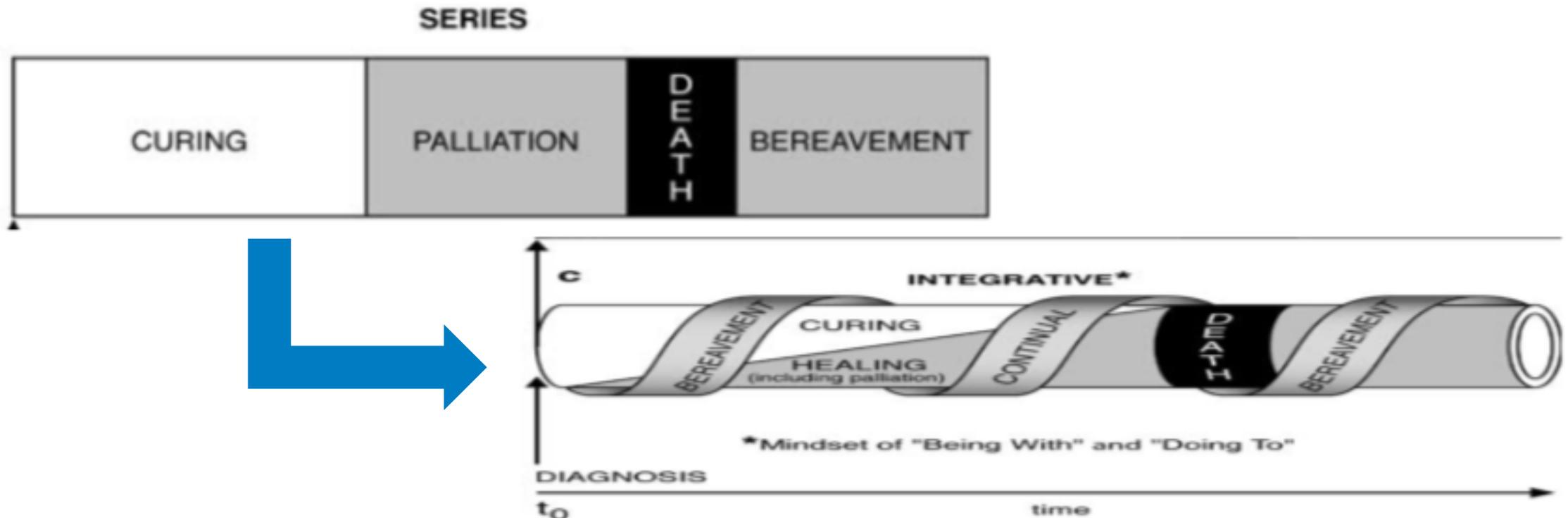
« Vous avez toujours trouvé des solutions et elle est en pleine forme, vous allez bien en trouver d'autres. »

« Cela m'est insupportable d'entendre qu'elle passerait ... vous savez ... en soins palliatifs quoi, alors qu'elle a toujours traversé toutes ces épreuves avec succès. »

« En fait cette cochonnerie, cette maladie, la leucémie de notre fille, c'est comme un maladie chronique ! Elle revient à chaque fois que l'on ne la traite plus. Et elle répond à nouveau dès que l'on reprend, même avec peu de médicaments. »

L'incertitude, entre démarche palliative et allongement des parcours de soins en oncologie pédiatrique

- « **Place de l'incertitude en soins palliatifs pédiatriques** », 2017
 - Sabrina Lohezic, mémoire de master éthique, science, santé & société
- « La connaissance est une navigation dans un océan d'incertitudes à travers des archipels de certitudes. » E. Morin





**Merci pour votre attention !
Et merci pour eux !**

Des commentaires et questions ?

