



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

**Soins palliatifs pédiatriques et incertitudes**

**15<sup>ème</sup> 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

---

<b>Honoraria</b> <b>(Consulting, Advisory role)</b>	<b>Amgen</b> <b>Astra Zeneca</b> <b>MSD</b>	
--	---	--

# Limites en onco-hématologie pédiatrique

---

- De la médecine, malgré des progrès considérables (85% de guérison)
- Balance bénéfices / 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<sup>ème</sup> congrès national des réseaux de cancérologie, 2019***

# Cas clinique : fille nourrisson de 4 mois

---

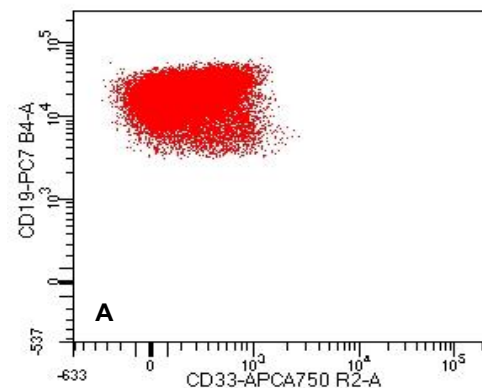
## Leucémie aiguë de phénotype mixte, myéloïde et lymphoïde B (MPAL)

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

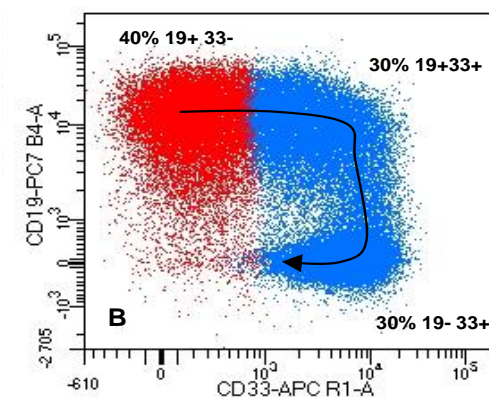
# Survie dans les leucémies aiguës de l'enfant

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

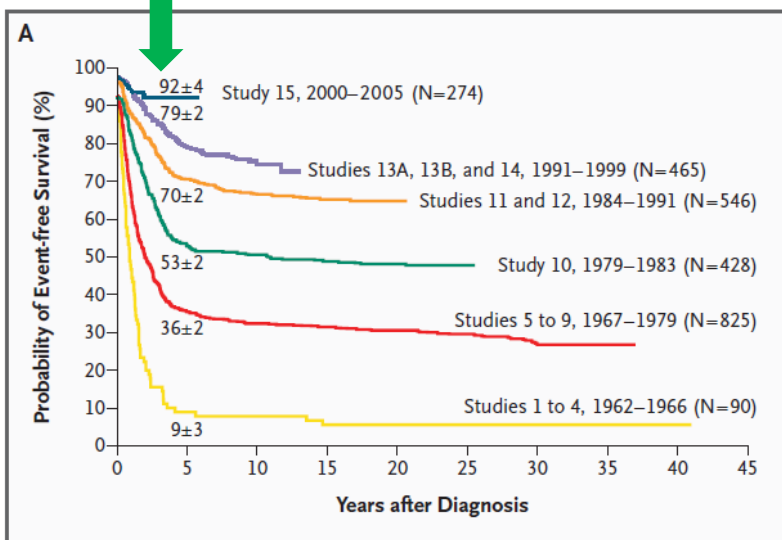
CD34+ Gated  
KMT2a-AF4 Infant pro-B ALL



CD34+ Gated  
Patient's blasts DIAG

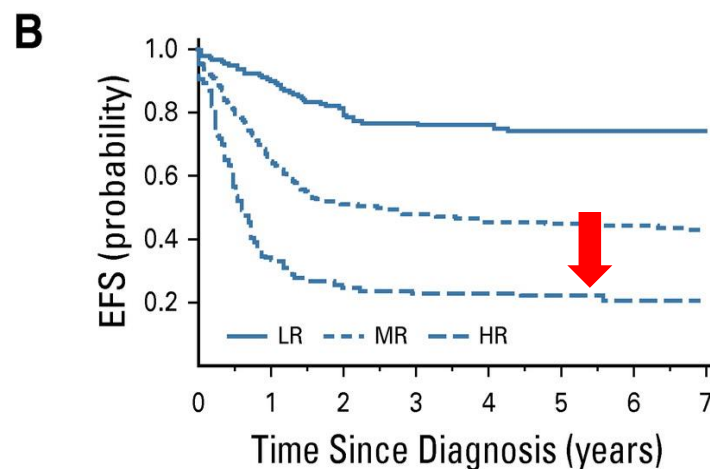


LAL-B de l'enfant > 1 an



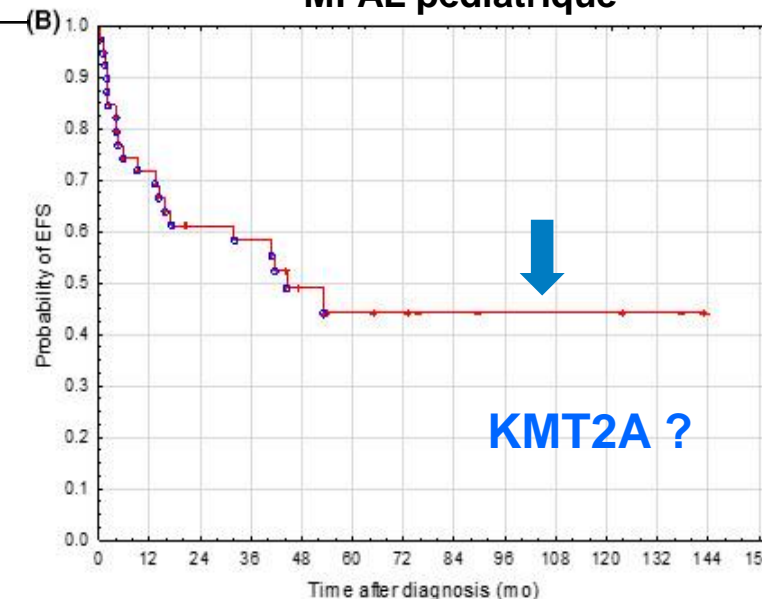
Pui and Evans, NEJM 2006

LAL-B de l'enfant < 1 an



Peters et al, JCO 2019

MPAL pédiatrique



KMT2A ?

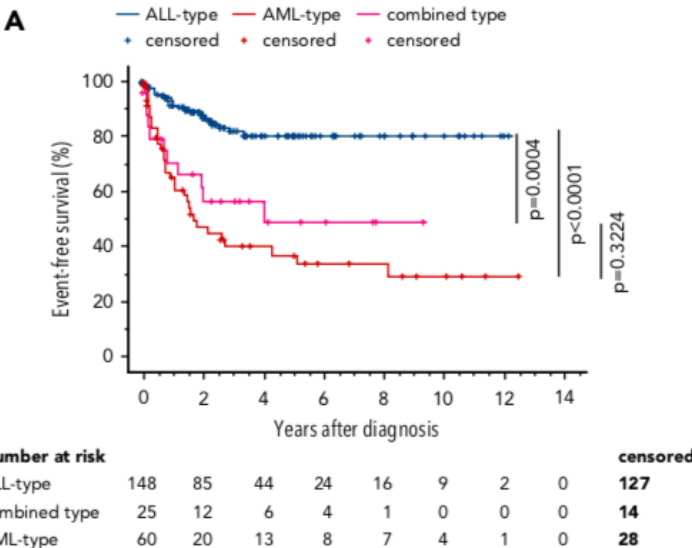
Zajac-Spychała et al, Eur J Haematol 2020

# Cas clinique : fille nourrisson de 4 mois

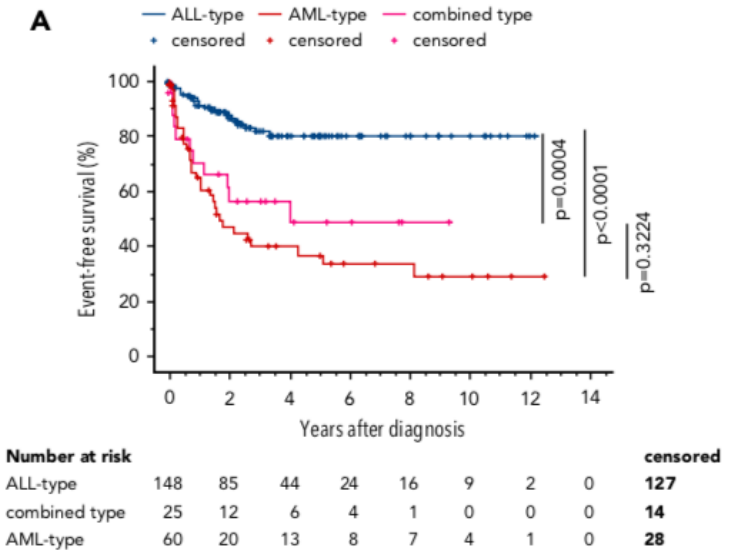
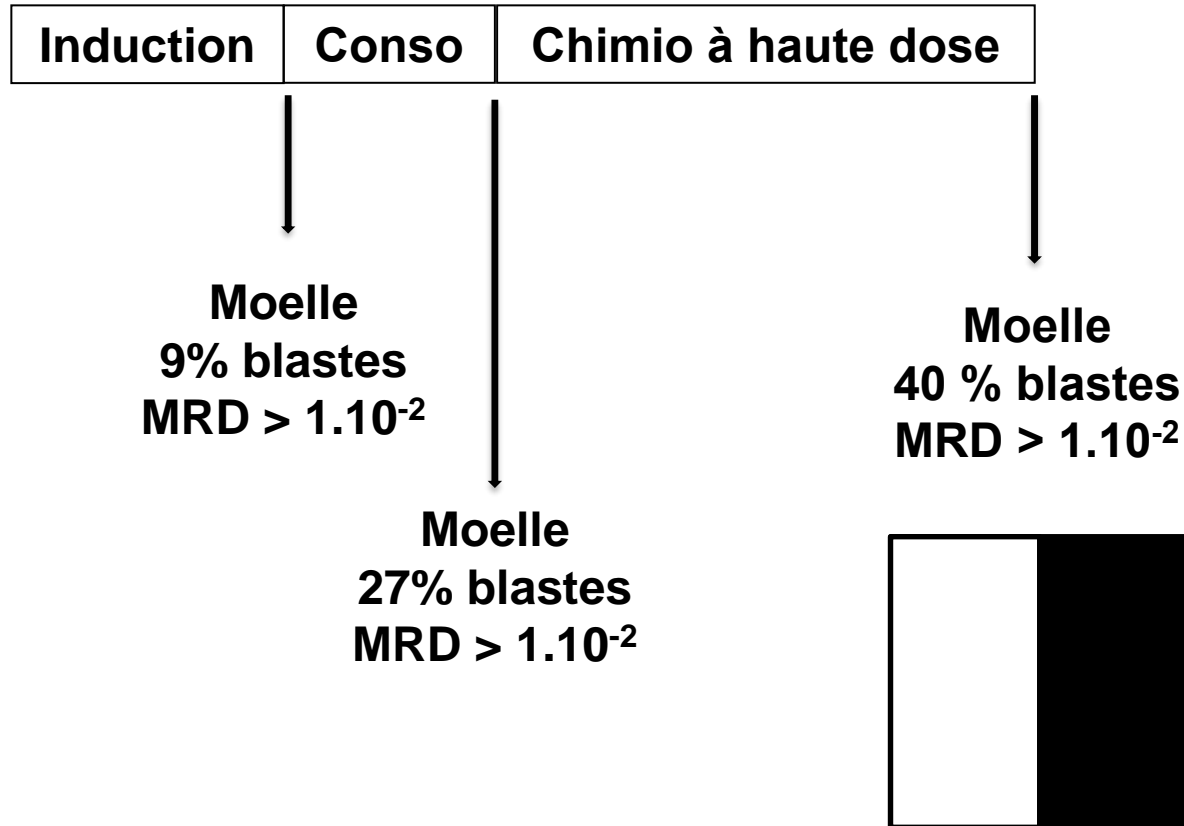
Induction



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 surement. Et même maintenant ?
- Thérapie ciblée ? Oui, pourquoi pas de l'**immunothérapie**.

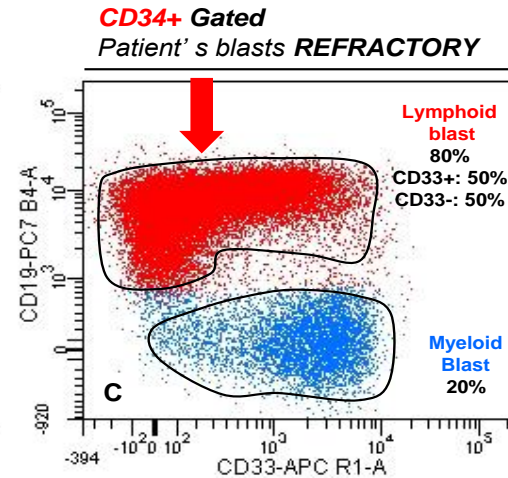
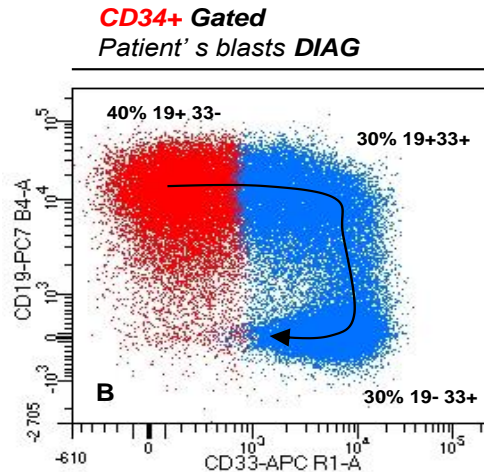
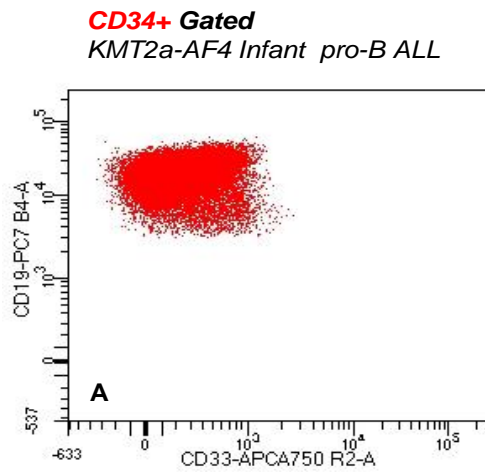
# Cas clinique : fille nourrisson de 7 mois

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 ?

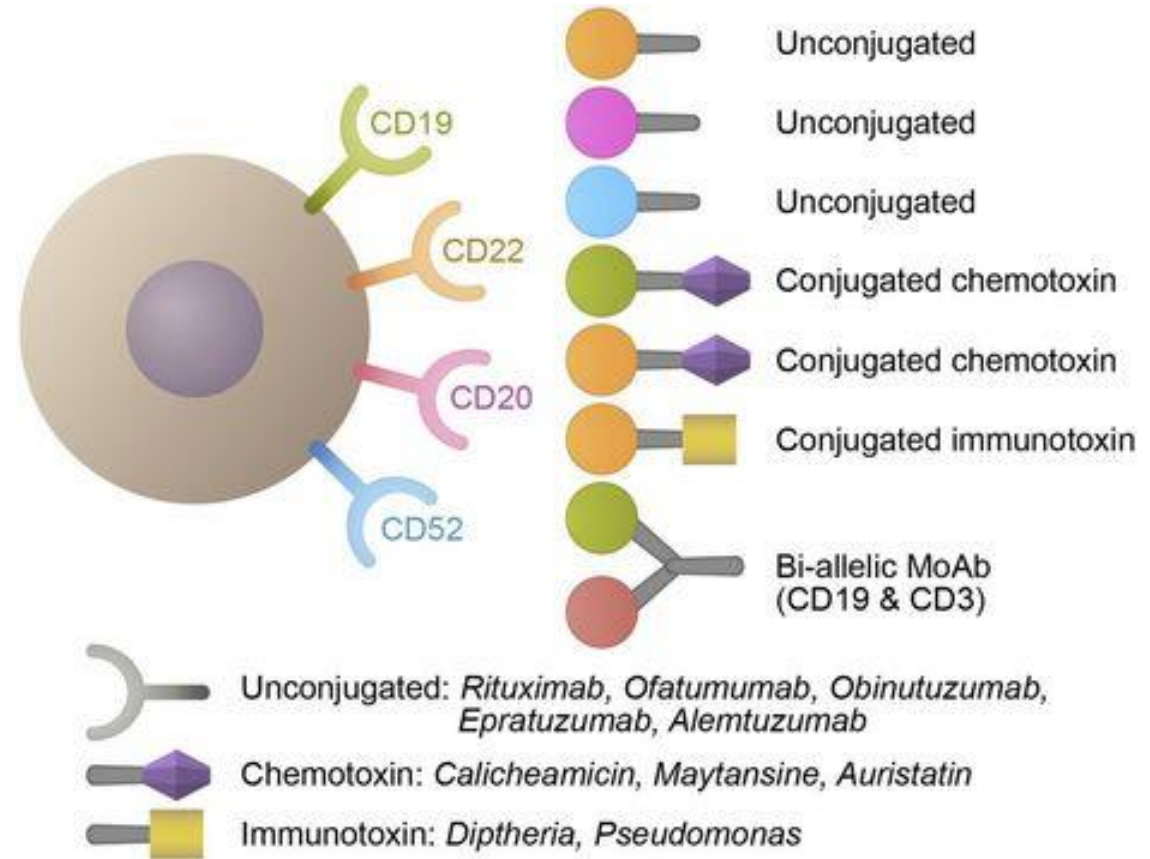
- **Allogreffe de CSH ? NON**, car nécessite d'être en situation de maladie contrôlée à un bon niveau
- **Immunothérapie avec des CAR T cells ? NON**, pas de CAR T cells encore disponibles contre 2 cibles différentes
- **Anticorps monoclonaux ? OUI ou NON ?** Il y a 2 populations à cibler. **Une association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





# Immunothérapie « humorale »

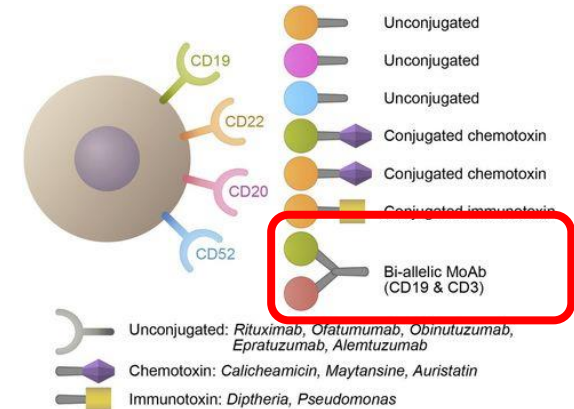
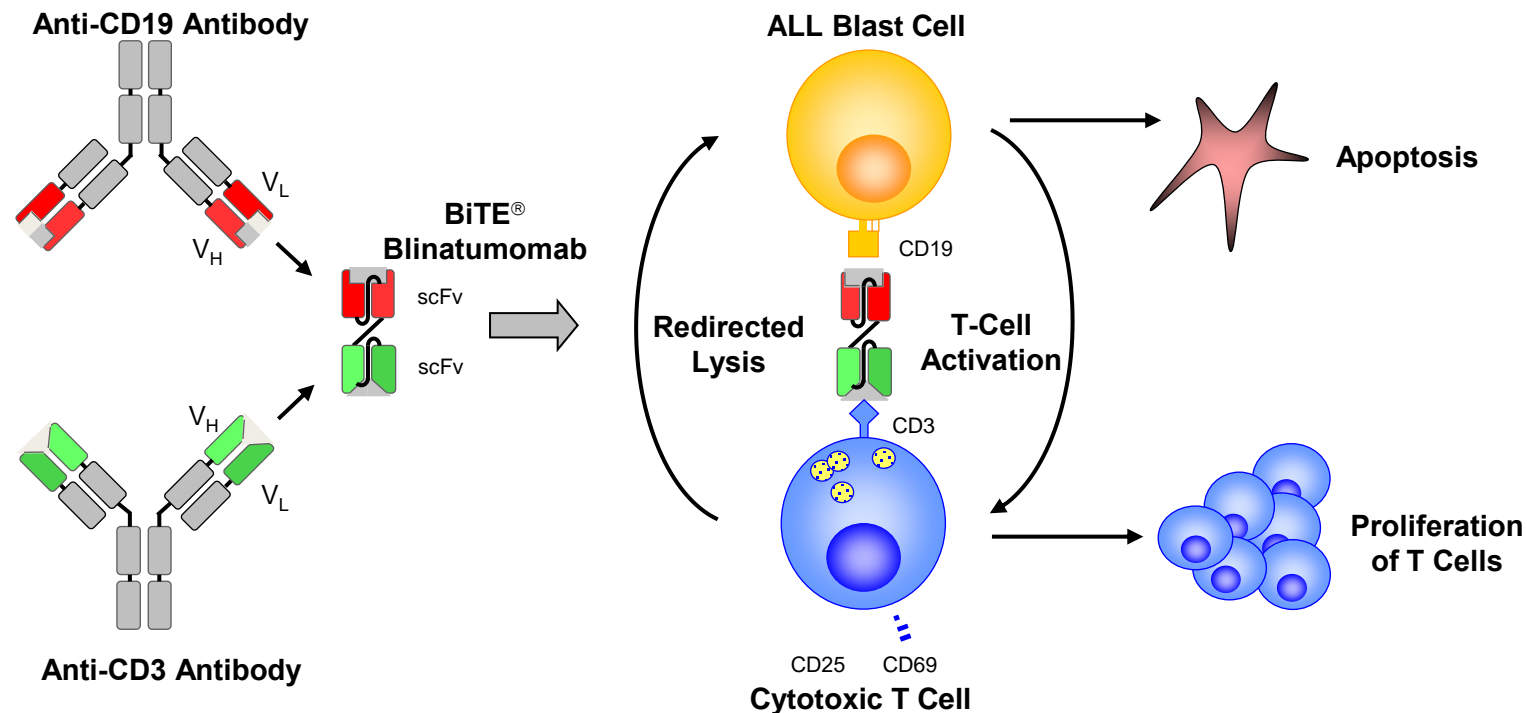
## Différents anticorps monoclonaux « nus » ou couplés



# Immunothérapie « humorale »

## Blinatumomab (anti-CD19 / antiCD3)

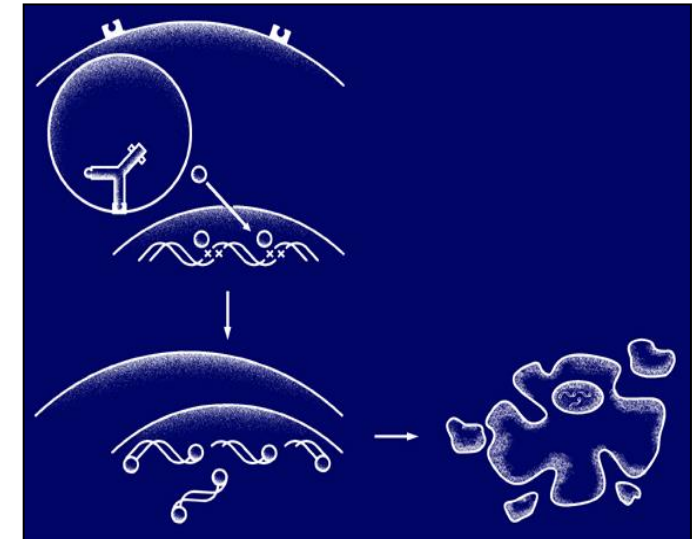
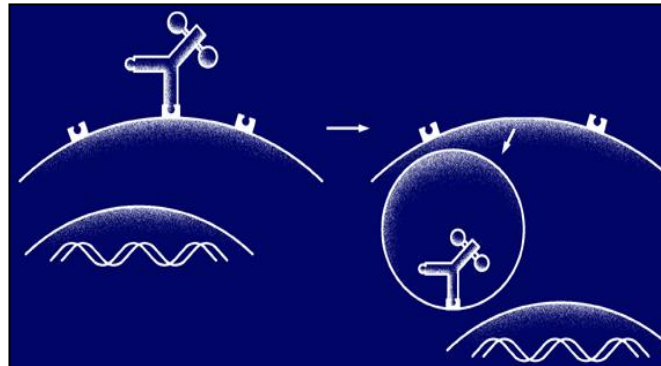
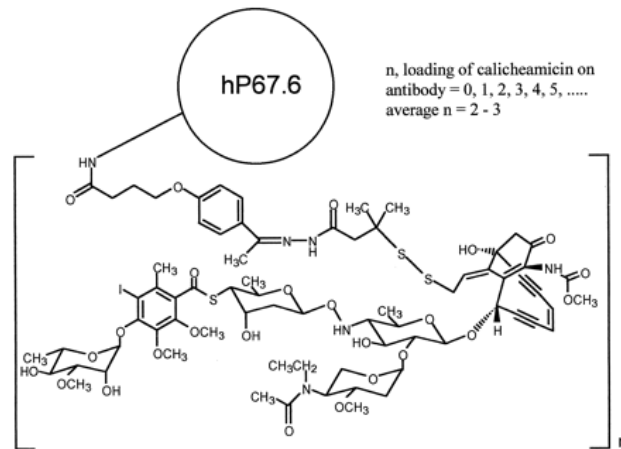
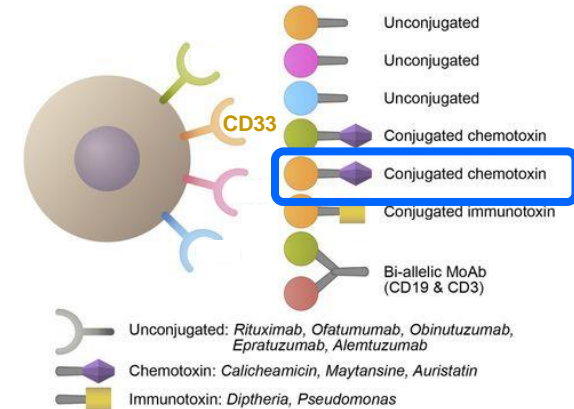
- Anticorps monoclonal bispécifique d'origine murine humanisé



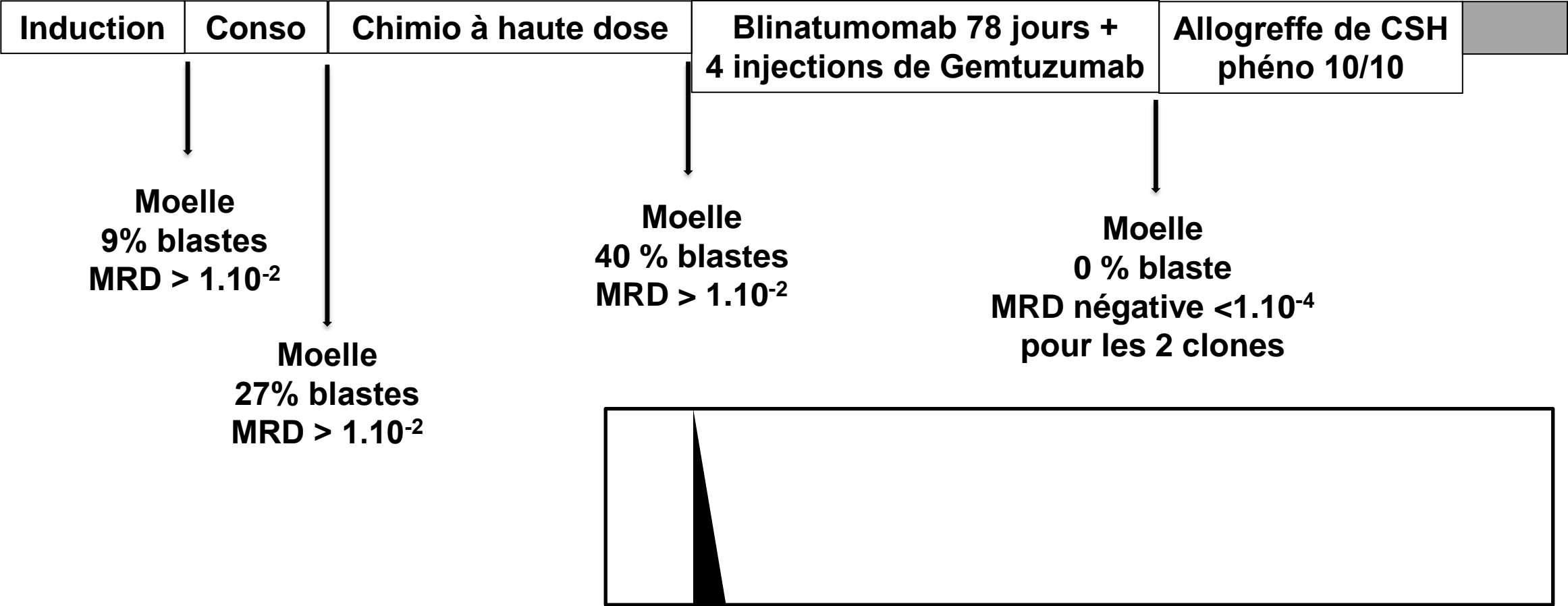
# Immunothérapie « humorale »

## 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<sup>ème</sup> 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

---

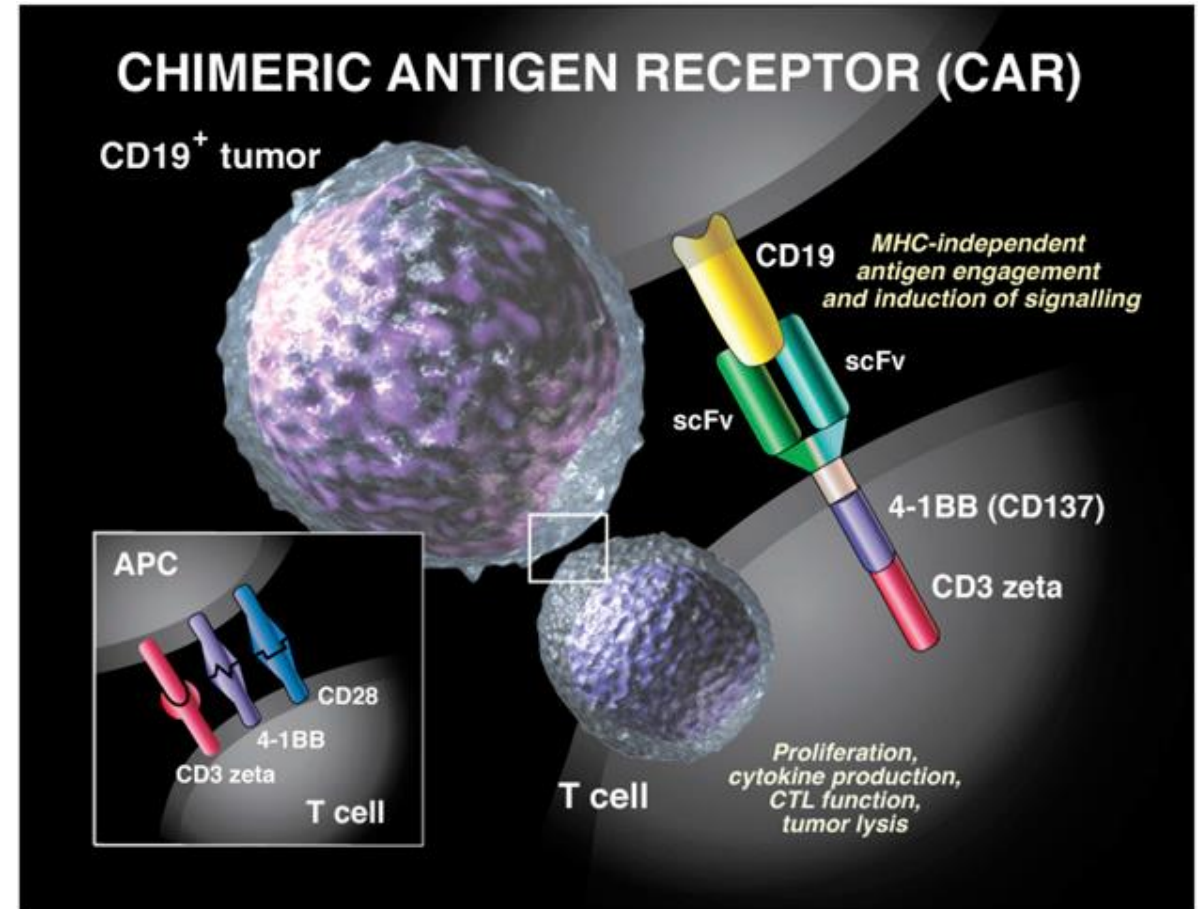
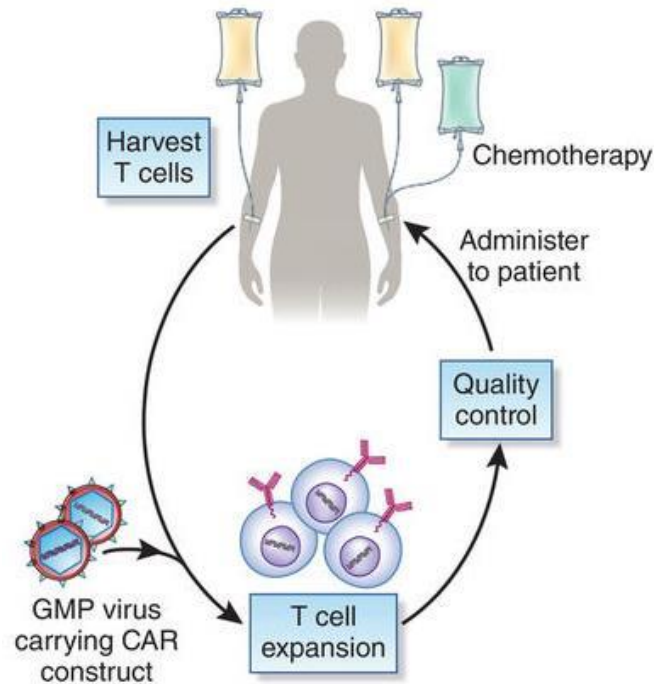
## Rechute à 11 mois post-allogreffe

- 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)

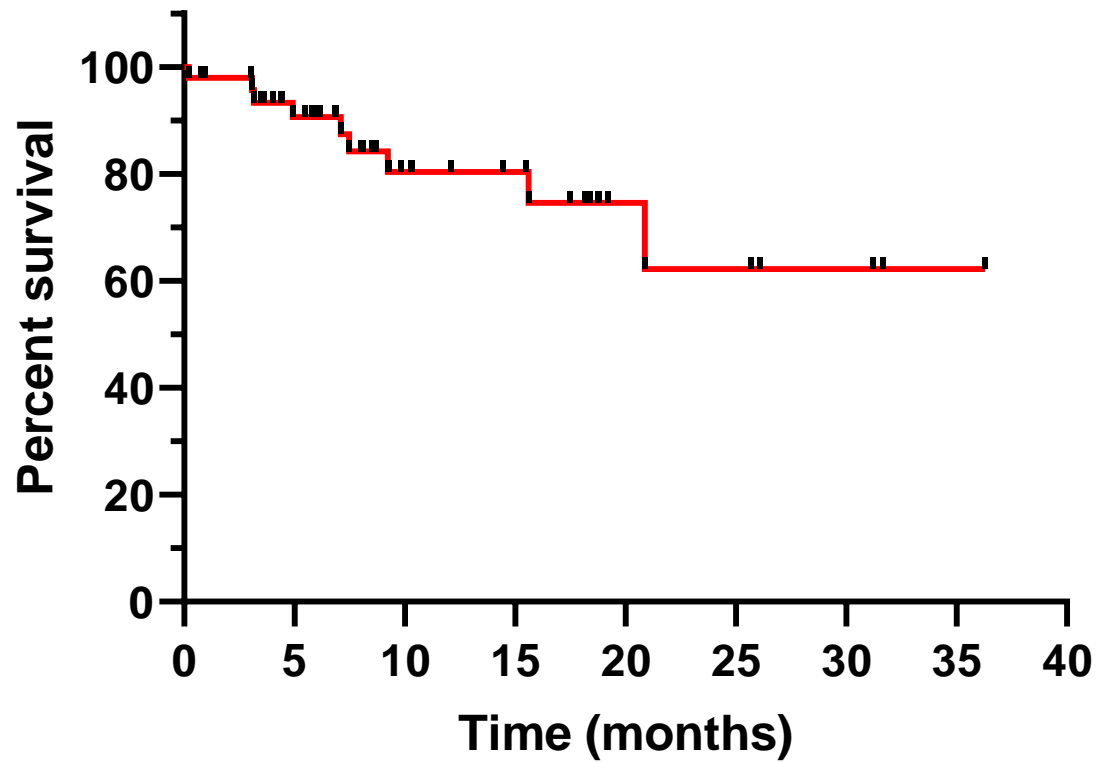


*Adapted from Olweus J, Nat Biotechnol. 2017*

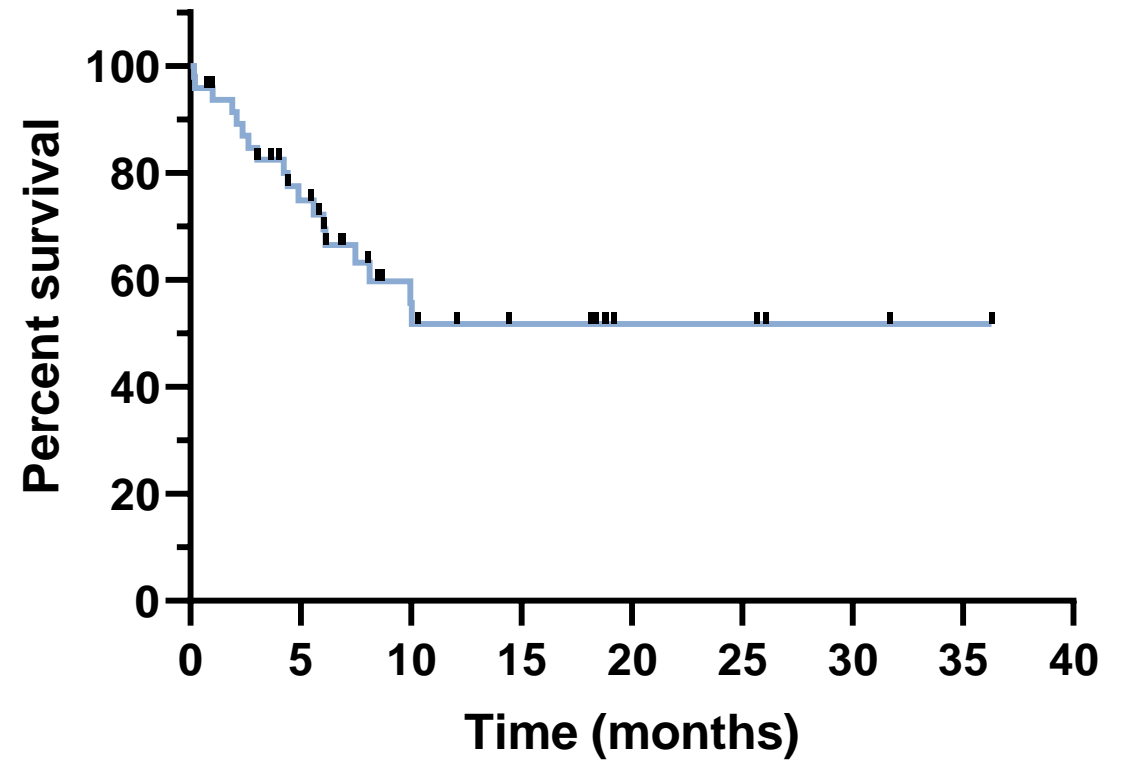


# Immunothérapie « cellulaire »

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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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 ! »

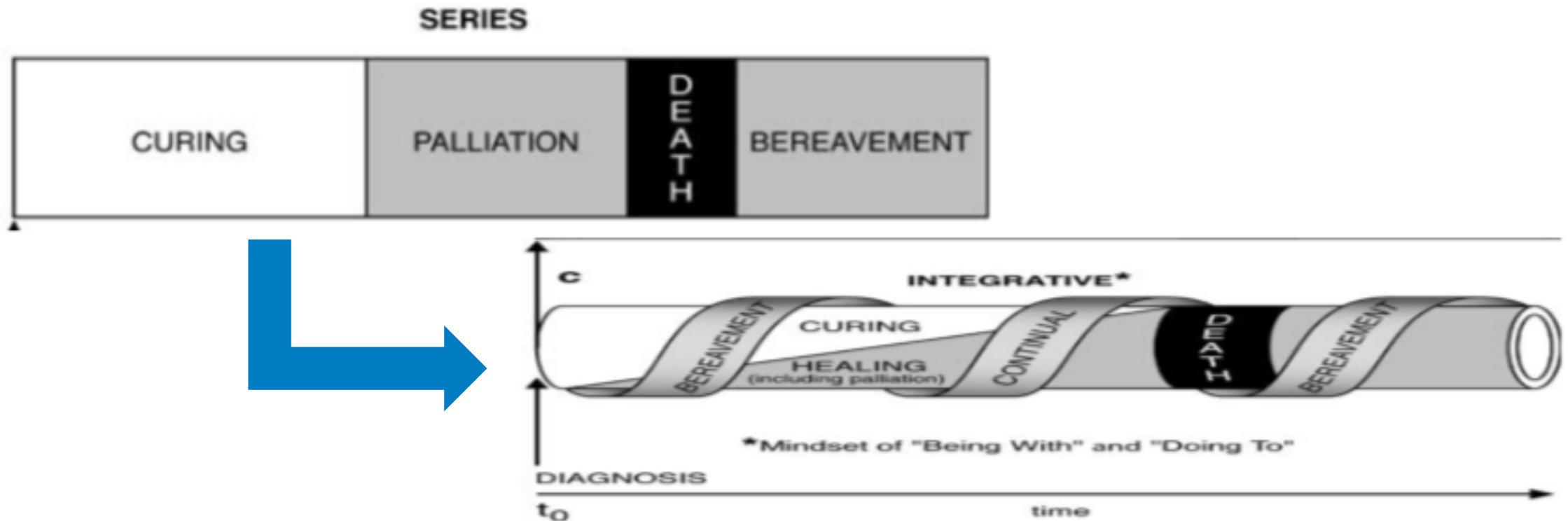
« Vous avez toujours trouvé des solutions et elle est en pleine forme, vous allez bien en trouver d'autres. »

« 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 cancérologie 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 ?**

