# Vous avez dit thérapies ciblées ?

## (… et immunothérapie ?)

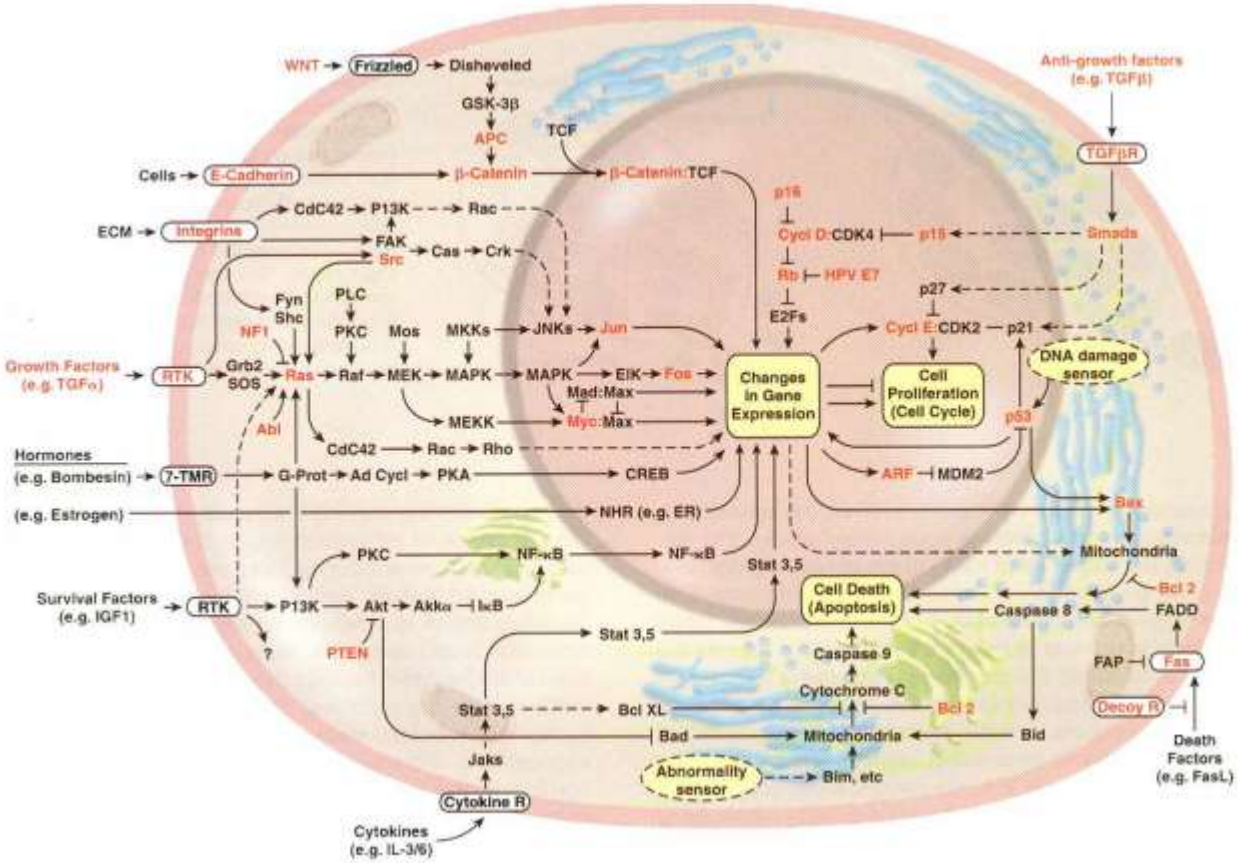
Dr Chloé PUISEUX

Journée POHO du 06 novembre 2020



GRAND OUEST CANCER ENFANT

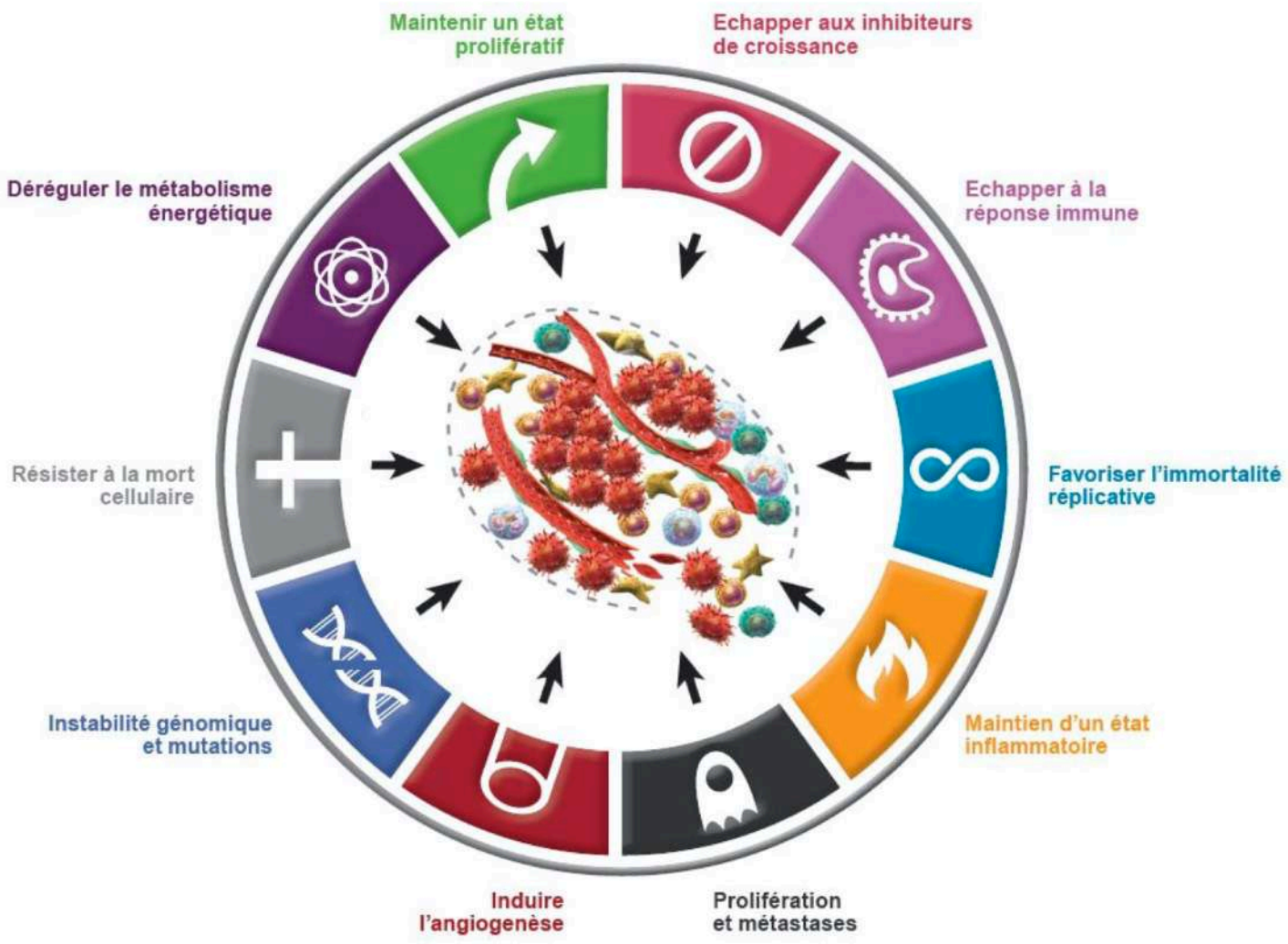
# Objectifs



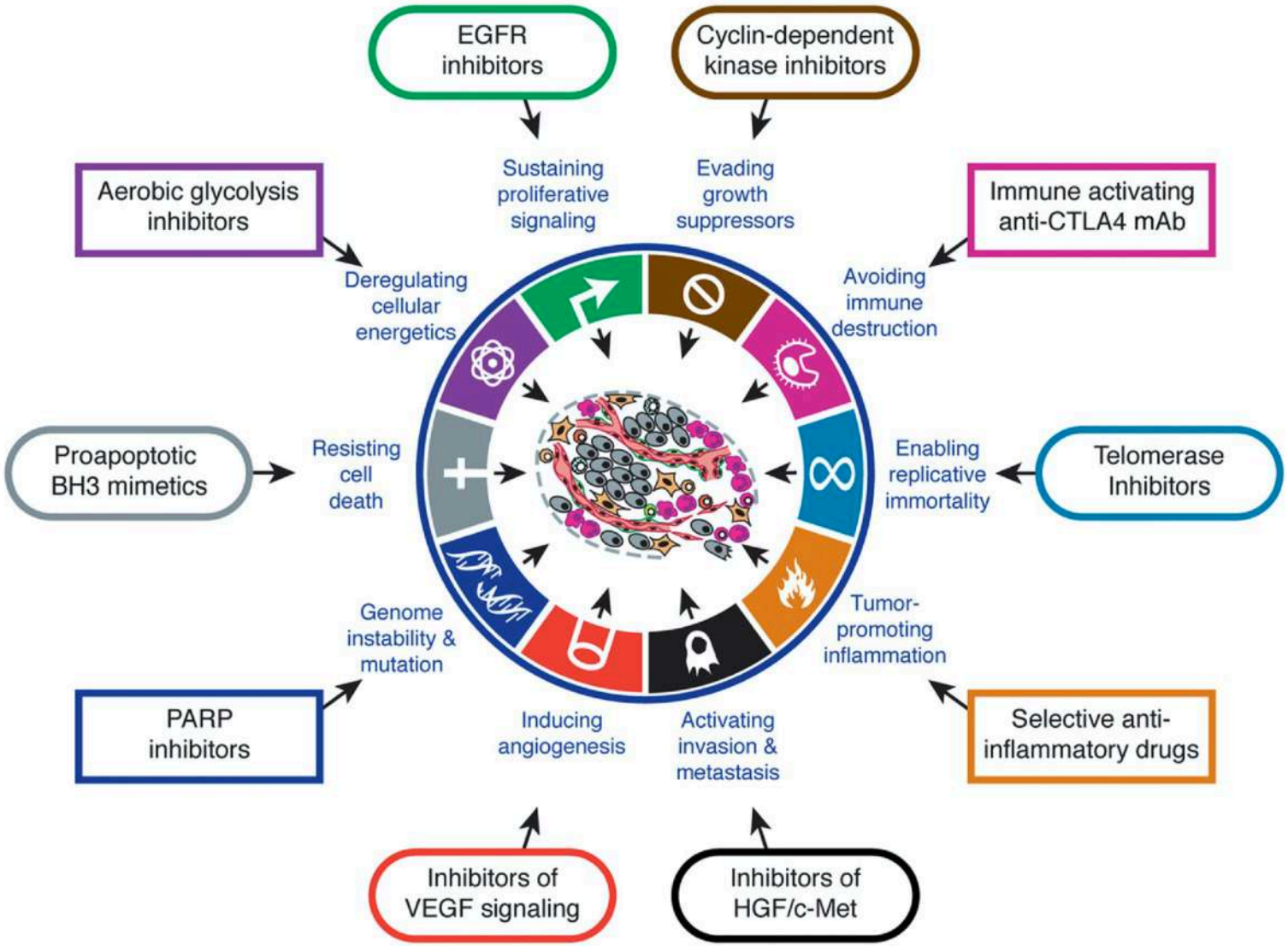

Hanahan D, Weinberg RA. *Cell*. 2000;100:57-70

# Le cancer : qu'est ce que c'est ?

Multiplication et prolifération anarchique de cellules clonales



# Les moyens de freiner la croissance tumorale

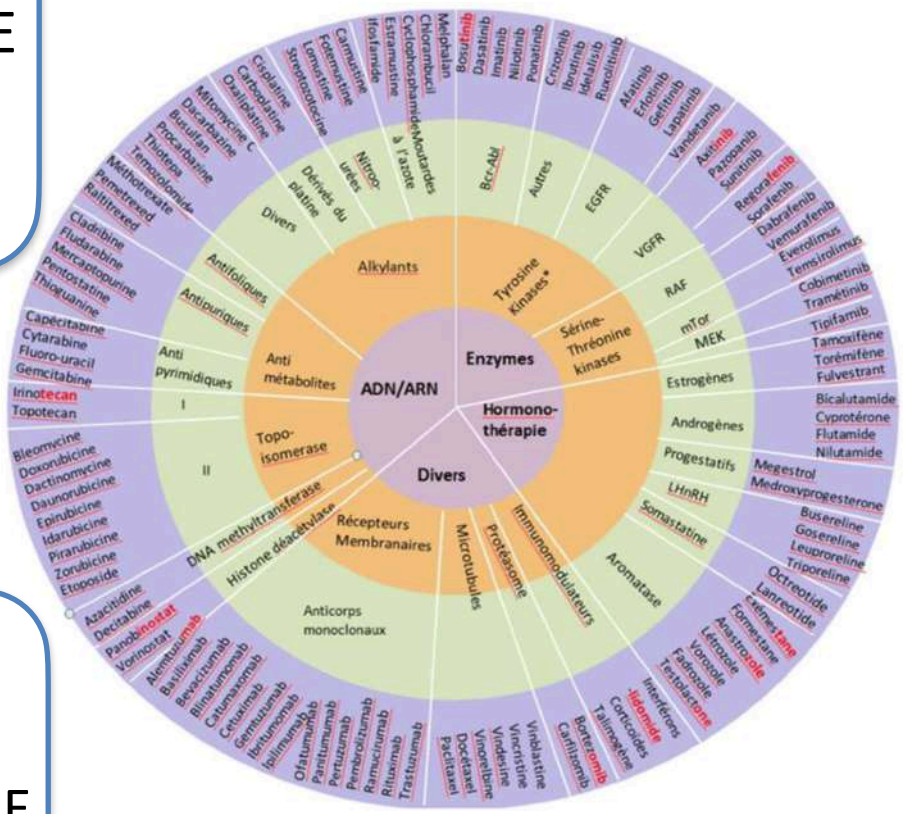


# Quelles sont les armes thérapeutiques

CHIMIOTHERAPIE

THERAPIES CIBLEES

IMMUNOTHERAPIE

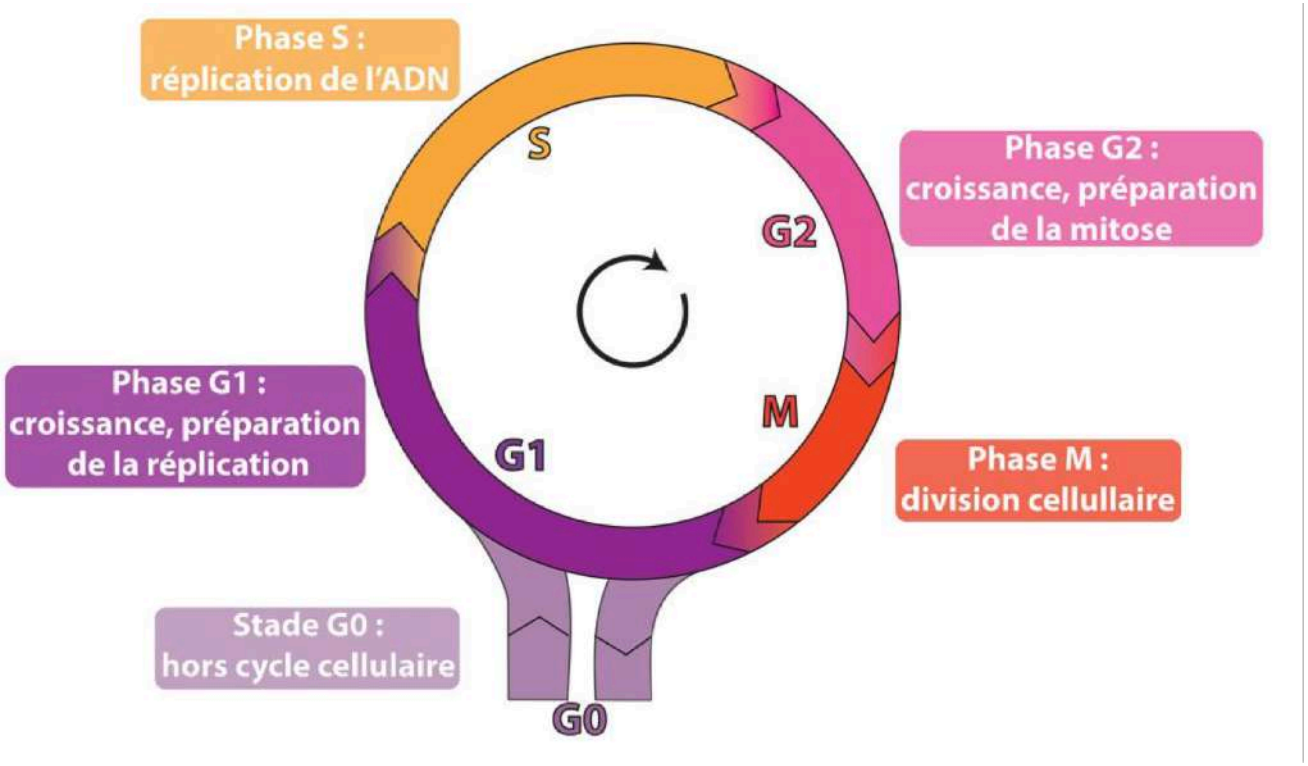


# La chimiothérapie

Agit sur la cellule en division cellulaire en bloquant une étape du cycle cellulaire

Cible toutes les cellules du corps en train de se diviser

Surtout les cellules à renouvellement rapide d'où la toxicité (alopécie, mucite, toxicité hématologique)



# L'immunothérapie active

N'attaque pas directement la cellule tumorale

Mais stimule le système immunitaire à reconnaitre et neutraliser les cellules tumorales

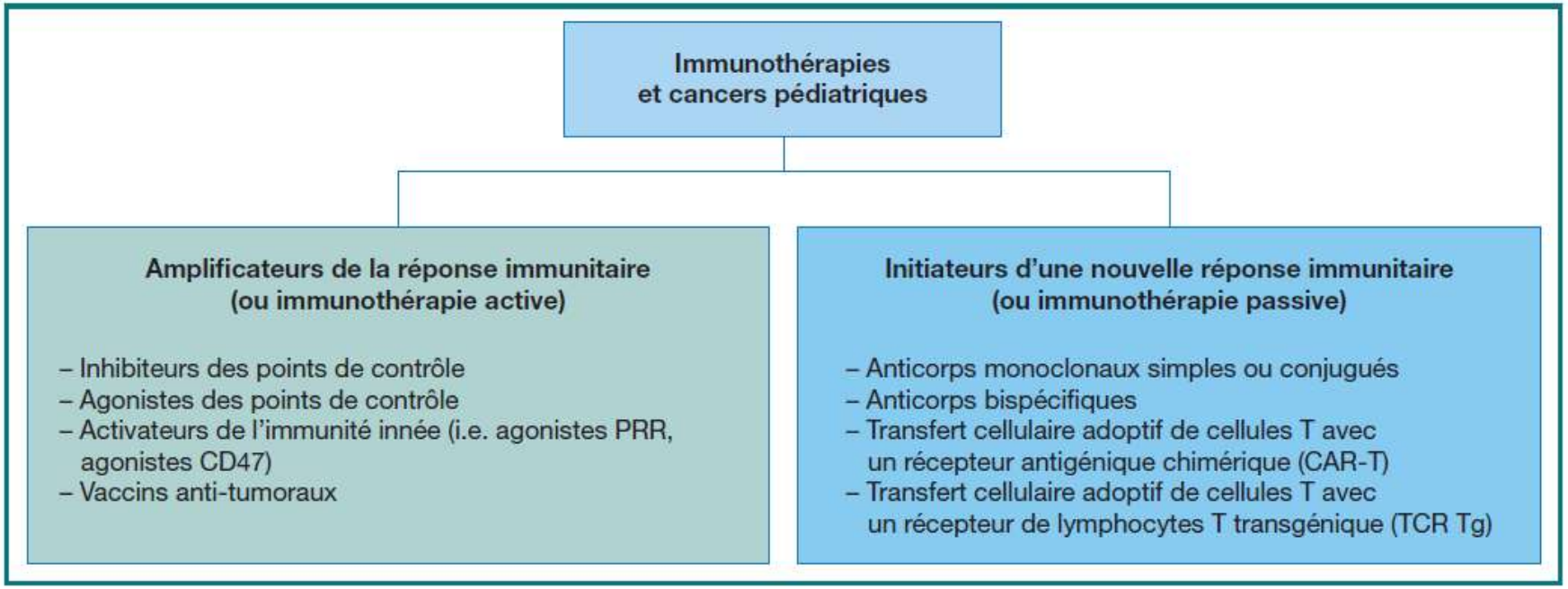


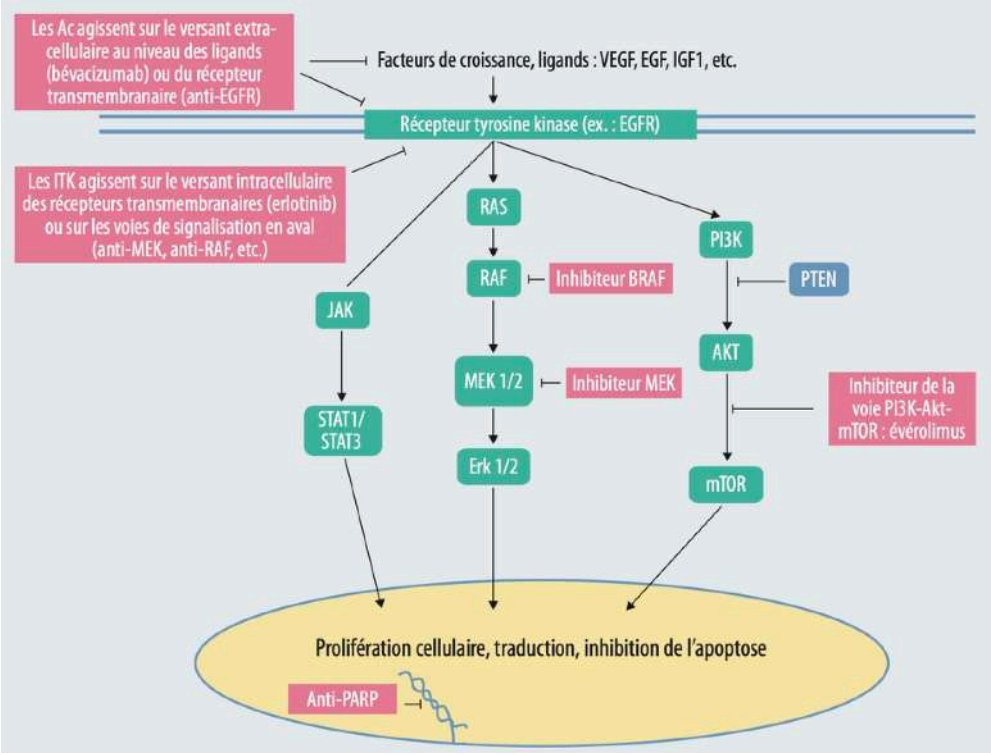

FIGURE 2
**Immunothérapies en oncologie pédiatrique**

Nouvelles perspectives dans l'immunothérapie des cancers pédiatriques C. Pasqualini, F. Rialland, D.Valteau-Couanet, J. Michon, V.Minard-Colin

# Les thérapies ciblées, qu'est ce que c'est

Bloquer le développement tumoral en ciblant une anomalie génétique spécifique de la tumeur : médecine de précision

Leur mode d'action principal est donc de bloquer les voies cellulaires qui permettent la prolifération, la néoangiogçenèse et l'invasion



# Les familles

2 grandes familles:

anticorps spécifiques « monoclonaux » :

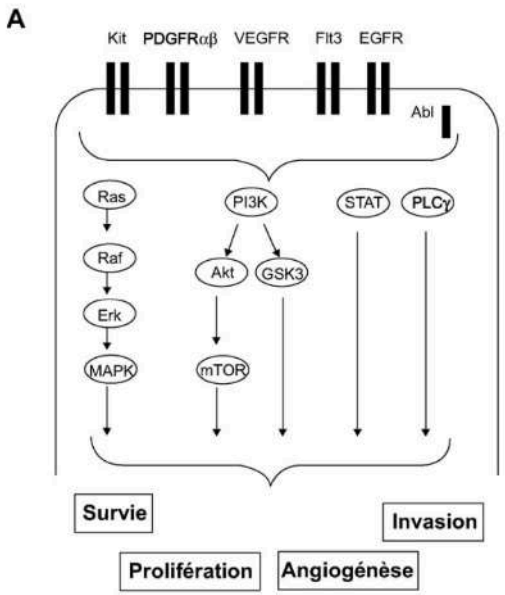
-mab

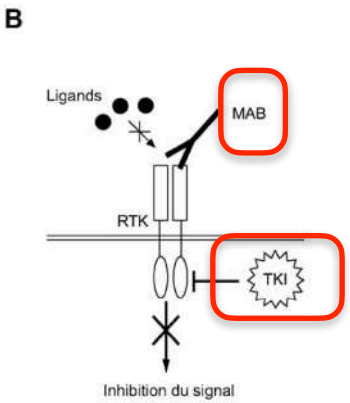
IV

petites molécules « inhibitrices » :

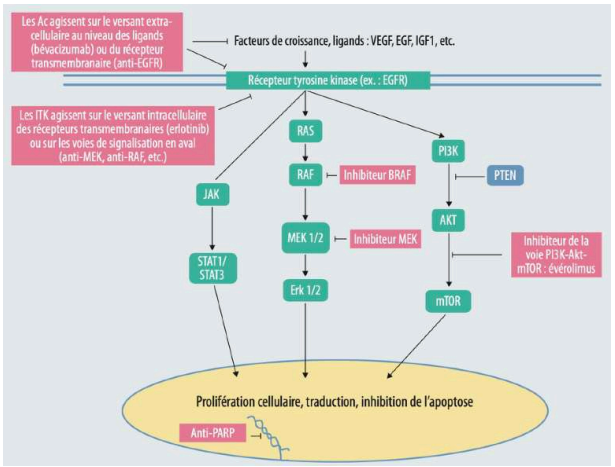
-ib

PO




Jubert 2011



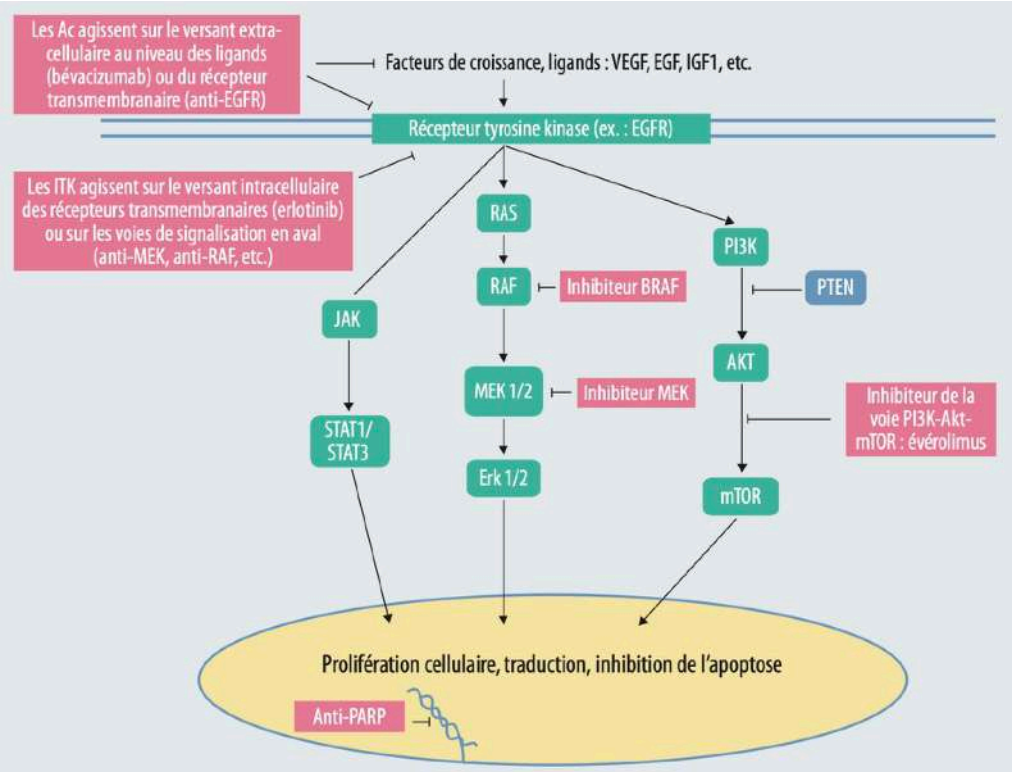
# Les anticorps monoclonaux

dirigés contre une cible : empêche la fixation du ligand contre le récepteur

Ils sont spécifiques de leur cible extra-cellulaire :

- Soit un récepteur transmembranaire : ex pemprolizumab
- Soit une molécule du milieu extra cellulaire : ex Bevacizumab

Administrés par voie intraveineuse

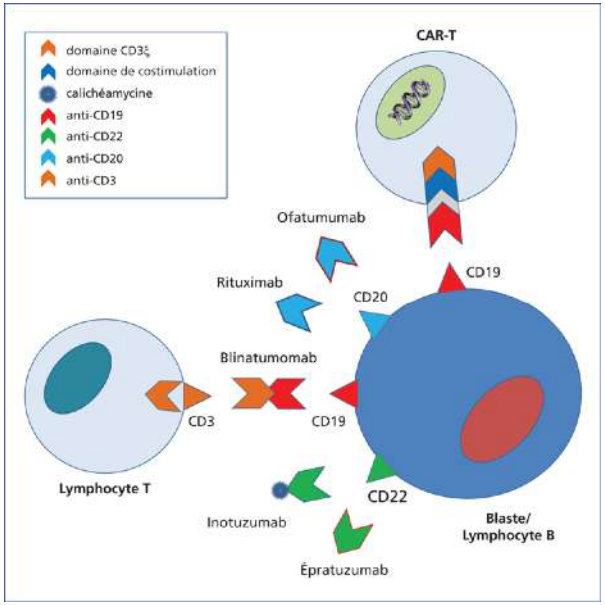


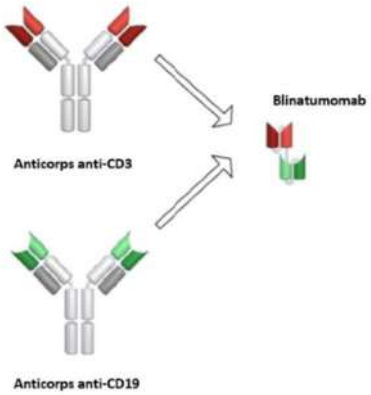
# Blinatumomab

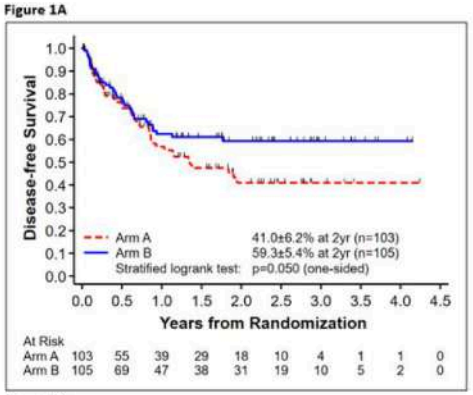
Anticorps monoclonal bispécifique

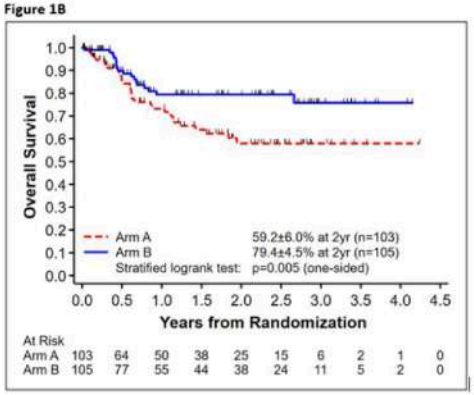
CD19 : marqueur exprimé à la surface de la plupart des cellules lymphoblastiques B

AMM : LAL B réfractaire et en rechute CD19+




A Randomized Phase 3 Trial of Blinatumomab Vs. Chemotherapy As Post-Reinduction Therapy in High and Intermediate Risk (HR/IR) First Relapse of B-Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) in Children and Adolescents/Young Adults (AYAs) Demonstrates Superior Efficacy and Tolerability of Blinatumomab: A Report from Children's Oncology Group Study AALL1331

**Patrick A. Brown, et Al , Blood, 2019**,

American Society of Hematology
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

# Blinatumomab

ADMINISTRATION DU BLINATUNOMAB :

IVC

Débit : augmentation progressive de la dose la première semaine pour arriver à un débit constant

ne jamais purger pour ne pas faire de bolus

Matériel : Pompe programmable, verouillable, avec alarme, tubulures spécifiques avec filtre intégré

ORGANISATION :

Perfusion 24/24 pendant 28 jours.

Pose de 14 jours entre 2 cycles

Hospitalisation de 7 a 10 jours, si bonne tolérance :

retour à domicile avec 2 passages infirmiers quotidiens et surveillance en HDJ

EFFETS INDESIRABLES :

Relargage cytokinique (prévention par Dexaméthasone)

Convulsions

Autres événements neurologiques : ataxie, dysarthrie, tremblements …

# Inhibiteurs de tyrosine kinase

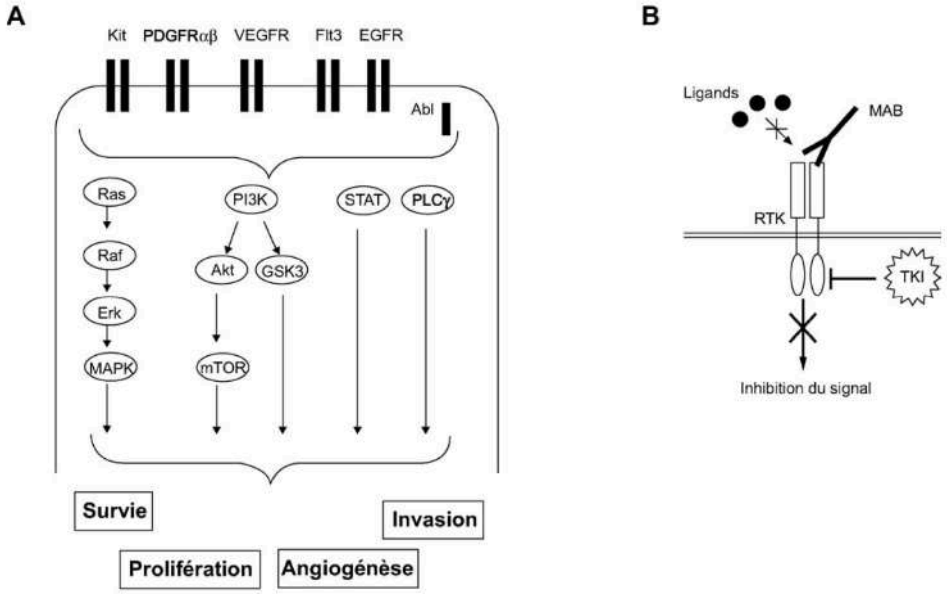
La plupart des cascades de signalisation menant à la prolifération sont médiées par des protéines ayant une activité tyrosine kinase

Ces protéines peuvent soit être :

- à la surface cellulaire et avoir un domaine extra cellulaire ; un transmembranaire et un intracellulaire
- intracytoplasmique

Les ITK peuvent donc entrer dans la cellule et freiner la cascade en se fixant sur les sites ATP des protéines kinases

Par voie orale



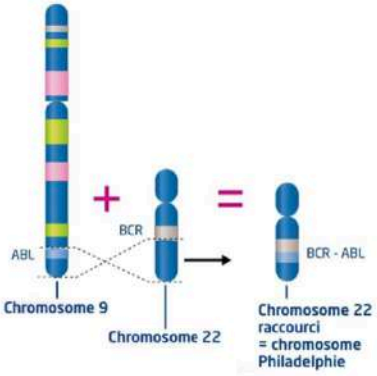
# Imatinib

« Leucémie à chromosome philadelphia » : translocation (9 ; 22)

Aboutit à un gène de fusion : BCR-ABL produisant une protéine ayant une activité tyrosine kinase

L'imatinib bloque partiellement le site de liaison à l'ATP de la protéine de fusion BCR/ABL

Initialement utilisé dans la LMC de l'adulte



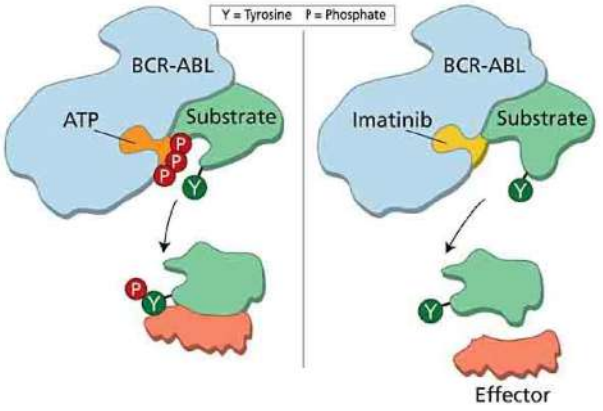
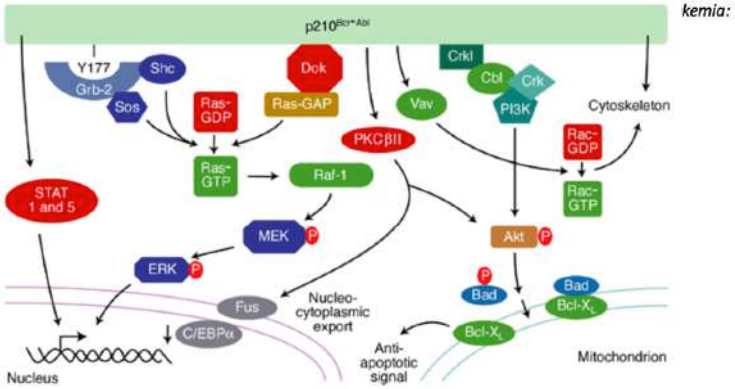




*Figure 3: Formati* *kemia:*

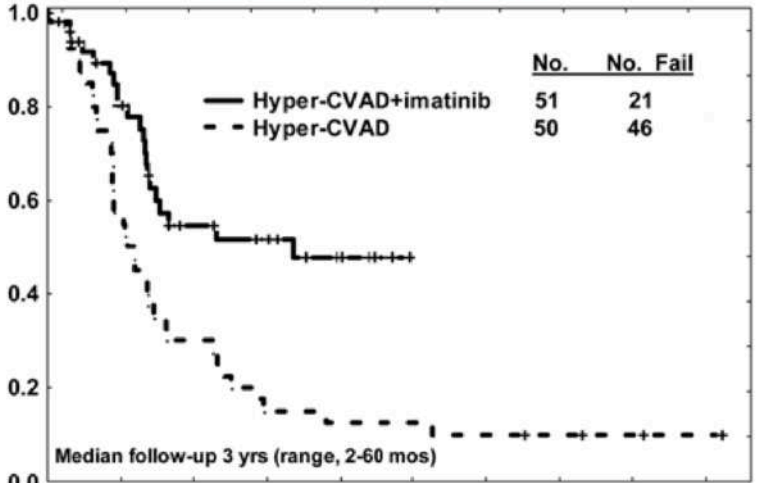



Some of the cellular events activated by Bcr–Abl

Expert Reviews in Molecular Medicine©2003 Cambridge University Press

A

**Thomas et al., Blood 2004**



# En pratique

# Pour qui ?

Traitement de première ligne

LAL avec transcrit BCR-ABL : Imatinib

Neuroblastome métastatique : AntiGD2

Gliome du tronc cérébral : Everolimus ou autres thérapies ciblées

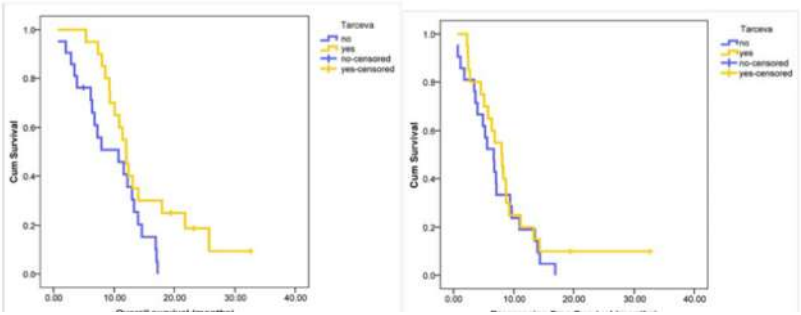
Au sein d'essai thérapeutique

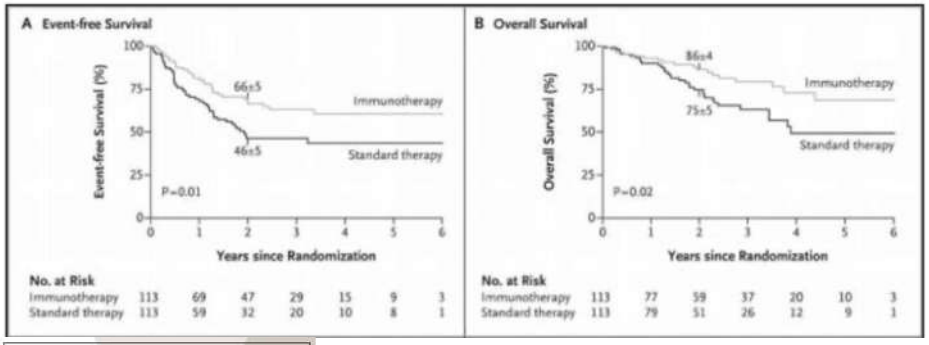
Protocole E-SMART

Essais de phases précoces

A visée compassionnelle

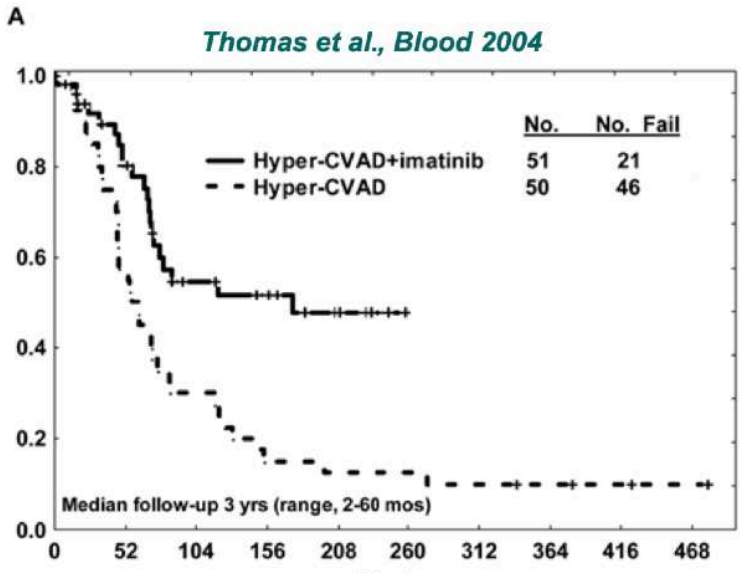
En situation palliative : permet une bonne qualité de vie



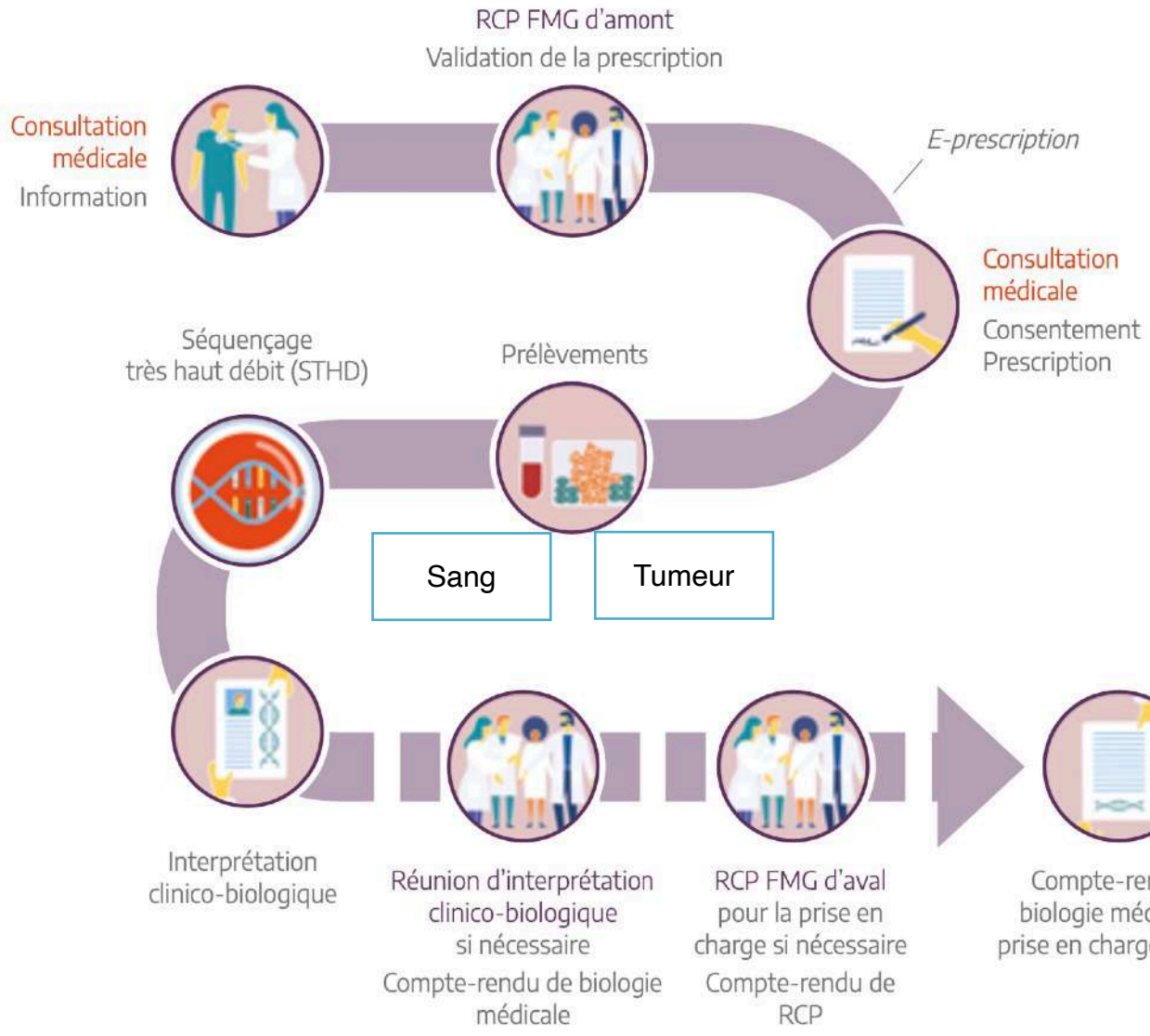



**Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma.**
Yu, Alice; Gilman, Andrew; Ozkaynak, Fevzi; London, Wendy; Kreissman, Susan; Chen, Helen; Smith, Malcolm; Anderson, Barry; Villablanca, Judith; Matthay, Katherine; Shimada, Hiro; Grupp, Stephan; Seeger, Robert; Reynolds, Patrick; Buxton, Allen; Reisfeld, Ralph; Gillies, Steven; Cohn, Susan; Maris, John; Sondel, Paul

New England Journal of Medicine. 363(14):1324-1334, September 30, 2010.
DOI : 10.1056/NEJMoa0911123



# Quel parcours ?



# Comment ?

Analyse moléculaire détaillée de la tumeur

**DNA GENE LIST: ENTIRE CODING SEQUENCE FOR THE DETECTION OF BASE SUBSTITUTIONS, INSERTION/DELETIONS, AND COPY NUMBER ALTERATIONS**

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *ABL1* | *ACVR1B* | *AKT1* | *AKT2* | *AKT3* | *ALK* | *ALOX12B* | *AMER1 (FAM123B)* | *APC* |
| *AR* | *ARAF* | *ARFRP1* | *ARID1A* | *ASXL1* | *ATM* | *ATR* | *ATRX* | *AURKA* |
| *AURKB* | *AXIN1* | *AXL* | *BAP1* | *BARD1* | *BCL2* | *BCL2L1* | *BCL2L2* | *BCL6* |
| *BCOR* | *BCORL1* | *BRAF* | *BRCA1* | *BRCA2* | *BRD4* | *BRIP1* | *BTG1* | *BTG2* |
| *BTK* | *C11orf30 (EMSY)* | *C17orf39 (GID4)* | *CALR* | *CARD11* | *CASP8* | *CBFB* | *CBL* | *CCND1* |
| *CCND2* | *CCND3* | *CCNE1* | *CD22* | *CD274 (PD-L1)* | *CD70* | *CD79A* | *CD79B* | *CDC73* |
| *CDH1* | *CDK12* | *CDK4* | *CDK6* | *CDK8* | *CDKN1A* | *CDKN1B* | *CDKN2A* | *CDKN2B* |
| *CDKN2C* | *CEBPA* | *CHEK1* | *CHEK2* | *CIC* | *CREBBP* | *CRKL* | *CSF1R* | *CSF3R* |
| *CTCF* | *CTNNA1* | *CTNNB1* | *CUL3* | *CUL4A* | *CXCR4* | *CYP17A1* | *DAXX* | *DDR1* |
| *DDR2* | *DIS3* | *DNMT3A* | *DOT1L* | *EED* | *EGFR* | *EP300* | *EPHA3* | *EPHB1* |
| *EPHB4* | *ERBB2* | *ERBB3* | *ERBB4* | *ERCC4* | *ERG* | *ERRFI1* | *ESR1* | *EZH2* |
| *FAM46C* | *FANCA* | *FANCC* | *FANCG* | *FANCL* | *FAS* | *FBXW7* | *FGF10* | *FGF12* |
| *FGF14* | *FGF19* | *FGF23* | *FGF3* | *FGF4* | *FGF6* | *FGFR1* | *FGFR2* | *FGFR3* |
| *FGFR4* | *FH* | *FLCN* | *FLT1* | *FLT3* | *FOXL2* | *FUBP1* | *GABRA6* | *GATA3* |
| *GATA4* | *GATA6* | *GNA11* | *GNA13* | *GNAQ* | *GNAS* | *GRM3* | *GSK3B* | *H3F3A* |
| *HDAC1* | *HGF* | *HNF1A* | *HRAS* | *HSD3B1* | *ID3* | *IDH1* | *IDH2* | *IGF1R* |
| *IKBKE* | *IKZF1* | *INPP4B* | *IRF2* | *IRF4* | *IRS2* | *JAK1* | *JAK2* | *JAK3* |
| *JUN* | *KDMSA* | *KDM5C* | *KDM6A* | *KDR* | *KEAP1* | *KEL* | *KIT* | *KLHL6* |
| *KMT2A (MLL)* | *KMT2D (MLL2)* | *KRAS* | *LTK* | *LYN* | *MAF* | *MAP2K1 (MEK1)* | *MAP2K2 (MEK2)* | *MAP2K4* |
| *MAP3K1* | *MAP3K13* | *MAPK1* | *MCL1* | *MDM2* | *MDM4* | *MED12* | *MEF2B* | *MEN1* |
| *MERTK* | *MET* | *MITF* | *MKNK1* | *MLH1* | *MPL* | *MRE11A* | *MSH2* | *MSH3* |
| *MSH6* | *MST1R* | *MTAP* | *MTOR* | *MUTYH* | *MYC* | *MYCL (MYCL1)* | *MYCN* | *MYD88* |
| *NBN* | *NF1* | *NF2* | *NFE2L2* | *NFKBIA* | *NKX2-1* | *NOTCH1* | *NOTCH2* | *NOTCH3* |
| *NPM1* | *NRAS* | *NSD3 (WHSC1L1)* | *NTSC2* | *NTRK1* | *NTRK2* | *NTRK3* | *P2RY8* | *PALB2* |
| *PARK2* | *PARP1* | *PARP2* | *PARP3* | *PAX5* | *PBRM1* | *PDCD1 (PD-1)* | *PDCD1LG2 (PD-L2)* | *PDGFRA* |
| *PDGFRB* | *PDK1* | *PIK3C2B* | *PIK3C2G* | *PIK3CA* | *PIK3CB* | *PIK3R1* | *PIM1* | *PMS2* |
| *POLD1* | *POLE* | *PPARG* | *PPP2R1A* | *PPP2R2A* | *PRDM1* | *PRKAR1A* | *PRKCI* | *PTCH1* |
| *PTEN* | *PTPN11* | *PTPRO* | *QKI* | *RAC1* | *RAD21* | *RADS1* | *RADS1B* | *RADS1C* |
| *RADS1D* | *RADS2* | *RADS4L* | *RAF1* | *RARA* | *RB1* | *RBM10* | *REL* | *RET* |
| *RICTOR* | *RNF43* | *ROS1* | *RPTOR* | *SDHA* | *SDHB* | *SDHC* | *SDHD* | *SETD2* |
| *SF3B1* | *SGK1* | *SMAD2* | *SMAD4* | *SMARCA4* | *SMARCB1* | *SMO* | *SNCAIP* | *SOCS1* |
| *SOX2* | *SOX9* | *SPEN* | *SPOP* | *SRC* | *STAG2* | *STAT3* | *STK11* | *SUFU* |
| *SYK* | *TBX3* | *TEK* | *TET2* | *TGFBR2* | *TIPARP* | *TNFAIP3* | *TNFRSF14* | *TP53* |
| *TSC1* | *TSC2* | *TYRO3* | *U2AF1* | *VEGFA* | *VHL* | *WHSC1* | *WT1* | *XPO1* |
| *XRCC2* | *ZNF217* | *ZNF703* | | | | | | |

**DNA GENE LIST: FOR THE DETECTION OF SELECT REARRANGEMENTS**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *ALK* | *BCL2* | *BCR* | *BRAF* | *BRCA1* | *BRCA2* | *CD74* | *EGFR* | *ETV4* |
| *ETV5* | *ETV6* | *EWSR1* | *EZR* | *FGFR1* | *FGFR2* | *FGFR3* | *KIT* | *KMT2A (MLL)* |
| *MSH2* | *MYB* | *MYC* | *NOTCH2* | *NTRK1* | *NTRK2* | *NUTM1* | *PDGFRA* | *RAF1* |
| *RARA* | *RET* | *ROS1* | *RSPO2* | *SDC4* | *SLC34A2* | *TERC** | *TERT*** | *TMPRSS2* |

# Comment ?

## Genomic Signatures
**Microsatellite status** - MSI-Intermediate
**Tumor Mutational Burden** - TMB-Intermediate (16 Muts/Mb)

## Gene Alterations
*For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.*

***PTEN*** K267fs*9
***ATRX*** W263*
***BCOR*** R1183*
***H3F3A*** G35R
***MLH1*** loss exons 17-19
***TP53*** R248Q, R342*

**2** Therapies approved in the EU
**0** Therapies with Lack of Response
**10** Clinical Trials

## Genomic Signatures
**Microsatellite status** - MS-Stable
**Tumor Mutational Burden** - TMB-Low (3 Muts/Mb)

## Gene Alterations
*For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.*

***PIK3CA*** H1047R
***ASXL1*** C856*
***SETD2*** C786*

**3** Disease relevant genes with no reportable alterations: ***EGFR, IDH1, PDGFRA***

**2** Therapies approved in the EU
**0** Therapies with Lack of Response
**10** Clinical Trials

→ CMTB

GUSTAVE ROUSSY
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

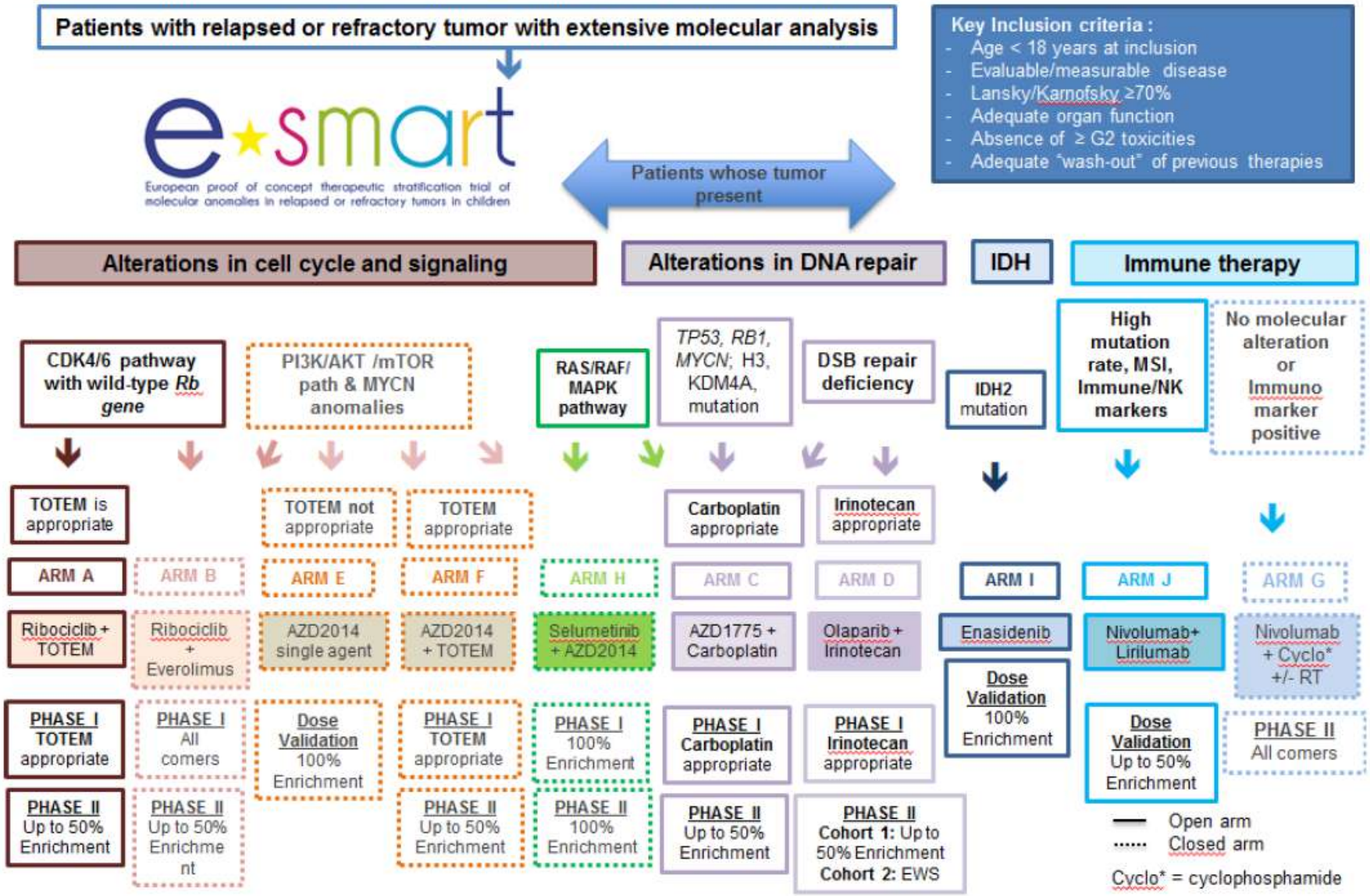
institutCurie

**MAPPYACTS: CLINICAL AND MOLECULAR TUMOR BOARD**

→ Eligibilité pour un essai ?

# Inclusion dans un essai de phase précoce

**Figure 3:** Algorithm for allocation based on molecular findings and associated treatment



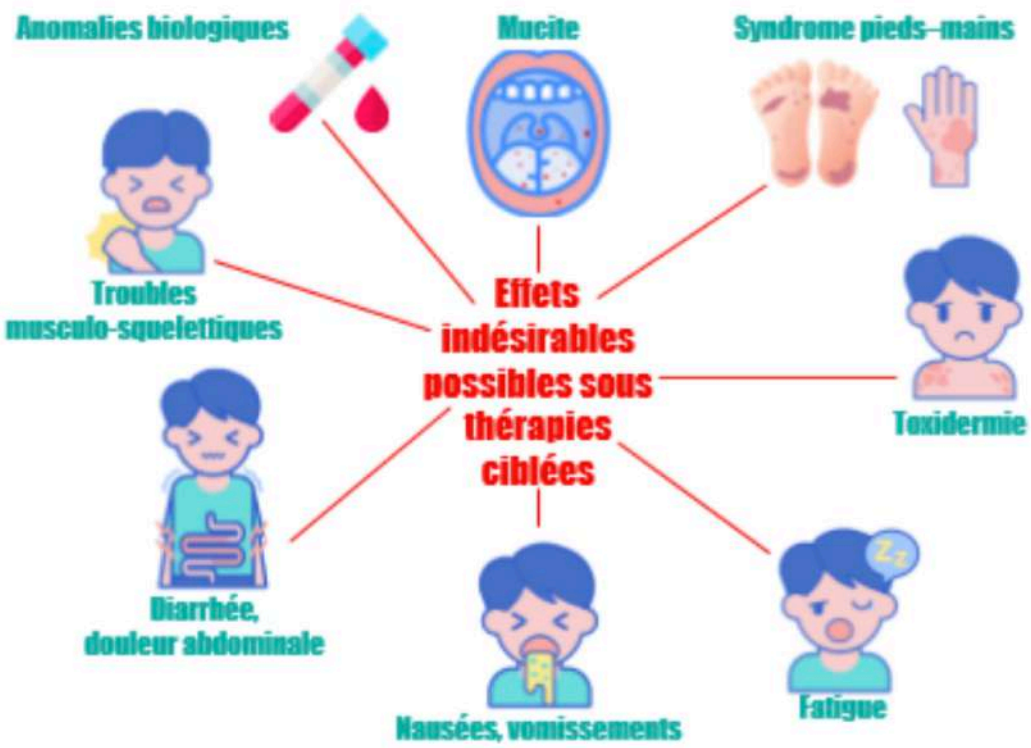
# Les effets indésirables

# Différents des chimiothérapies classiques

Peu de toxicité hématologique : moins de prises de sang nécessaires

Pas d'alopécie

Moins de nausées et de vomissements



# Toxicités dermatologiques

- Folliculite
- Syndrome main-pied
- Xérose / Eczéma sec
- Fissures
- Inflammations péri unguéales
- Mucites buccales
- Alopécie
- Éruption maculo-papuleuse
- Kératose pilaire
- Proliférations épithéliales
- Radiodermite et folliculite
- NCI-CTCAE






# Syndromes mains-pieds





# Effets indésirables

| | | |
|---|---|---|
| **Fatigue**  | Pas de gêne pour les activités quotidiennes | Continuer les activités physiques |
| | Fatigue importante ou empêchant les activités | J'appelle pour consulter |
| **Nausées, vomissements** ou perte d'appétit  **Manger léger et fréquemment, penser à boire** | Nausées ou diminution de la quantité d'aliments | Médicament contre les nausées, surveillance du poids |
| | Vomissements peu nombreux | J'appelle pour consulter |
| | Vomissements avec alimentation impossible | Consultation d'urgence |
| **Diarrhée, douleur abdominale**  | Moins de 3 selles et pas de perte de poids | J'adapte mon alimenta-tion |
| | De 4 à 6 selles par jour | J'appelle pour consulter Je surveille le poids |
| | Plus de 6 selles par jour ou perte de poids | Consultation d'urgence |

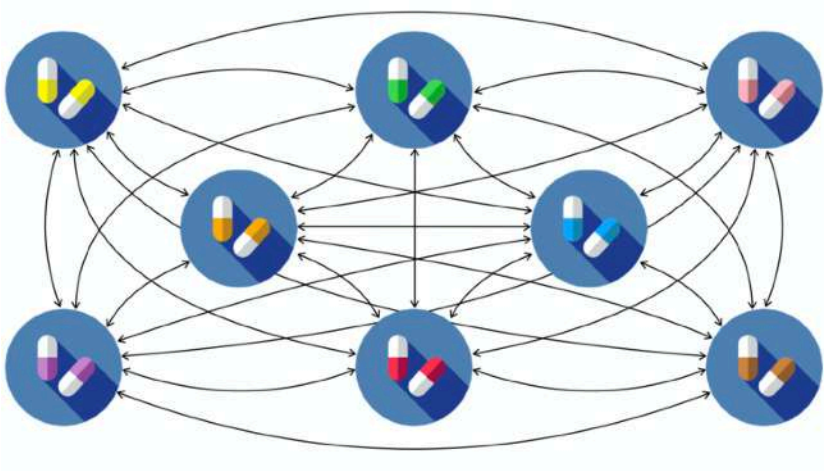
# Effets indésirables

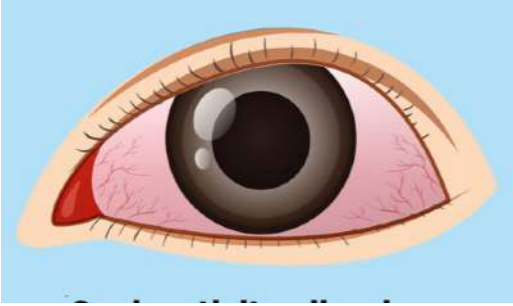
| | | |
|---|---|---|
| **Troubles musculo squelettiques**  **Douleurs dans les muscles ou les articulation** | Pas de gêne pour les activités quotidiennes | Continuer les activités physiques, paracétamol si besoin |
| | Douleur importante ou empêchant les activités | J'appelle pour consulter |
| **Anomalies biologiques**  **Prise de sang anormale** | Résultats biologiques anormaux | J'appelle pour consulter |
| **Mucite**  **Brossage des dents deux fois par jour avec BAD souple** | Bouche sensible et/ ou gencives rouges | Bains de bouche paracétamol si besoin |
| | Rougeur plus importante, douleur, aphtes | J'appelle pour consulter |
| | Aphtes avec difficultés pour manger | Consultation d'urgence |

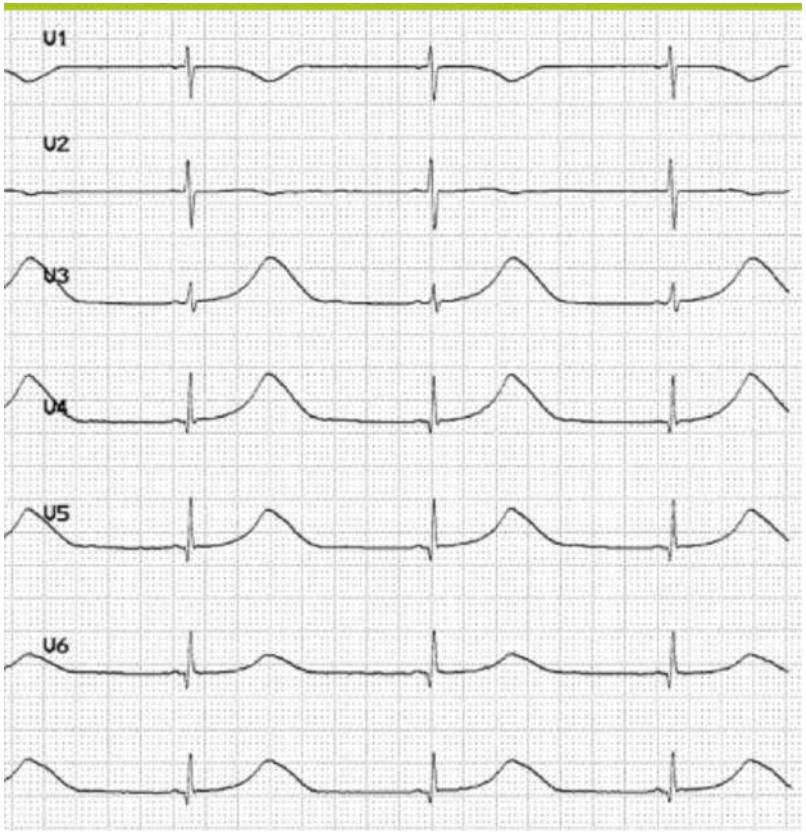
**Comité Soins de Support SFCE - ESTC-(2) - janvier 2020**

# Autres

Toxicité ophtalmologique
Toxicité cardiaque (allongement du QT)
Interactions médicamenteuses







# Les problématiques

# Les problématiques

Pas de données à long terme chez l'enfant → Etude Sacha

Quand arrêter la thérapie ciblée ?

Prix élevé

Galénique pas toujours adaptées à l'enfant

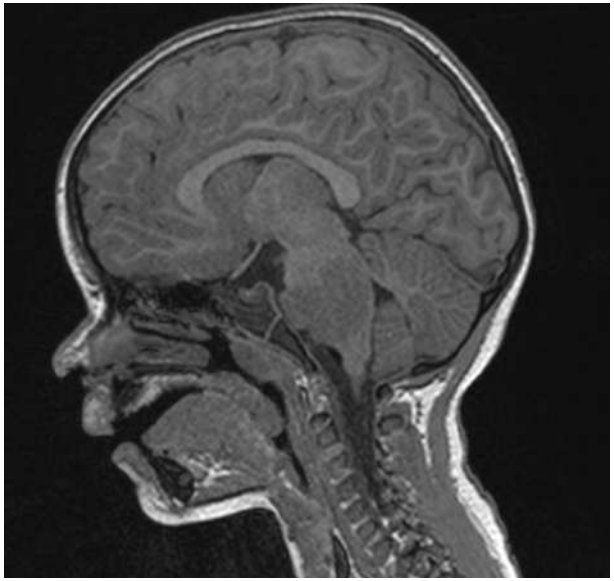
# Quelques patients Bretons

# Leane 4 ans

Gliome du tronc cérébral diagnostiqué en mars 2015

Biopsie :

- perte de PTEN,
- pas d'amplification d'EGFR ou PDGFR alpha
- Mutation PI3KR4

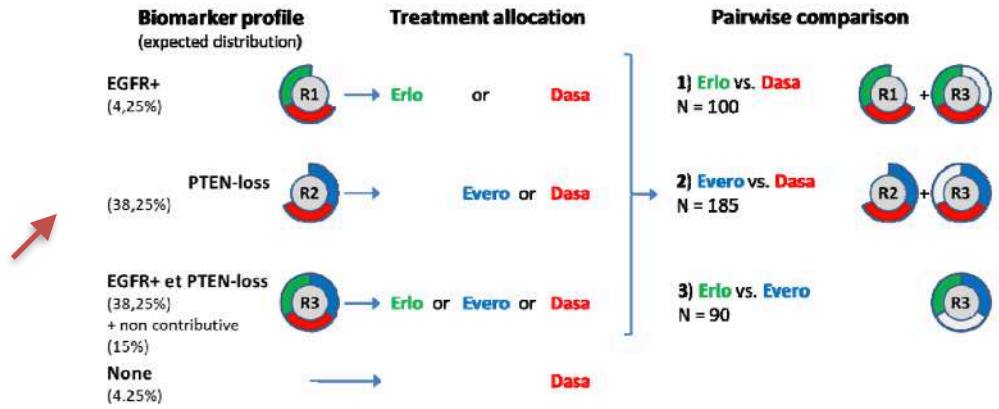


Inclusion dans le protocole BIOMEDE

- Radiothérapie + Dasatinib

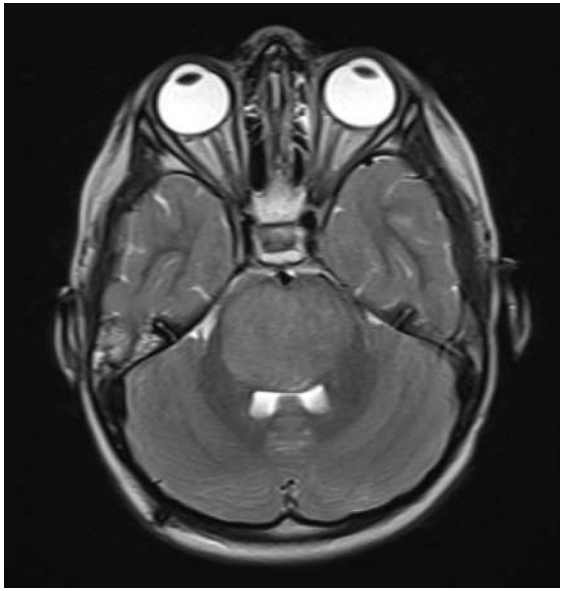
**BIOMEDE**

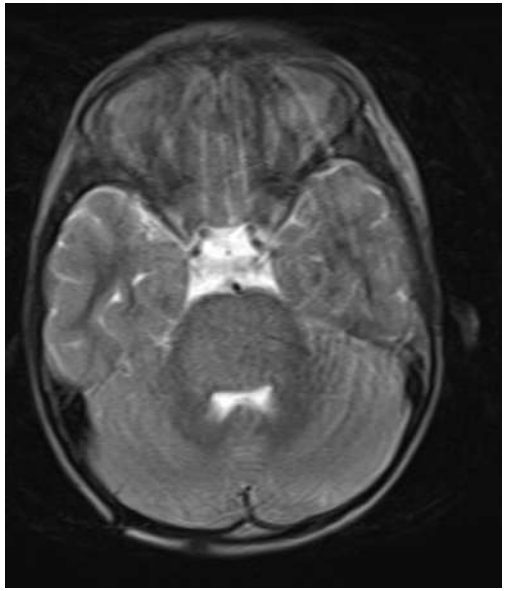
**Biological Medicine for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) Eradication**



# 6 mois après la fin de la radiothérapie

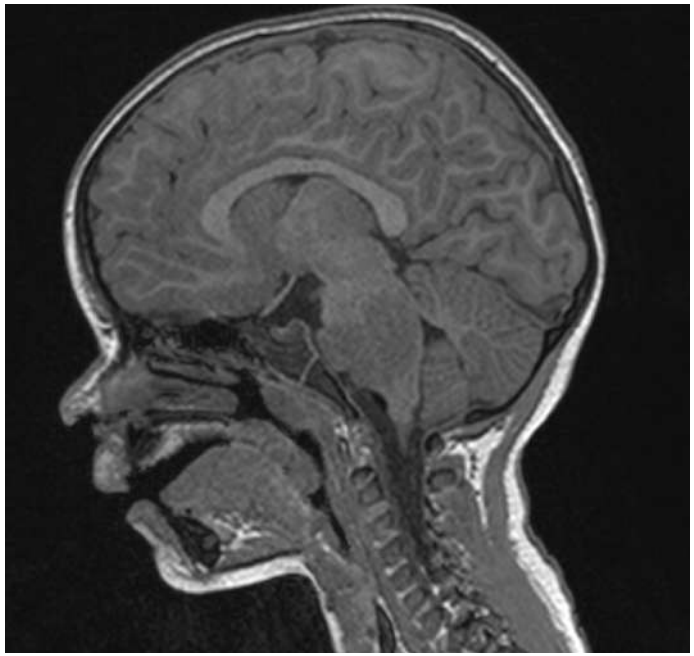
A la fin de la radiothérapie

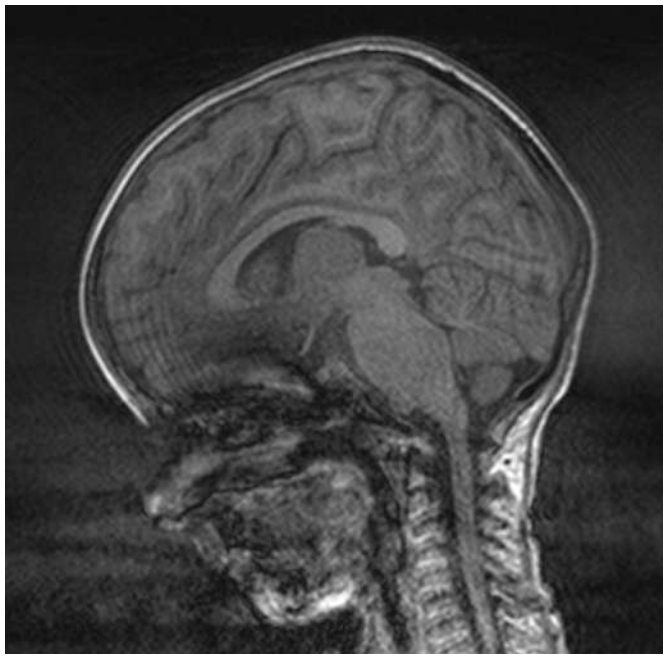




6 mois après

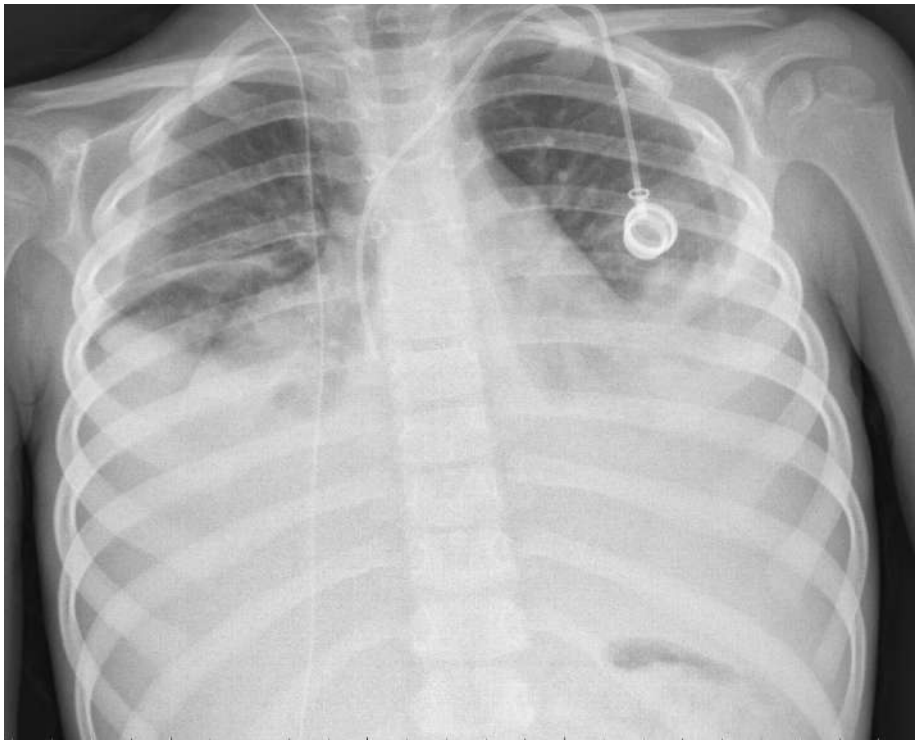
Diminution du volume tumoral de 44%

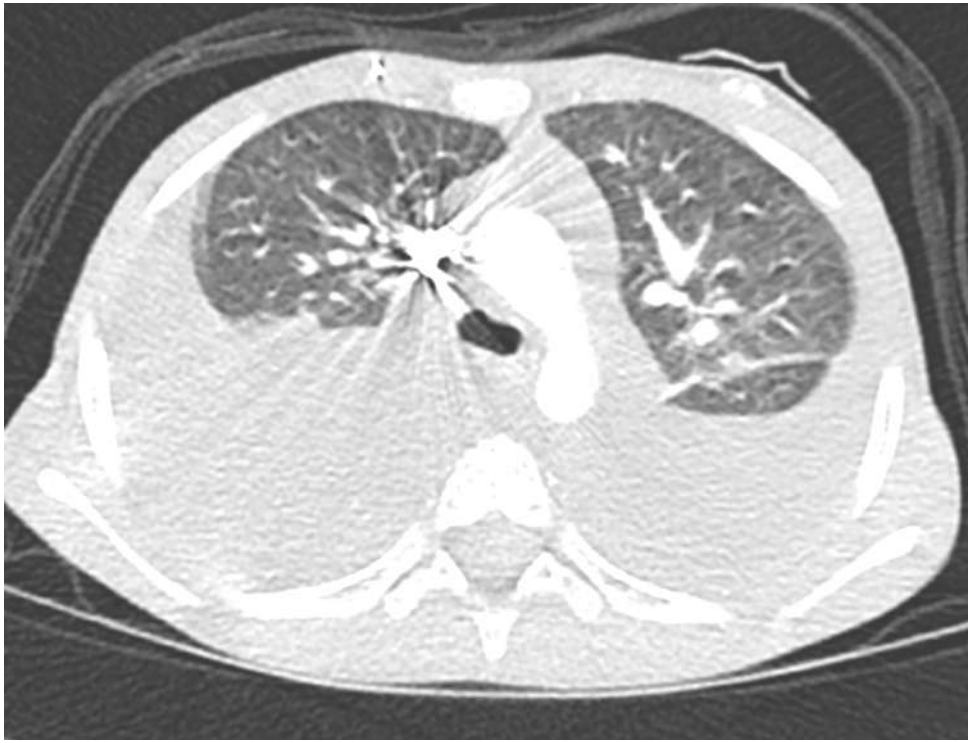




# Mais ...

Epanchement pleural bilatéral





Après 4 mois sans traitement : augmentation du volume tumoral

Traitement par Rapamune : évolution après 1 mois de traitement

Inclusion dans le protocole ESMART : Everolimus + Ribociclib pendant 1 mois

Réirradiation en mars 2017

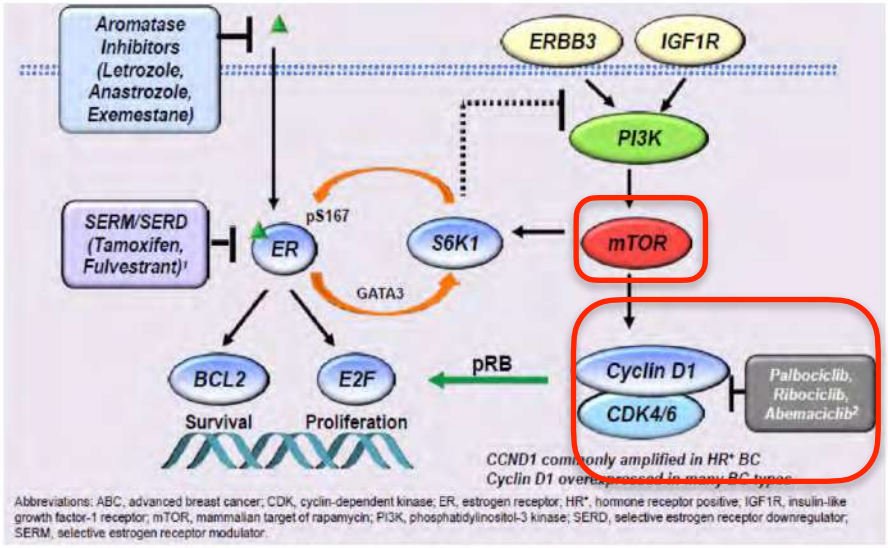
Décès en juin 2017

Durée de vie 2 ans et 3 mois (versus durée médiane de 9 mois)

Peu d'hospitalisation

Effet indésirable atypique

Mais nécessité de déplacement à Angers pour protocole ESMART




Chumsri S, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011;125:13-22; 2. Dickson MA. *Clin Cancer Res*. 2014;20:3379-3383

# Mathilde B née le 01/05/2004

Gliome des voies optiques diagnostiqué en novembre 2004 devant un nystagmus
Malvoyance extrême dès le diagnostic

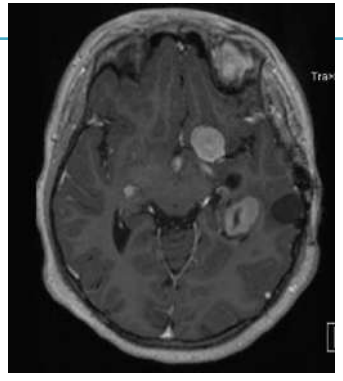
Plusieurs lignes de chimiothérapies

- SIOP LGG de novembre 2004 à mai 2006 : allergie à la Carboplatine
- BB-SFOP de février à décembre 2008 : arrêt précoce en raison de la mauvaise tolérance
- Biopsie en octobre 2015 : gangliogliome de grade I ; mutation de BRAF V600E
- Velbé de novembre 2015 à décembre 2016 : toxicité hématologique et digestive
- Chirurgie en juillet 2017
- AV compte les doigts à 50cm
- Proposition de  traitement par antiMEK/antiBRAF : refus
- Irinotécan-Avastin de novembre 2017 à octobre 2018 : bonne tolérance

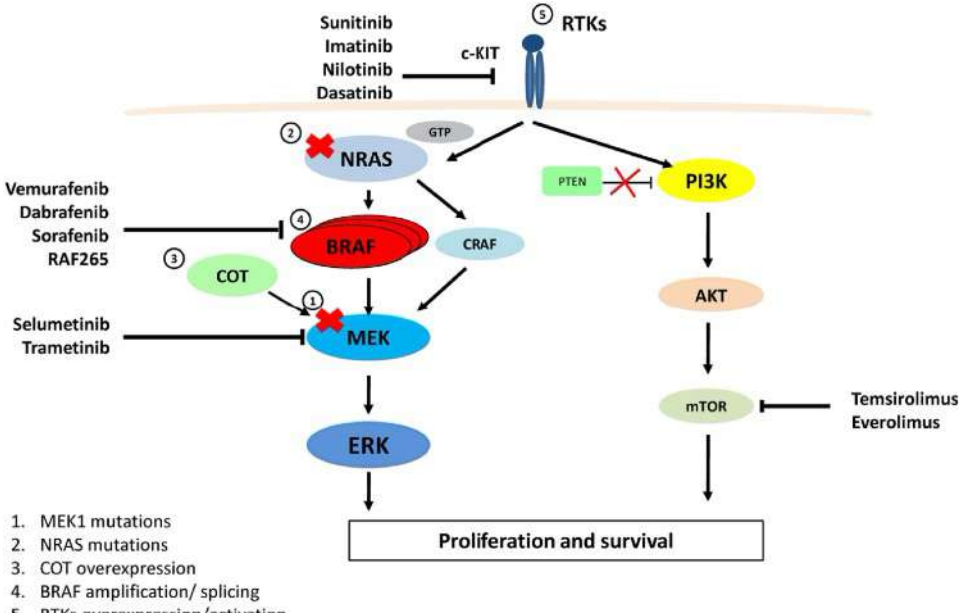
En fin de traitement : compte les doigts à 40-50cm

Nouvelle progression en mai 2019 : AV à droite CLD à 20-30cm
En juin 2019 : augmentation de volume de la tumeur associée à une baisse de l'acuité visuelle
Traitement par Avastin tous les 15 jours pendant 1 an

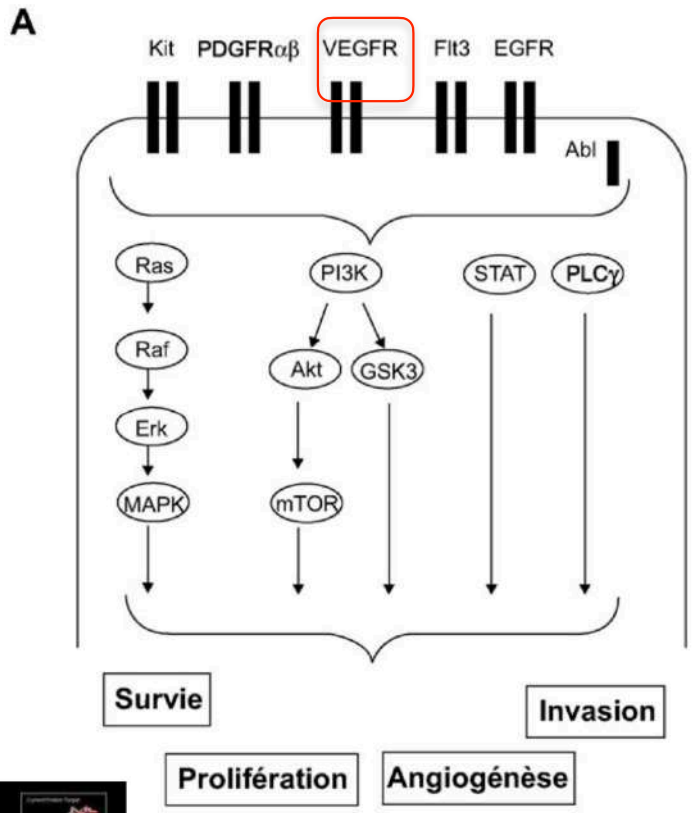


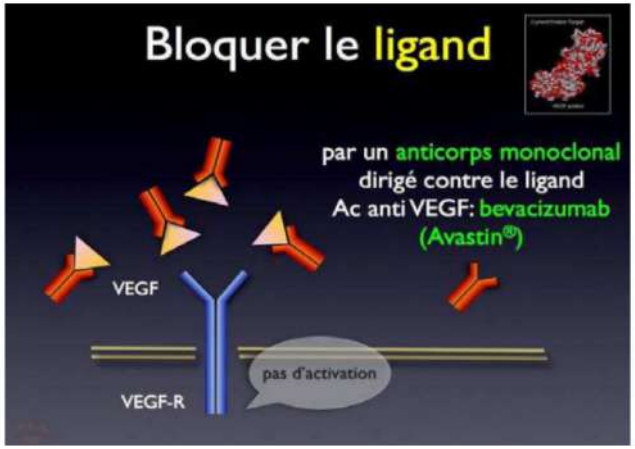


# Mathilde B



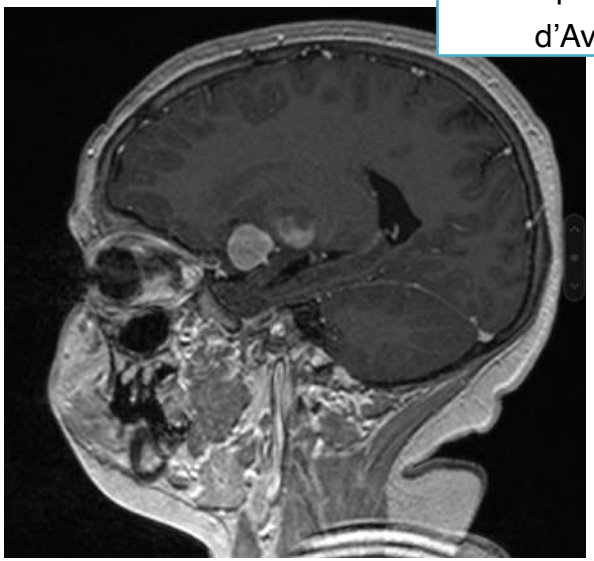

Klinac et *al.* Front Oncol, 2013

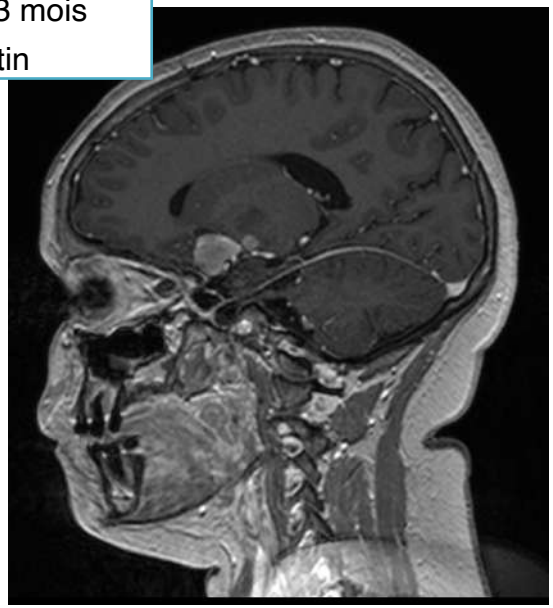


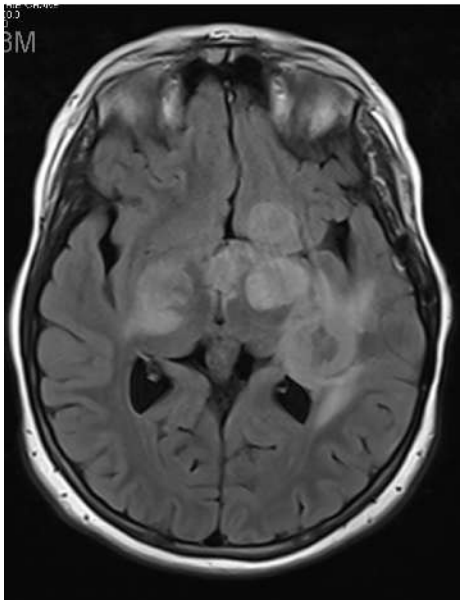



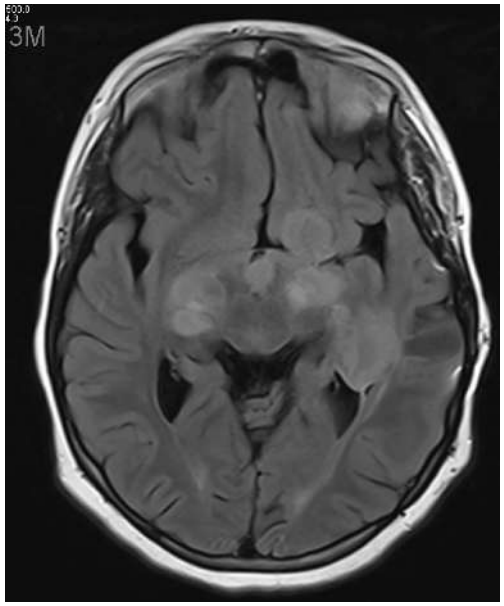
# Mathilde B

Après 3 mois d'Avastin









Evolution de l'acuité visuelle :

CLD à 20/30cm en juin

À 30-40cm en juillet

A 50/60cm en septembre

A 80cm/1m en octobre

# Effets indésirables

Protéinurie variable
Ne dépassant pas 1g/l
TA limite haute

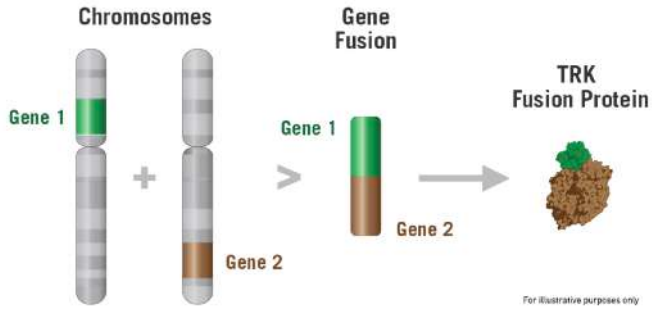
Aucune toxicité hématologique
Pas de toxicité digestive ni muqueuse

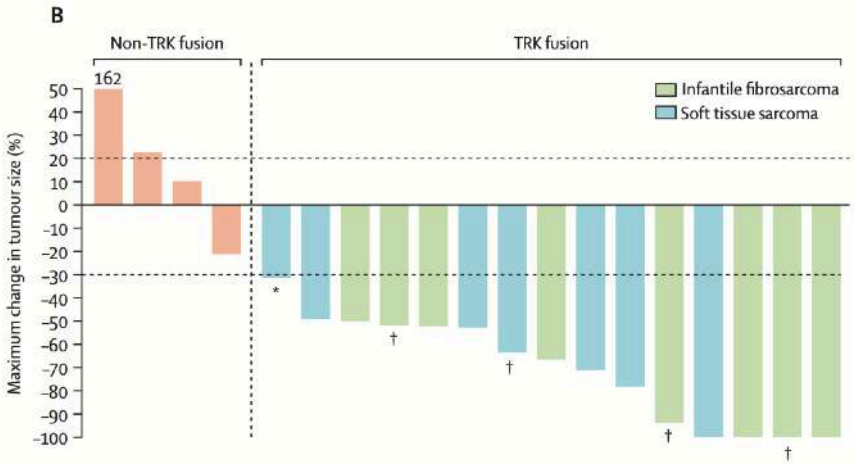
Pas d'interruption de la scolarité

# Les espoirs

# Inhibiteurs de NTRK

Larotrectinib
AMM pédiatrique




## ETV6-NTRK3 infantile fibrosarcoma patient





2 yo girl with infantile fibrosarcoma

2 cycles of vincristine/ actinomycin-D/ cyclophosphamide → progression → leg amputation was only alternative option

4 cycles larotrectinib → referred for surgery

Pathologic complete response with clear margins

No functional deficit post-surgery

Cours DIUOP de B. Goerger

# Inhibiteur de NTRK

**Table 4** **Efficacy Results for Patients with Solid Tumors Harboring *NTRK* Gene Fusions**

| **Efficacy Parameter** | **VITRAKVI N = 55** |
|---|---|
| **Overall response rate** (95% CI) | 75% (61%, 85%) |
| Complete response rate | 22% |
| Partial response rate* | 53% |
| **Duration of response**** | **N = 41** |
| Range (months) | 1.6+, 33.2+ |
| % with duration ≥ 6 months | 73% |
| % with duration ≥ 9 months*** | 63% |
| % with duration ≥ 12 months**** | 39% |

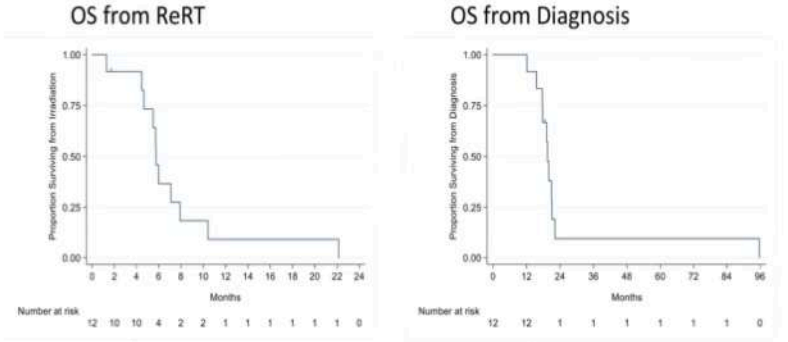
**Table 5** **Efficacy Results by Tumor Type**

| **Tumor Type** | **Patients (N=55)** | **ORR** | | **DOR** |
|---|---|---|---|---|
| | | **%** | **95% CI** | **Range (months)** |
| Soft tissue sarcoma | 11 | 91% | (59%, 100%) | 3.6, 33.2+ |
| Salivary gland | 12 | 83% | (52%, 98%) | 7.7, 27.9+ |
| Infantile fibrosarcoma | 7 | 100% | (59%, 100%) | 1.4+, 10.2+ |
| Thyroid | 5 | 100% | (48%, 100%) | 3.7, 27.0+ |
| Lung | 4 | 75% | (19%, 99%) | 8.2, 20.3+ |
| Melanoma | 4 | 50% | NA | 1.9, 17.5+* |
| Colon | 4 | 25% | NA | 5.6* |
| Gastrointestinal stromal tumor | 3 | 100% | (29%, 100%) | 9.5, 17.3 |
| Cholangiocarcinoma | 2 | SD, NE | NA | NA |
| Appendix | 1 | SD | NA | NA |
| Breast | 1 | PD | NA | NA |
| Pancreas | 1 | SD | NA | NA |

# ONC201

Pour les gliomes du tronc cérébral
Traverse la barrière méningée
Traitement oral
Sera proposé dans le prochain protocole BIOMEDE
(Everolimus vs ONC201)

## Results: Overall Survival

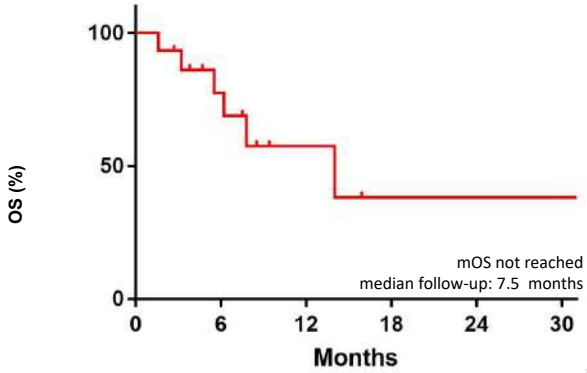



Median OS from reRT: 5.8 mo
Median PFS from reRT 4.5 mo

Median OS from diagnosis: 19.5 mo

N = 1: 26 yo at initial dx, 74.6 months until reRT, survived 22 months after reRT

## Adult Recurrent H3 K27M-Mutant Glioma Trials: OS



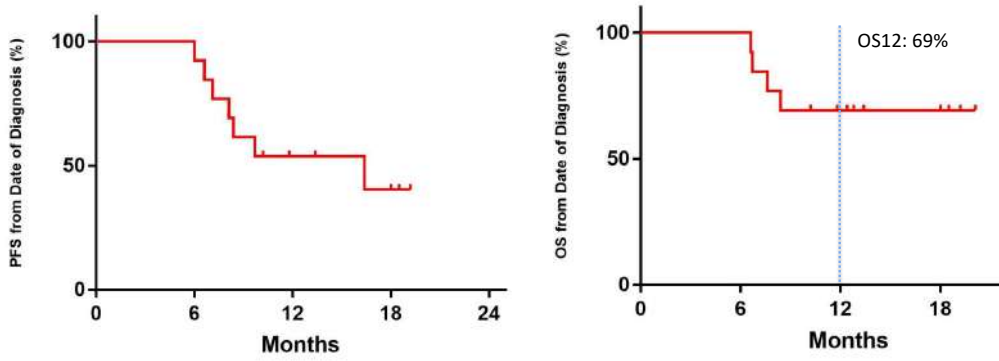

Enrollment cutoff: 12/

Arrillaga et al., ASCO, 2019

## Pediatric DIPG and H3 K27M-Mutant Glioma: Post-Radiation DIPG

13 DIPG patients treated following radiation, prior to recurrence is most mature cohort

Median follow-up: 13.2 months




Enrollment cutoff: 12/1

# CONCLUSION - TAKE HOME MESSAGES

Une médecine personnalisée ne dépendant pas du type histologique mais des analyses moléculaires

En plein essor

Des effets indésirables différents de la chimiothérapie

Permet une bonne qualité de vie

Encore peu de recul sur certains médicaments

Mais beaucoup d'espoir : révolutionnent le pronostic de certaines maladies

# Merci pour votre attention