

# Les rechutes de cancers pédiatriques : les défis qu'ils posent, les thérapies qui s'imposent



**23 NOVEMBRE 2016, DÈS 12H**

**CHU SAINTE-JUSTINE, SALLE JUSTINE-LACOSTE-BEAUBIEN, ÉTAGE A**



- 12H **MOT DE BIENVENUE**
- LA LEUCÉMIE DE L'ENFANT À L'ÈRE DE LA GÉNOMIQUE**  
DANIEL SINNETT, Ph.D., Centre de recherche du CHU Sainte-Justine  
(dans le cadre des conférences scientifiques du mercredi midi)
- 13H00 **DÎNER LIBRE**
- 13H45 **INTRODUCTION**  
DANIEL SINNETT, Ph.D., Centre de recherche du CHU Sainte-Justine
- 14H00 **NOUVELLES APPROCHES POUR LE TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE AIGUË EN RECHUTE**  
HENRIQUE BITTENCOURT, MD, Ph.D., CHU Sainte-Justine
- 14H20 **IMMUNO-GÉNOMIQUE DES CANCERS : UNE NOUVELLE APPROCHE DE RECHERCHE ET DE TRAITEMENT - PIERRE TEIRA, MD, CHU Sainte-Justine**
- 14H40 **REPOSITIONNEMENT DE MÉDICAMENTS APPROUVÉS POUR DE NOUVELLES THÉRAPIES ÉPIGÉNÉTIQUES DU CANCER**  
NOEL RAYNAL, Ph.D., Centre de recherche du CHU Sainte-Justine
- 15H00 **PÉRIODE DE QUESTIONS**
- 15H15 **PAUSE**
- 15H35 **PARCOURS ET ENJEUX PSYCHOLOGIQUES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT EN CONTEXTE DE RÉCIDIVE DE CANCER**  
CLAIRE LONGPRÉ, M.Ps., CHU Sainte-Justine
- 15H55 **LES THÉRAPIES CIBLÉES AU CHU SAINTE-JUSTINE**  
MONIA MARZOUKI, MD et STÉPHANIE VAIRY, MD, CHU Sainte-Justine
- 16H15 **LES SOINS PALLIATIFS PÉDIATRIQUES: RÔLE DES INFIRMIÈRES**  
LYSANNE DAoust, inf. clin. et AUDREY STYPULKOWSKY, inf. clin., CHU Sainte-Justine
- 16H35 **L'ÉTHIQUE DES INVESTIGATIONS POUR LES CANCERS RÉFRACTAIRES: PERCEPTION DES PARENTS ET DES INTERVENANTS**  
ANNIE JANVIER, MD, Ph.D., CHU Sainte-Justine
- 16H55 **PÉRIODE DE QUESTIONS**
- 17H15 **CLÔTURE**

# **COMITÉ SCIENTIFIQUE DE LA 4<sup>E</sup> ÉDITION DES RENDEZ-VOUS D'HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE**

- Yves Pastore, MD, CHU Sainte-Justine
- Daniel Sinnett, PhD, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine
- Marie-Claude Charette, M. Sc. inf., CHU Sainte-Justine
- Patrick Cossette, Centre d'information Leucan (coordonnateur)

12h00 à 13h00

## **LA LEUCÉMIE DE L'ENFANT À L'ÈRE DE LA GÉNOMIQUE**

DANIEL SINNETT, Ph.D., chercheur et co-chef du Pôle d'excellence – Cancers et maladies immunitaires, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.

Professeur titulaire, Département de pédiatrie, Université de Montréal.

Directeur, Réseau de génétique appliquée (RMGA)

14h00 à 14h20

## **NOUVELLES APPROCHES POUR LE TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE AIGÛE EN RECHUTE**

HENRIQUE BITTENCOURT. MD, Hémato-Oncologue, CHU Sainte-Justine.  
Professeur adjoint de Clinique, Département de Pédiatrie, Université de Montréal

### **Résumé**

La majorité des enfants avec leucémie aigüe vont être guéris avec des traitements par chimiothérapie conventionnel. Cependant, environ 15% des patients avec leucémie aigüe lymphoblastique et 40% des patients avec leucémie aigüe myeloblastique vont présenter des rechutes pendant ou après le premier traitement. Pour ces patients, la perspective de guérison est diminuée de façon significative. Dans ce contexte, le développement des nouvelles approches thérapeutiques, tel que la thérapie ciblée personnalisée et l'immunothérapie sont des modalités en nette expansion dans le domaine de l'hémo-oncologie pédiatrique. Dans ma présentation, je donnerai un aperçu général de ces deux nouvelles approches ainsi que des détails sur les essais cliniques en cours au CHU Sainte Justine.

14h20 à 14h40

## ***IMMUNO-GÉNOMIQUE DES CANCERS : UNE NOUVELLE APPROCHE DE RECHERCHE ET DE TRAITEMENT***

PIERRE TEIRA. MD, CHU Sainte Justine.  
Professeur adjoint de clinique, Département de Pédiatrie, Université de Montréal.

### **Résumé**

Les traitements des cancers et leucémies basés sur l'utilisation du système immunitaire sont en développement depuis plus de 40 ans. Durant les 5 dernières années, ils ont connu une très forte accélération de leurs succès et de l'intérêt pour cette approche.

Les cellules du corps sont en permanence surveillées par le système immunitaire qui élimine les cellules anormales. Pour se développer, les cancers et leucémies doivent donc échapper à cette immuno-surveillance en utilisant 3 procédés principaux. Le premier consiste en la perte, à la surface des cellules cancéreuses, de molécules comme les HLA qui doivent être reconnues par le système immunitaire pour déclencher son activation.

Le second est la production par les cellules cancéreuses de molécules de surface et de cytokines libérées dans l'environnement tumoral, qui vont activement inhiber le système immunitaire. Le 3<sup>ème</sup> est la perte à l'intérieur des cellules cancéreuses des voies de mort cellulaire déclenchées par les cellules immunitaires pour tuer les cellules cancéreuses.

Les techniques de génomique analysant des milliers de gènes des cellules cancéreuses en un seul test sont elles aussi en développement accéléré. Cette technologie est principalement utilisée pour rechercher des mutations pouvant être ciblées par des médicaments inhibiteurs spécifiques. Mais elle peut également servir à mettre en évidence les mécanismes d'échappement à la surveillance immunitaire utilisés par les cellules cancéreuses. De plus, les mutations acquises par les cellules cancéreuses au cours de leur développement constituent autant de cibles potentielles pour les cellules

cancéreuses. Ainsi, il devient possible de définir sur quelle voie du système immunitaire il faut agir pour restaurer l'activité immunologique anti-cancéreuse.

La manipulation du système immunitaire de façon spécifique à un patient, en se basant sur l'analyse par les techniques de génomique des voies d'échappement à l'immuno-surveillance, représente une nouvelle approche très prometteuse pour les cancers réfractaires ou en rechute.

14h40 à 15h00

## ***LOSS OF C-MYC AND CHROMATIN ACETYLATION INDUCE EPIGENETIC REPROGRAMMING IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA***

NOEL RAYNAL, MD, Professeur sous octroi adjoint au Département de Pharmacologie, Université de Montréal. Directeur de la plateforme de criblage, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

### **Résumé**

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) represents 25% of all pediatric cancers. Since 20% of patients do not respond to the treatment, relapse ALL is the main cause of death by disease in children, underlying the importance of new therapeutic options. Cancer cell epigenome is altered leading to silencing of tumor suppressors and activation of oncogenes. These epigenetic modifications have profound impact on cell phenotype, causing loss of differentiation and unlimited cell proliferation. Epigenetic aberrations at the levels of DNA methylation and chromatin modifications are actionable therapeutic targets. Epigenetic drugs reset cancer cell epigenome leading to cancer cell differentiation and apoptosis. In a drug screening initiative, we recently reported a series of FDA-approved drugs with unsuspected epigenetic and anticancer activities. Here, we tested in a secondary screen the activity of these drugs in a panel of ALL cell lines (MOLT-4, NALM-6, REH). We found that proscillaridin A, a cardiac glycoside used for heart failure treatment, was the most active with IC<sub>50</sub> values in the low nanomolar range, suggesting drug repositioning potential. To characterize its mechanism of action, we performed RNA sequencing and gene set enrichment analysis in ALL cells treated with proscillaridin A at 5 nM for 48h. We observed that several thousand genes were up- or down-regulated. Most significant up-regulated gene sets were associated with cell differentiation and apoptosis pathways whereas down-regulated gene sets were associated with C-MYC target genes. C-MYC is a master oncogenic driver in ALL and one of the most common drivers in human cancer that amplifies the expression of cell proliferation genes marked by histone acetylation. In only 8 hours after treatment, C-MYC protein levels were rapidly decreased, explaining why its gene targets were down-regulated. Notably, C-MYC rapid down-regulation was associated with a 75% reduction of its lysine acetylation whose loss is known to precede MYC degradation. We identified that loss of acetylation was associated with rapid down-regulation of lysine acetyltransferases CBP, P300 and Tip60. Consequently, we also detected significant decreases in histone 3 acetylation levels (H3K14ac, H3K9ac, and H3K27ac), while histone 4 acetylation was not affected. Altogether, our findings show that targeting lysine acetyltransferase expression simultaneously induces loss of C-MYC and H3 acetylation leading to epigenetic reprogramming in ALL cells. This therapeutic strategy, using drugs such as proscillaridin A, has the potential to reprogram cancer cells that are driven by MYC overexpression or hyperactivation.

15h00

## **PÉRIODE DE QUESTIONS**

15h15

## **PAUSE**

15h35 à 15h55

### **PARCOURS ET ENJEUX PSYCHOLOGIQUES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT EN CONTEXTE DE RÉCIDIVE DE CANCER**

CLAIRE LONGPRÉ, M.Ps., scolarité doctorale. Psychologue clinicienne depuis 17 ans en hématologie-oncologie, CHU Ste-Justine.

#### **Résumé**

Lors de la rechute annoncée, différentes réactions et stratégies d'adaptation sont identifiées chez l'enfant ou l'adolescent. Partage d'illustrations de cas cliniques rencontrés lors des séances psychothérapeutiques afin d'orienter notre accompagnement auprès de ces jeunes à cette étape de la maladie.

15h55 à 16h15

### **LES THÉRAPIES CIBLÉES AU CHU SAINTE-JUSTINE**

MONIA MARZOUKI, MD, CHU Sainte-Justine, Hémato-oncologie, Unité de consultation en soins palliatifs

Professeur adjoint de clinique, Département de Pédiatrie, Université de Montréal.

STÉPHANIE VAIRY, MD, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

16h15 à 16h35

### **LES SOINS PALLIATIFS PÉDIATRIQUES: RÔLE DES INFIRMIÈRES**

LYSANNE DAOUST, inf. clin. et AUDREY STYPULKOWSKY, inf. clin., CHU Sainte-Justine, Unité de consultation en soins palliatifs

16h35 à 16h55

## **L'ÉTHIQUE DES INVESTIGATIONS POUR LES CANCERS RÉFRACTAIRES: PERCEPTION DES PARENTS ET DES INTERVENANTS**

ANNIE JANVIER, MD, Ph.D., Professeure agrégée, Département de pédiatrie, Université de Montréal. Néonatalogiste et clinicienne-chercheuse, Unité des soins intensifs néonataux, CHU Sainte-Justine. Membre, Unité d'éthique clinique, CHU Sainte-Justine. Codirectrice, microprogramme et maîtrise en éthique clinique pédiatrique, Université de Montréal.

### **Résumé**

La thérapie ciblée prend de l'essor en oncologie pédiatrique. L'étude TRICEPS est une étude de faisabilité sur les thérapies ciblées personnalisées. Les familles d'enfants avec une tumeur solides réfractaire (survie de 10% ou moins) sont approchées pour participer : biopsie, analyse de la tumeur, l'identification (ou non) d'une mutation connue et identification (ou non) d'une thérapie ciblée spécifique (disponible ou non). Ce genre de recherche a entraîné des réflexions éthiques au sein de la communauté médicale gravitant autour de ces patients et leur famille.

But : Faire une évaluation 360<sup>O</sup> des perspectives de tous les acteurs impliqués dans l'étude : les parents, des cliniciens, les chercheurs et les éthiciens.

Méthodes : questionnaire de tous les individus impliqués dans l'étude TRICEPS. Ce questionnaire a été co-construit avec des parents d'enfants qui ont eu des cancers solides réfractaires. Les questions ouvertes du questionnaire ont été évaluées en utilisant une méthode qualitative.

Résultats : 97 participants (dont 18 parents); taux de réponse de 80% de ceux qui ont participé au protocole de l'étude, ou qui ont pris soins des patients dans l'étude. Les participants trouvent que cette étude est une étude moralement acceptable, mais les parents jugent cette étude plus favorablement que les oncologues et les éthiciens. 92% estiment que l'étude TRICEPS n'est pas de l'acharnement thérapeutique et 82% estiment qu'il ne serait pas acceptable pour un clinicien de ne pas proposer cette étude aux parents de manière unilatérale. 76% estiment que le risque de mortalité relié à la biopsie devrait-être < 10%.

Motivation à participer : espoir de guérison (dernier recours), aider la science et les avancées en oncologie.

Bénéfices de l'étude (pour les enfants) : Améliorer sa qualité de vie; optimiser la médication; espoir de guérison; prolonger la vie: « *Peut-être qu'une molécule pourra lui permettre de rencontrer sa petite sœur* » (mère)

Bénéfices (pour les parents) : être un bon parent; avoir « tout fait » « *On aura tout essayé pour lui, pour sa santé* »; comprendre l'origine du cancer; décider de l'orientation de soins« *il sera plus facile de passer en mode palliatifs, c'est la dernière chance* »; être partenaire de soins, dans l'équipe.

16h55 à 17h15

## **PÉRIODE DE QUESTIONS**

17H15

## **CLÔTURE**