



35^{ème} CONGRÈS
DE MÉDECINE
ET SANTÉ
AU TRAVAIL



Cancers et travail : Avancées concernant la prise en charge et retentissement sur le maintien dans l'emploi

mercredi 6 juin 2018

JEAN-LAURENT DEVILLE
ONCOLOGIE MÉDICALE – CHU TIMONE, MARSEILLE



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Liens d'intérêt

PFIZER, BMS, NOVARTIS, JANSSEN, SANOFI-AVENTIS, IPSEN, ASTELLAS

Le contenu et/ou les opinions exprimées lors de cette présentation ont été réalisés en toute indépendance et sous ma responsabilité

Données épidémiologiques récentes

En 2017, nombre de nouveaux cas de cancer en France métropolitaine : 399 500 dont 214 000 chez l'homme et 185 500 chez la femme.

Nombre de décès par cancer est estimé à 150 000 dont 84 000 chez l'homme et 66 000 chez la femme, soit respectivement des taux standardisés de 119,2 et 71,7 pour 100 000 personnes-années.

Nombre de nouveaux cas et de décès en 2017 en France métropolitaine par classe d'âge chez l'homme et chez la femme :

Classe d'âge	Incidence		Mortalité	
	Homme	Femme	Homme	Femme
[00 ; 14]	919	764	98	78
[15 ; 49]	14 472	25 874	2 757	2 892
[50 ; 64]	57 690	50 618	17 355	11 987
[65 ; 74]	75 247	46 442	24 625	14 516
[75 ; 84]	45 728	35 881	22 207	15 504
[85 ; ++]	19 965	26 028	17 060	20 245
Total	214 021	185 605	84 000	66 203

>60%

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite sans la permission écrite de la Société Française de Médecine et Santé au Travail.

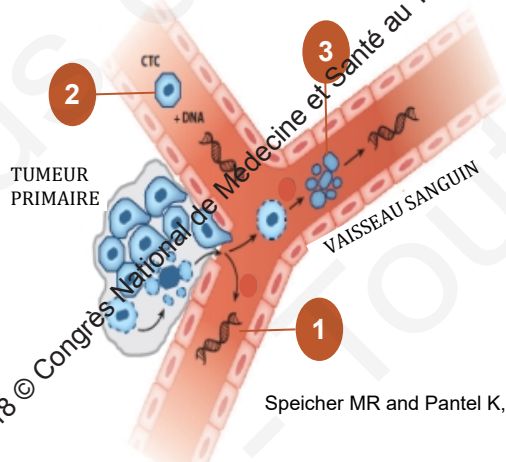
Progrès de la prise en charge en cancérologie

- Nouvelles technologies diagnostiques
- Nouvelles stratégies thérapeutiques permises par une :
 - Meilleure connaissance des voies de signalisation et de la génomique tumorale
 - Meilleure connaissance du microenvironnement tumoral :
 - Système immunitaire
 - Vascolarisation et néovascularisation tumorale
- Vers une individualisation des traitements
- Optimisation des soins de support : effets secondaires des traitements et symptômes.
- Augmentation des traitements ambulatoires versus en hospitalisation

Nouvelles technologies diagnostiques : Biopsie Liquide

LES TUMEURS RELARGUENT DES PROTÉINES, DES ACIDES NUCLÉIQUES (cfNA) & DES CELLULES DANS LA CIRCULATION SANGUINE.

La tumeur libère une multitude de biomarqueurs dans le sang



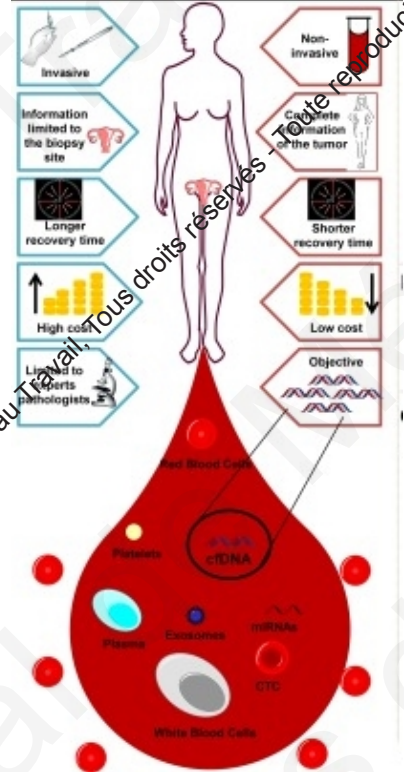
Speicher MR and Pantel K, Nat Biotechnol. 2014;32(5):441-443

BIOMARQUEURS

1. ADN tumoral circulant (ctDNA)
2. Cellules Tumorales Circulantes (CTCs)
3. Exosomes & micro vésicules¹

- Il a été estimé que pour une tumeur de 100 g (3×10^{10} cellules tumorales), 3,3% de l'ADN tumoral entrent dans le sang chaque jour (Diehl, F. et al., 2005 Proc. Natl Acad Sci USA)
- Les cellules tumorales circulant dans le sang et les dépôts micrométastatiques présents sur des sites distants contribuent à la libération de cfDNA (Schwarzenbach H. et al., Clin Cancer Res. 2009)

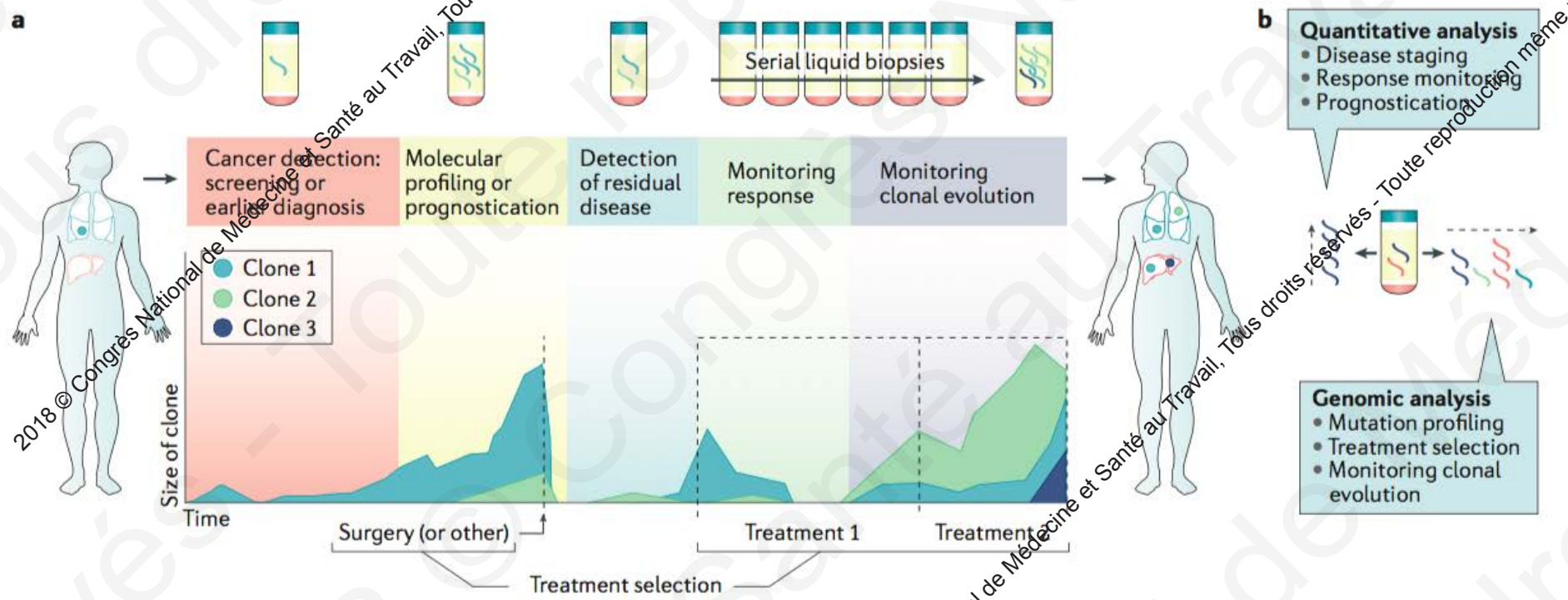
Surgical Biopsy vs. Liquid Biopsy



Dominguez-Vigil IG et al. Oncotarget. 2017

Intérêt en oncologie?

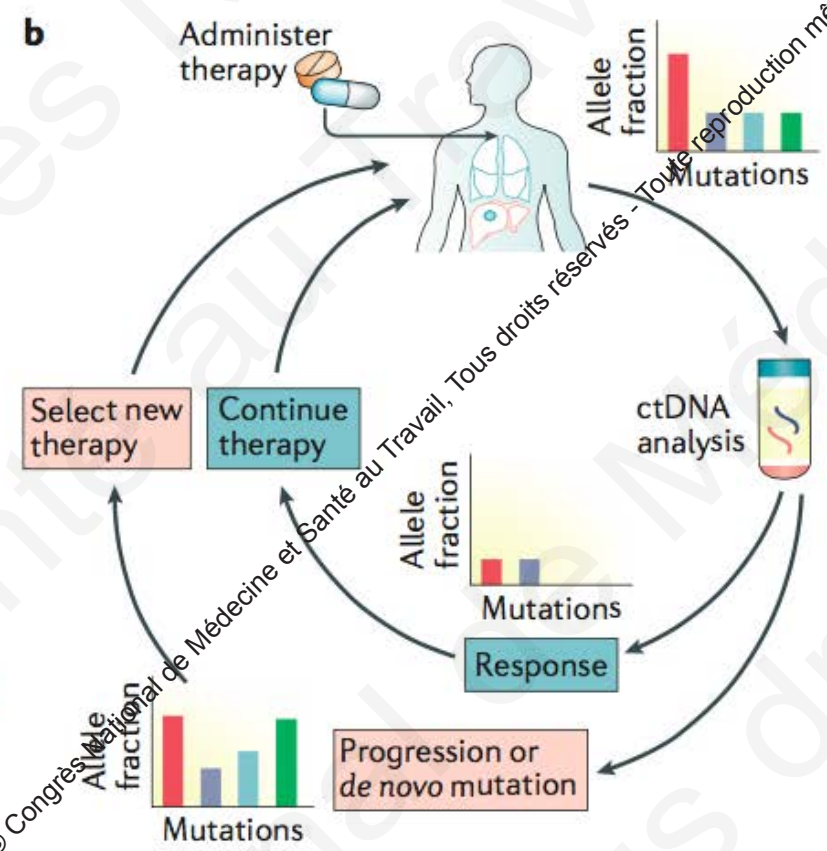
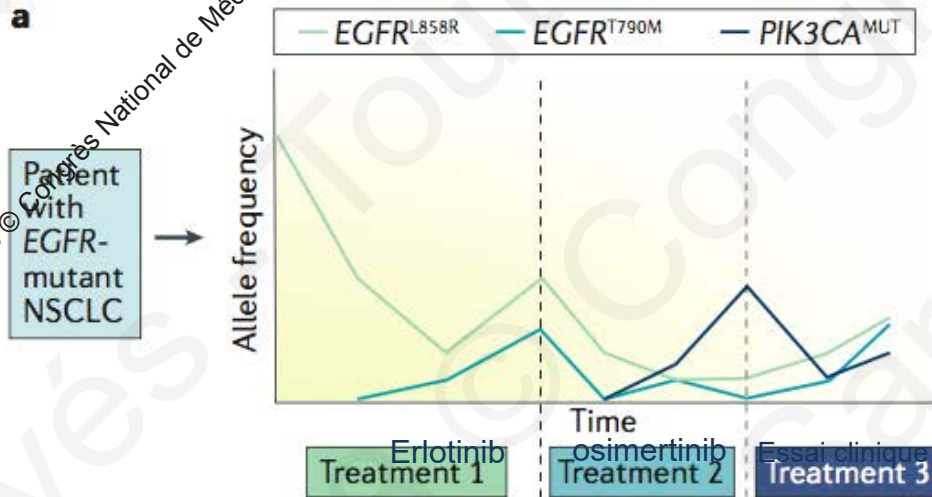
Potentiel multiple: Diagnostic précoce, **Monitoring**, maladie résiduelle



LA BIOPSIE « CLASSIQUE » ET L'ANATOMOPATHOLOGIE RESTENT LE GOLD STANDARD POUR LE DIAGNOSTIC

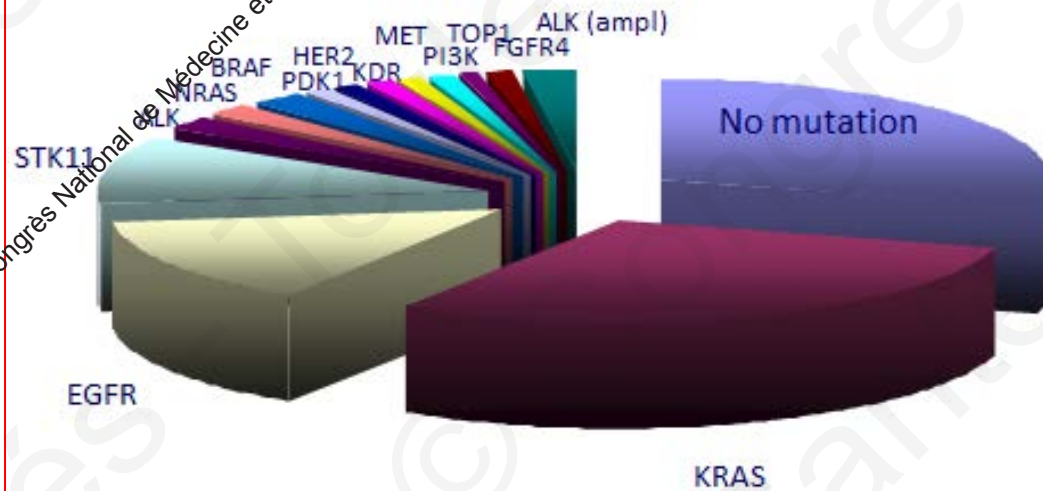
Applications en oncologie

Suivre l'évolution clonale pour adapter la thérapeutique



Médecine de précision – médecine génomique

An increasing number of actionable molecular alterations



Sur le plan moléculaire, les cancers présentent

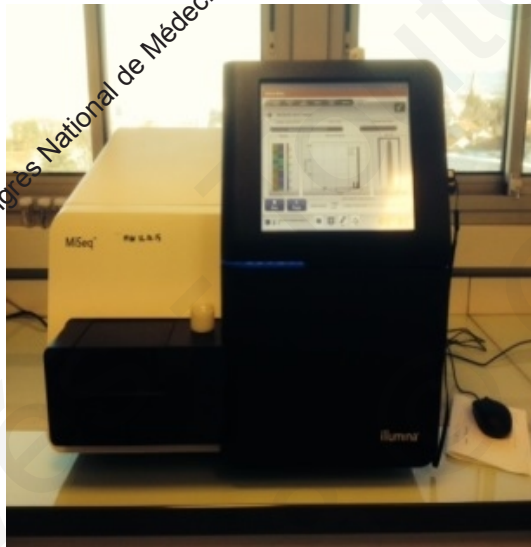
- Très grande hétérogénéité inter-tumorale... mais aussi intra-tumorale
- Nombreux événements moléculaires actionnables identifiés mais ...
- Fréquence faible dans une population donnée

= une collection de maladies rares

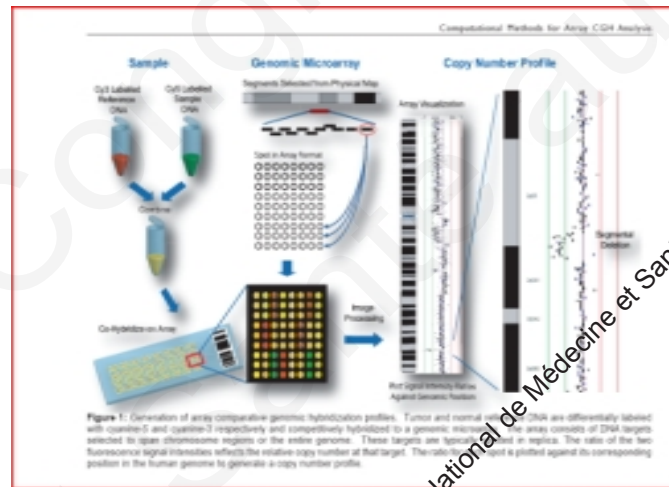
Médecine de précision – médecine génomique

Prise en charge en fonction des caractéristiques génétiques et biologiques de sa tumeur et non de sa localisation

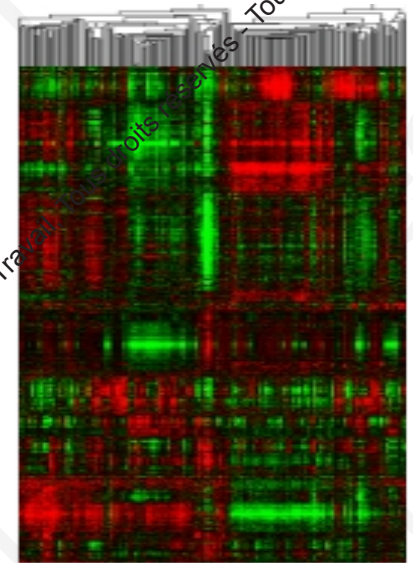
Analyses moléculaires à haut débit : Identification rapide et simultanée des altérations génomiques



NGS



CGHa

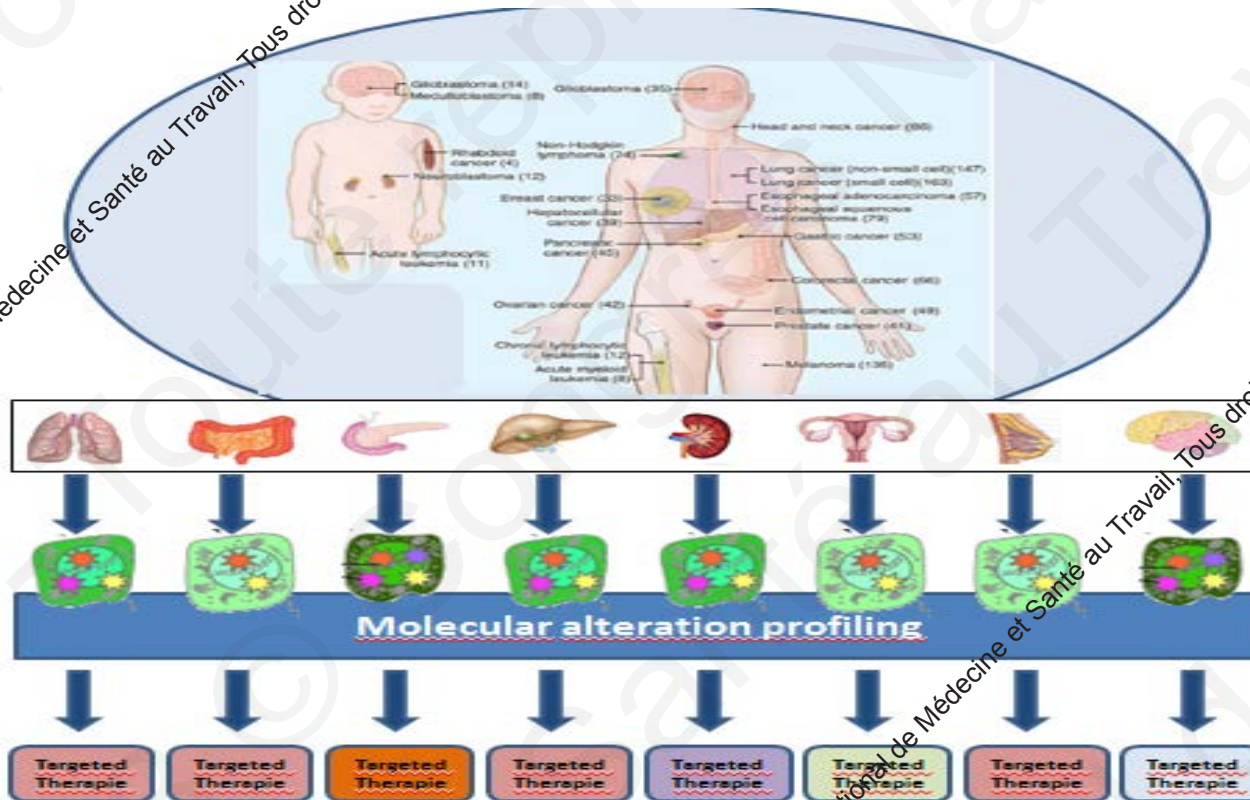


ARN/ expression

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

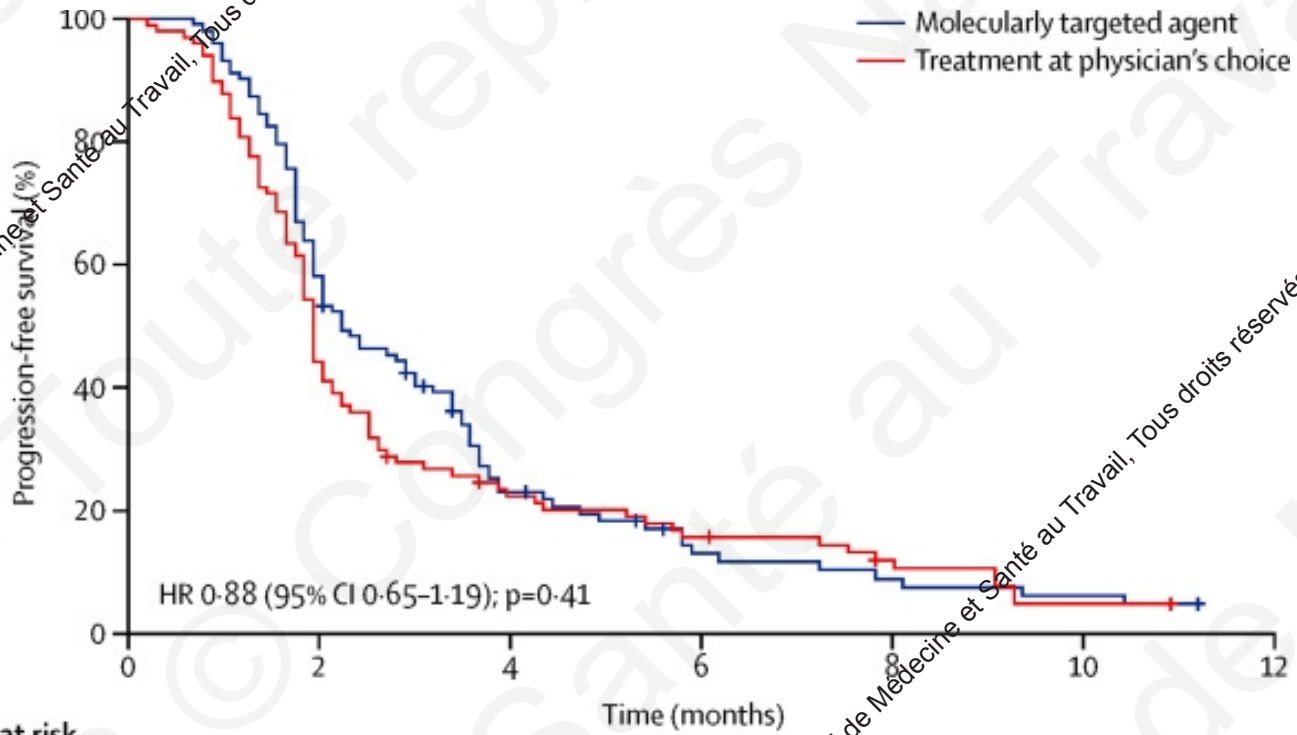
Médecine de précision – médecine génomique



Les altérations moléculaires peuvent être identiques dans des tumeurs différentes
= traitement sur des bases moléculaires, plutôt qu'en fonction des organes concernés ?

Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial

Lancet Oncol 2015; 16: 1324-34

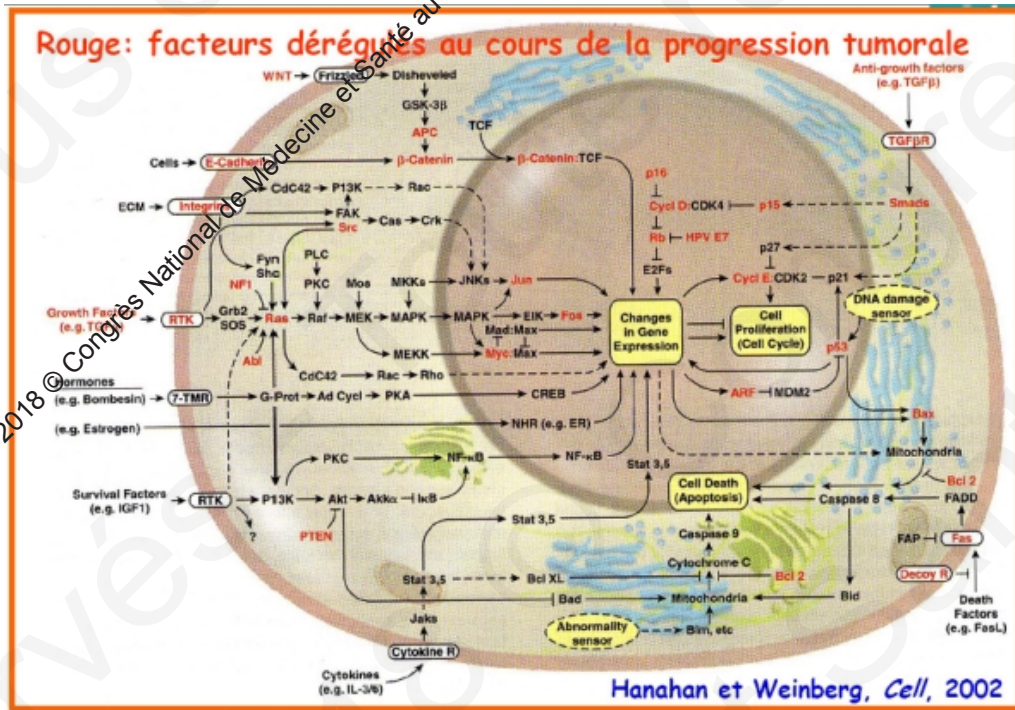


Number at risk	0	2	4	6	8	10	12
Molecularly targeted agent	99	62	20	10	5	2	0
Treatment at physician's choice	95*	50	19	12	8	1	0

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

Thérapeutiques ciblées

Rendues possibles par le décryptage moléculaire des circuits oncogéniques



2 cibles essentielles à l'échelle tissulaire:

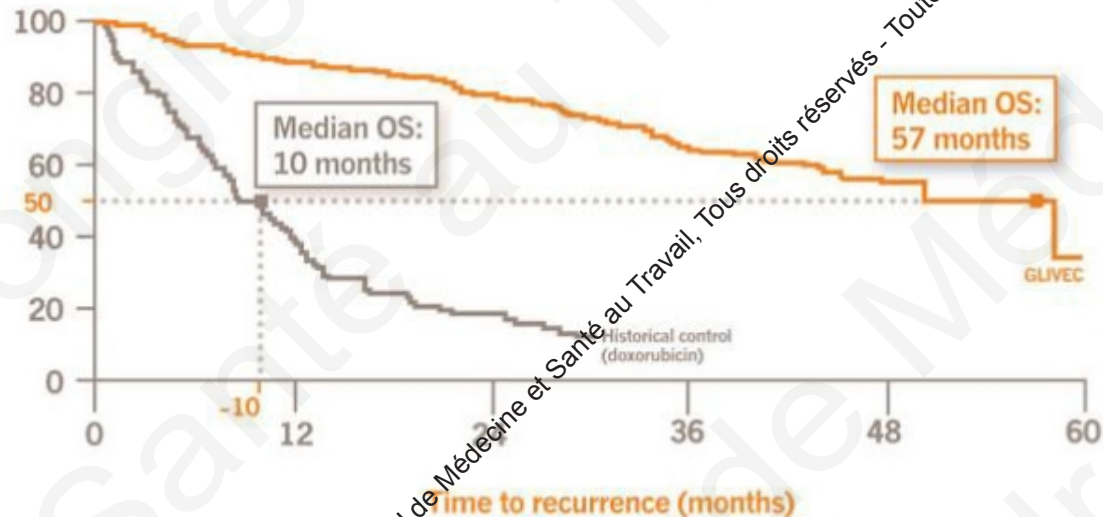
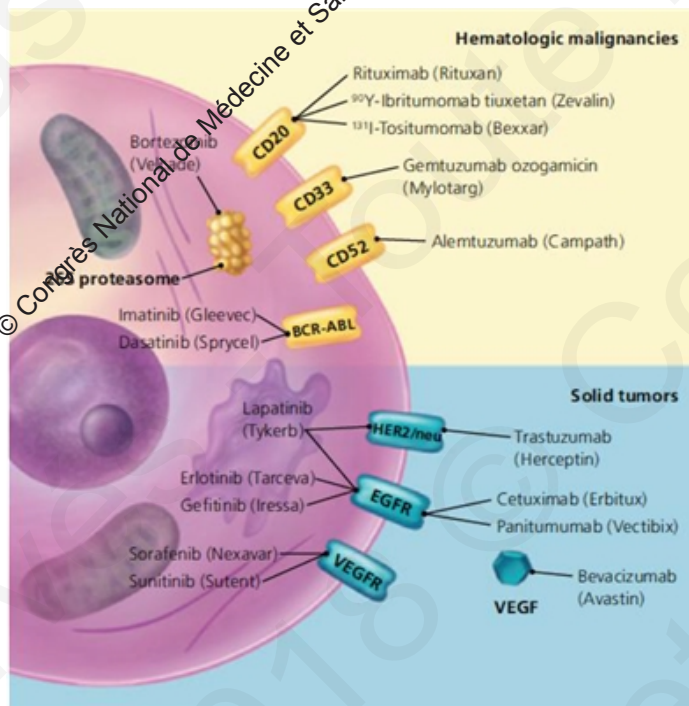
- La cellule tumorale directement
- Le microenvironnement tumoral :
 - Néoangiogenèse tumorale
 - Système immunitaire

Cibles à l'échelle moléculaire :

- Facteurs de croissance
- Récepteurs de ces facteurs de croissance
- Protéines intracellulaires de la transduction du signal

Thérapeutiques ciblées

- Cellules tumorales : 2 ingrédients majeurs : Un biomarqueur associé à la cible et à la probabilité d'efficacité
- Thérapies ciblées anti-angiogéniques : Pas de biomarqueur à rechercher...

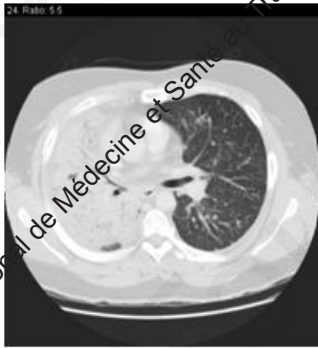


Imatinib dans les GIST : mutation C-KIT

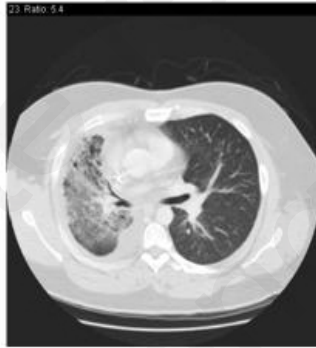
Thérapeutiques ciblées

Erlotinib et cancer pulmonaire avec mutation EGFR

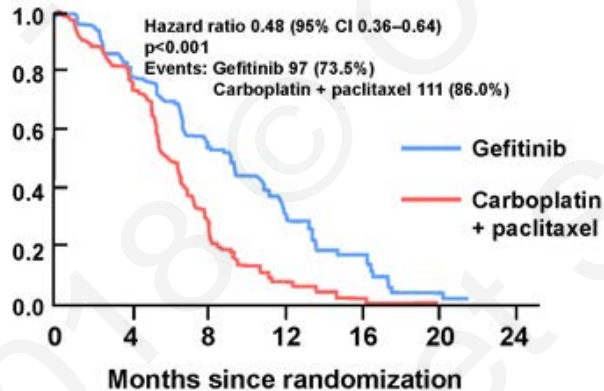
Before Gefitinib



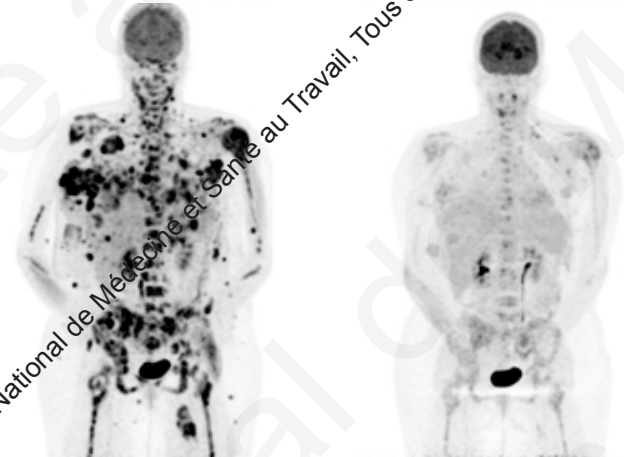
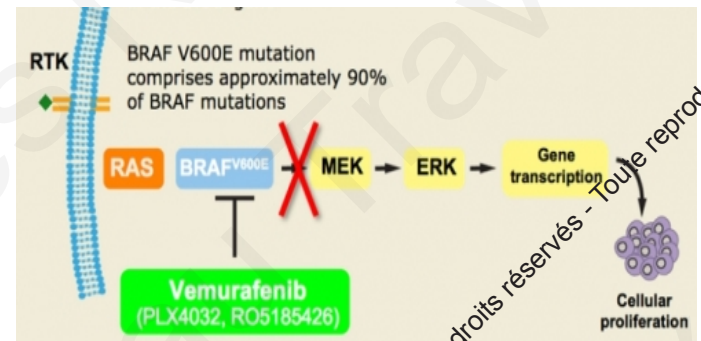
After Gefitinib (6 weeks)



Probability of progression-free survival (%)



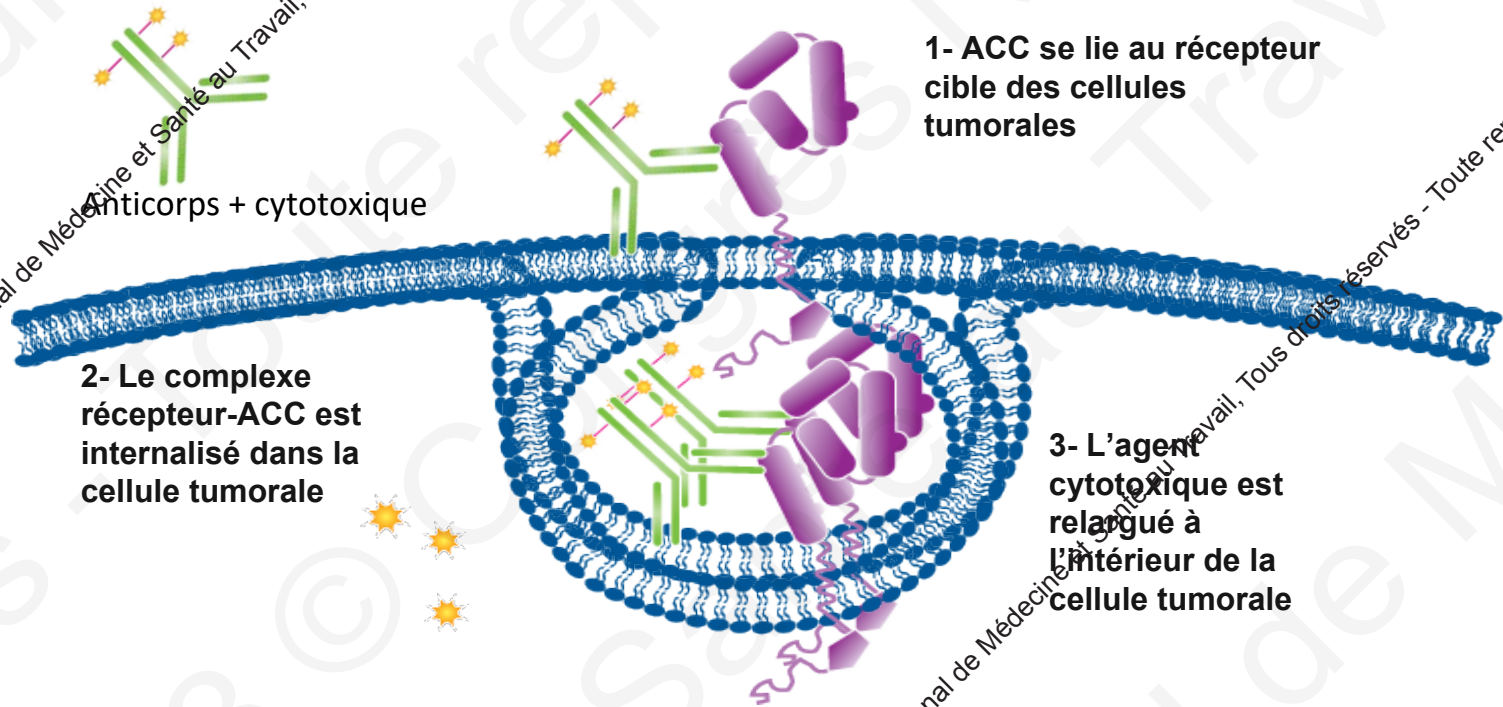
Vemurafenib et mélanome avec mutation BRAF



2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

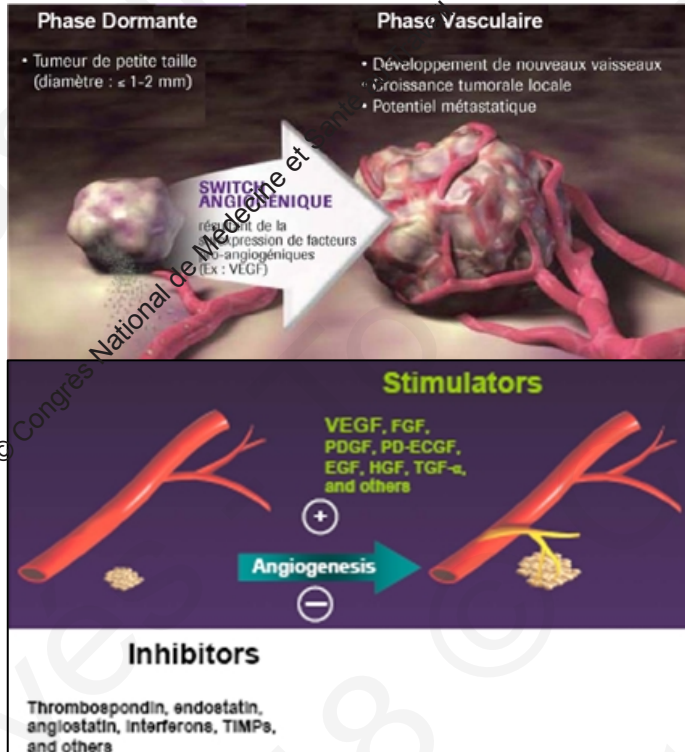
Une nouvelle approche : Anticorps ciblés conjugués (ACC) avec un agent cytotoxique



2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

Thérapies ciblées anti-angiogéniques



1. Ligand sequestration : mAbs, soluble receptors

2. Receptor blocking: mAbs

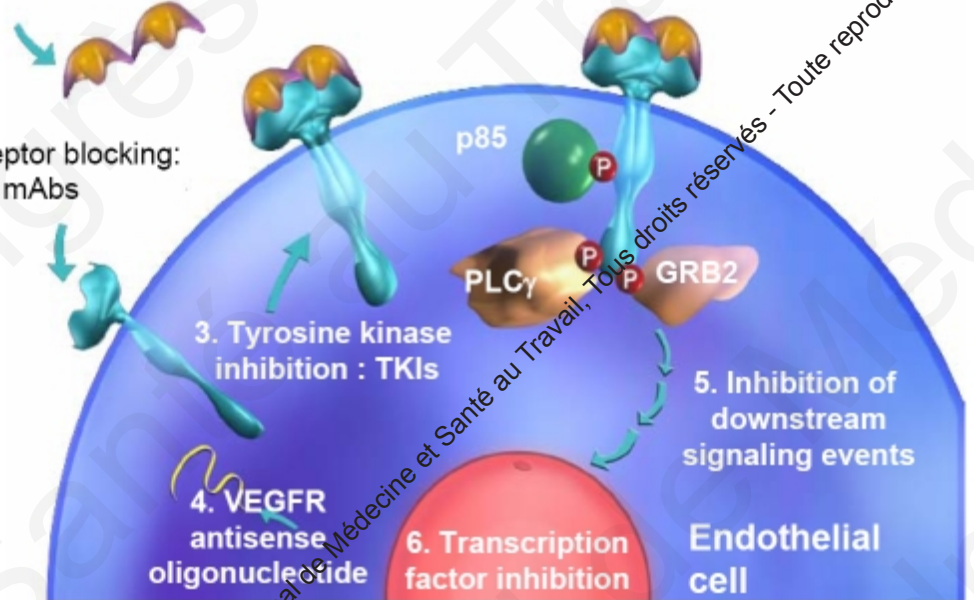
3. Tyrosine kinase inhibition : TKIs

4. VEGFR antisense oligonucleotide

5. Inhibition of downstream signaling events

6. Transcription factor inhibition

Endothelial cell



2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

Tolérance des thérapies ciblées : traitement anti-angiogénique +++

De la théorie...



... A la réalité



Cardiaques et
tensionnels
(HTA)

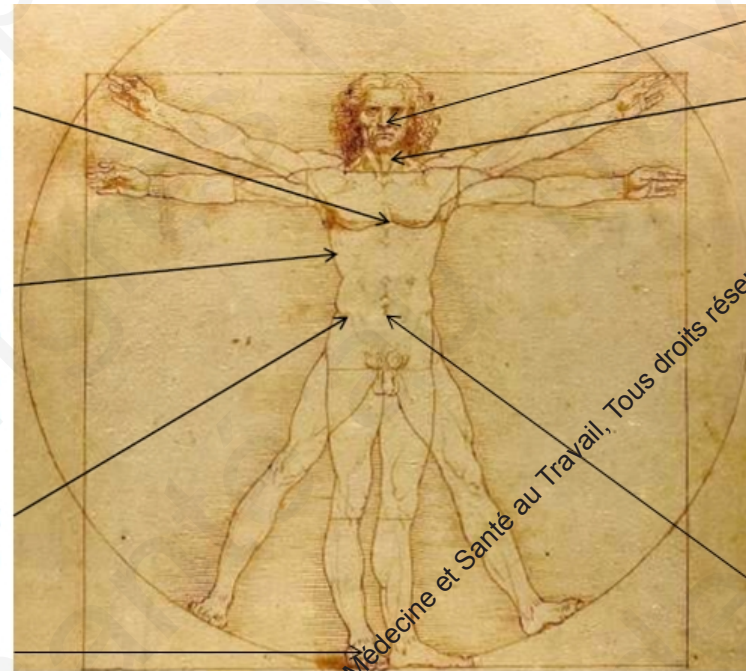
Pulmonaires
(pneumopathies
interstitielles,
pleurésies...)

Rénaux
(Protéinurie)

Sd mains-pieds

Dyslipidémies

Glycémiques (hyperglycémie, diabète)



Mucite, dysgueusie

Thyroïdienne

Cutanés
(folliculite,
éruptions
cutanées,
syndrome main-
pied)

Digestif (diarrhées,
dyspepsie,
douleurs ...)

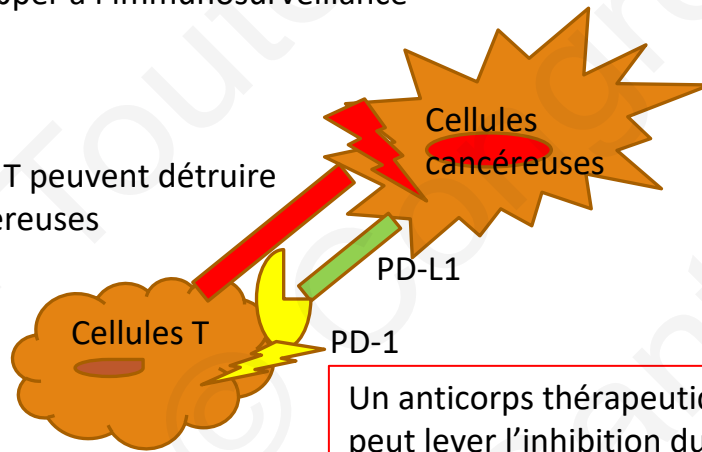
2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

Principe de l'immunothérapie

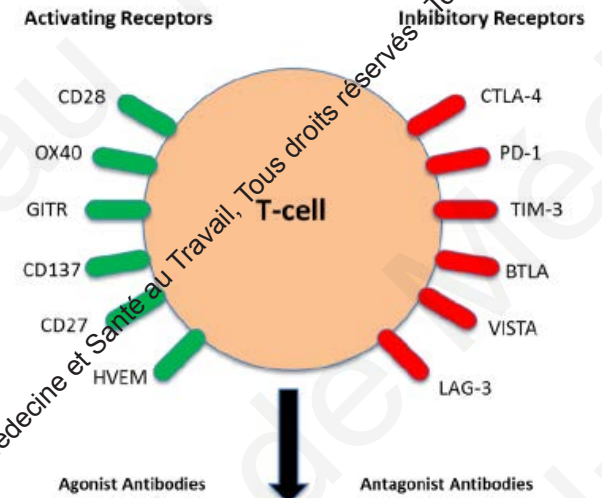
Restaurer ou optimiser la fonction du système immunitaire anti-tumorale

Les cellules cancéreuses peuvent paralyser les cellules T et échapper à l'immunosurveillance

Les lymphocytes T peuvent détruire les cellules cancéreuses



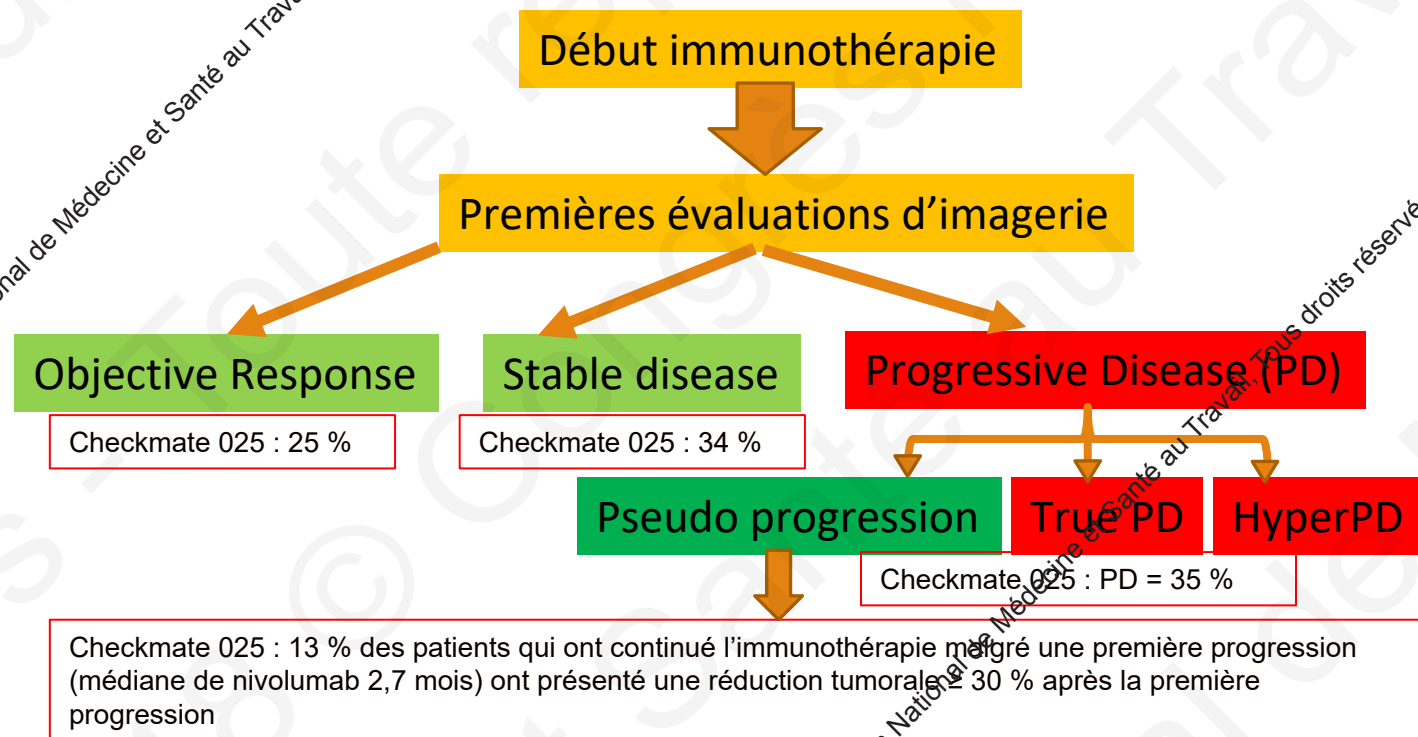
Cibles des nouvelles immunothérapies...
En cours d'évaluation (essais cliniques)



2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

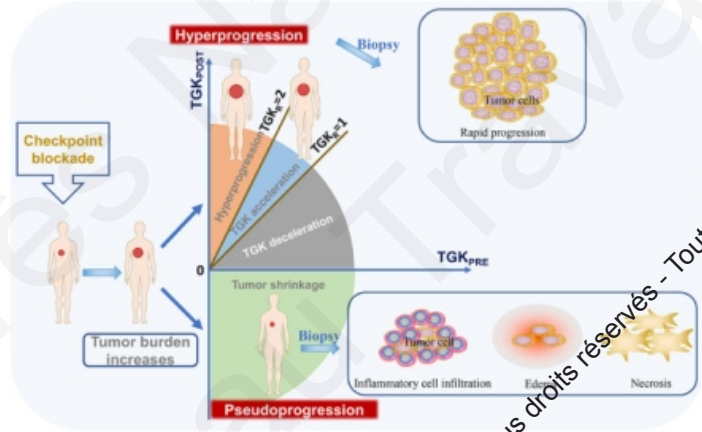
Immunothérapie : Nouveaux traitements... Nouvelles difficultés... Exemple du cancer du rein.



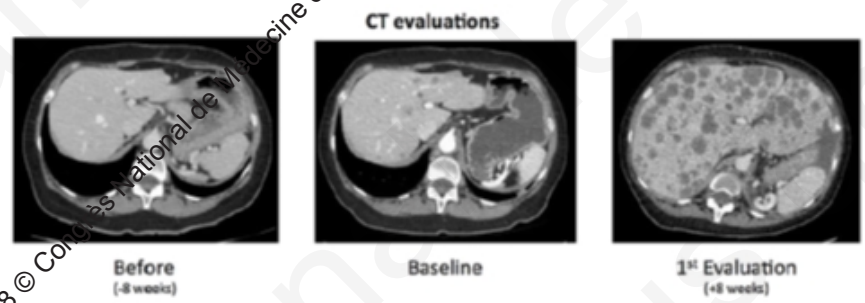
Pseudo progressions sous immunothérapie (10-15%): Cas d'un mélanome

Cancer Therapy: Clinical

Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1

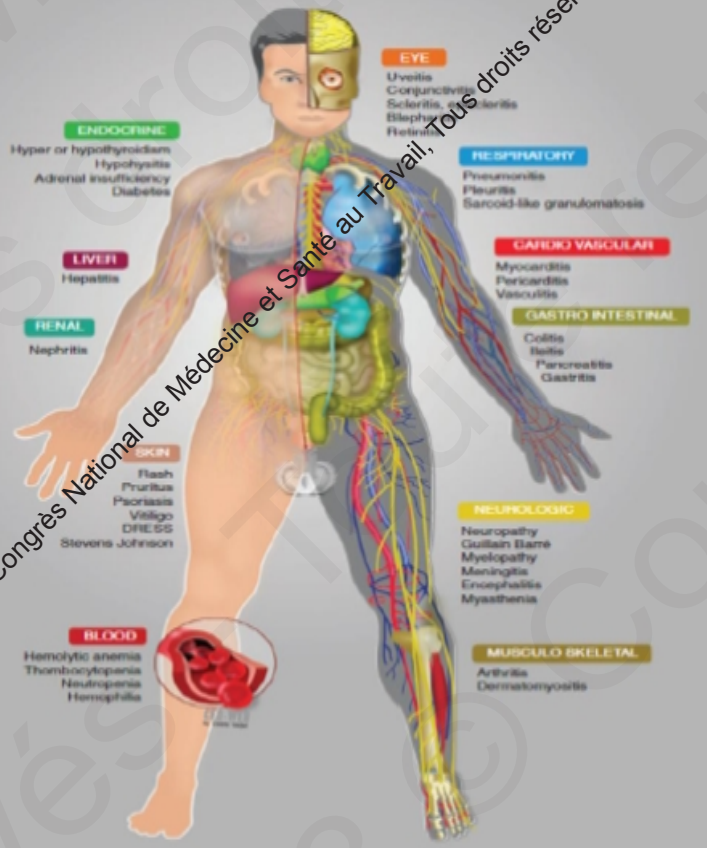


HPD : PD selon RECIST à la première évaluation avec multiplication par 2 au moins du taux de croissance tumorale par rapport à la période de référence



2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

Toxicités des immunothérapies : Exemple du mélanome



Event	Nivolumab (N=313)		Nivolumab plus Ipilimumab (N=313)		Ipilimumab (N=311)	
	Any	Grade 3 or 4	Any	Grade 3 or 4	Any	Grade 3 or 4
	<i>number of patients with event (percent)</i>					
Any adverse event	311 (99.4)	136 (43.4)	312 (99.7)	219 (70.3)	308 (99.0)	173 (55.6)
Treatment-related adverse event†	257 (82.1)	51 (16.3)	299 (95.5)	172 (55.0)	268 (86.2)	85 (27.3)
Diarrhea	60 (19.2)	7 (2.2)	138 (44.1)	29 (9.3)	103 (33.1)	19 (6.1)
Fatigue	107 (34.2)	4 (1.3)	110 (35.1)	13 (4.2)	87 (28.0)	3 (1.0)
Pruritus	59 (18.8)	0	104 (33.2)	6 (1.9)	110 (35.4)	1 (0.3)
Rash	81 (25.9)	2 (0.6)	126 (40.3)	15 (4.8)	102 (32.8)	6 (1.9)
Nausea	41 (13.1)	0	81 (25.9)	7 (2.2)	50 (16.1)	2 (0.6)
Pyrexia	18 (5.8)	0	58 (18.5)	2 (0.6)	21 (6.8)	1 (0.3)
Decreased appetite	34 (10.9)	0	56 (17.9)	4 (1.3)	39 (12.5)	1 (0.3)
Increase in alanine aminotransferase level	12 (3.8)	4 (1.3)	55 (17.6)	26 (8.3)	12 (3.9)	5 (1.6)
Vomiting	20 (6.4)	1 (0.3)	48 (15.3)	8 (2.6)	23 (7.4)	1 (0.3)
Increase in aspartate aminotransferase level	12 (3.8)	3 (1.0)	48 (15.3)	19 (6.1)	11 (3.5)	2 (0.6)
Hypothyroidism	27 (8.6)	0	47 (15.0)	1 (0.3)	13 (4.2)	0
Colitis	4 (1.3)	2 (0.6)	37 (11.8)	24 (7.7)	36 (11.6)	27 (8.7)
Arthralgia	24 (7.7)	0	33 (10.5)	1 (0.3)	19 (6.1)	0
Headache	23 (7.3)	0	32 (10.2)	1 (0.3)	24 (7.7)	1 (0.3)
Dyspnea	14 (4.5)	0	32 (10.2)	2 (0.6)	13 (4.2)	0
Treatment-related adverse event leading to discontinuation	24 (7.7)	16 (5.1)	114 (36.4)	92 (29.4)	46 (14.8)	41 (13.2)

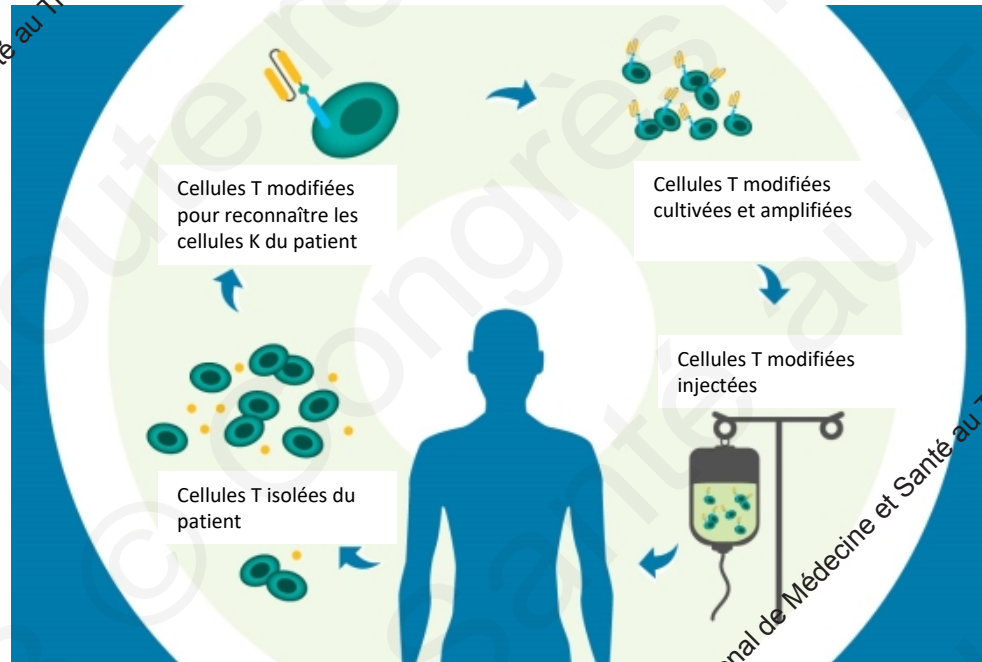


Certains effets secondaires dysimmunitaires parfois graves apparaissent plus d'1 an après l'arrêt de l'immunothérapie

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

Immunothérapies en développement

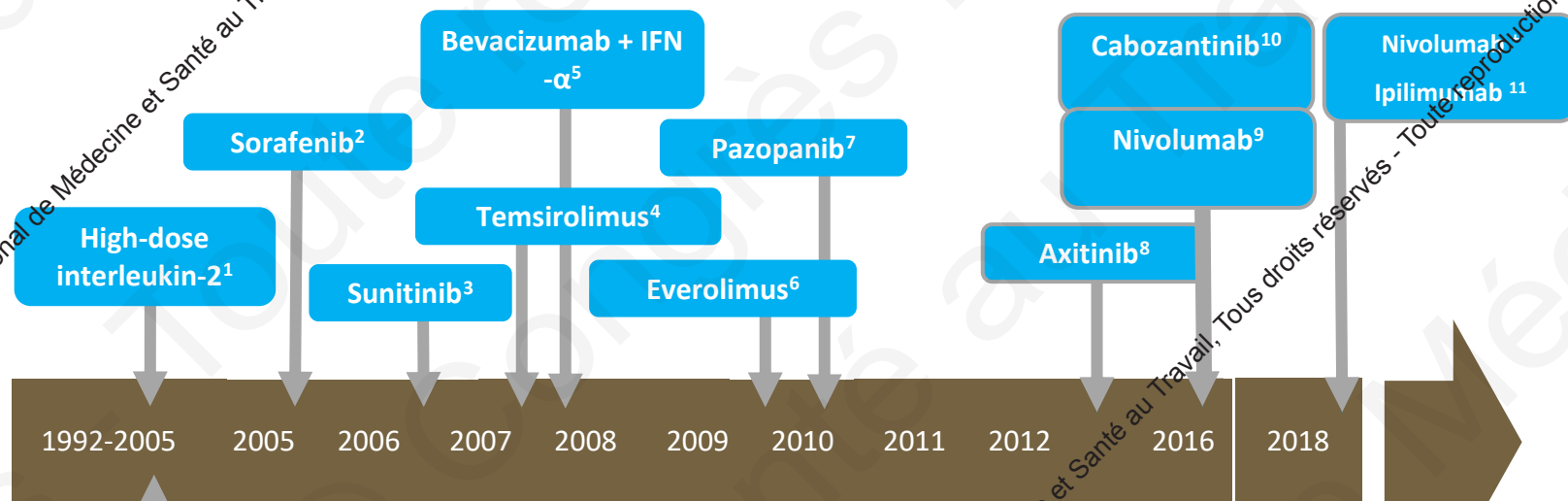
Thérapies cellulaires : CAR T-cells



2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

Un exemple : Carcinome rénal métastatique : Le traitement a été transformé en quelques années...



IFN- α

1. Fyfe G, et al. *J Clin Oncol* 1995;13:688-696.
2. Escudier B, et al. *N Engl J Med* 2007;356:125-134.
3. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2007;356:115-124.
4. Hudes G, et al. *N Engl J Med* 2007;356:2271-2281.
5. Escudier B, et al. *Lancet* 2007;370:2103-2111.
6. Motzer RJ, et al. *Lancet* 2008;372:449-456.
7. Sternberg CN, et al. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-1068.
8. Rini BI, et al. *Lancet* 2011;378:1931-1939.
9. Choueiri TK, et al. *N Engl J Med* 2015;373:1814-23.
10. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-13
11. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

Conclusion : Ces progrès conduisent à :

- Changement des référentiels de prise en charge parfois tous les ans...
- Meilleure curabilité des formes localisées **avec possibilité de désescalade thérapeutique** (Sein et onco-type)
- Chronification des maladies avancées/ qualité de vie mais pas encore de guérisons! Des gains en SSP parfois limités..
- Diagnostic moléculaire vers une médecine de précision et une individualisation thérapeutique... En évaluation...
- Les traitements ambulatoires par thérapies ciblées/ immunothérapie ont des effets secondaires parfois graves! Suivi clinique, biologique régulier!
- Expérience dans la gestion de ces traitements : centres de référence +++
- Cout des traitements... déconnectés du cout de développement!



35^{ème} CONGRÈS
DE MÉDECINE
ET SANTÉ
AU TRAVAIL



5 AU 8 JUN 2018

PALAIS DES CONGRÈS CHANOT

MARSEILLE

MERCI

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même pa

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même pa