

I Revues générales

Leucémies aiguës de l'enfant : progrès récents et perspectives

RÉSUMÉ : Les leucémies aiguës sont la première cause de cancer chez l'enfant et représentent près de 30 % de la totalité des cancers pédiatriques. Les progrès réalisés au cours des 50 dernières années ont conduit à une amélioration exceptionnelle du pronostic de ces pathologies autrefois incurables. Les protocoles actuels permettent d'atteindre une survie globale de l'ordre de 90 % pour les leucémies aiguës lymphoblastiques.

Ces succès ne doivent pas faire oublier que des progrès doivent encore être obtenus, notamment dans la prise en charge des leucémies aiguës myéloïdes mais également dans les leucémies aiguës des nourrissons. L'enjeu principal demeure cependant la prise en charge des rechutes, cette dernière doit passer par le développement de thérapies innovantes s'appuyant nécessairement sur l'identification de nouvelles cibles révélées par l'essor et le perfectionnement des techniques de biologie moléculaire.



M. SIMONIN

Service d'Hématologie et d'Oncologie pédiatrique, Hôpital Armand Trousseau, PARIS, Sorbonne Université, Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Necker, Différenciation lymphoïde normale et pathologique, Inserm U1151, Université de PARIS.

Les leucémies aiguës représentent la première cause de cancer chez l'enfant de moins de 15 ans. On estime qu'elles comptent pour 30 % de l'ensemble des cancers pédiatriques, soit environ 500 nouveaux cas par an en France [1]. Au sein des leucémies aiguës, on fait la distinction entre les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et les leucémies aiguës myéloïdes (LAM). Cette dichotomie est essentielle car il s'agit de deux entités propres, dont les traitements et les pronostics sont différents. Si le groupe des LAL a le plus bénéficié des progrès récents en matière d'innovation thérapeutique, nous verrons que les leucémies aiguës myéloïdes sont actuellement au cœur de nombreux essais cliniques prometteurs.

La première description remonte au milieu du XIX^e siècle par le Dr Virchow, qui baptisa cette maladie par la fusion de deux termes grecs : *leukos* pour blanc et *haima* pour sang. Il se passa ensuite près d'un siècle avant qu'une ébauche de traitement soit initiée sous l'impulsion

du Dr Farber à Boston. La première guérison durable de LAL ne fut observée qu'à partir des années 1960, pour atteindre actuellement des taux de survie proches de 90 % pour les LAL [2].

Le terme de leucémies aiguës englobe un grand spectre de sous-groupes cliniques et biologiques progressivement enrichi grâce aux avancées dans le domaine de la biologie. Dans cet article, nous présenterons les différents types de leucémies aiguës et leurs spécificités, nous aborderons les enjeux actuels dans leur prise en charge respective et, enfin, nous dresserons un paysage des futures opportunités thérapeutiques.

Les leucémies aiguës lymphoblastiques

1. Épidémiologie

Les LAL représentent près de 80 % des leucémies aiguës de l'enfant. Leur incidence est stable, avec environ 400 cas par

an en France chez les moins de 15 ans [1]. Les LAL sont plus fréquentes chez le garçon avec un pic d'incidence entre 2 et 5 ans. Au sein des LAL, on distingue les LAL de la lignée B qui sont issues de progéniteurs lymphoïdes B (B pour *bone*) et les LAL-T (T pour "thymus").

2. Facteurs de risque

Les prédispositions génétiques ou les facteurs environnementaux jouent un rôle mineur dans le développement des LAL. On estime à moins de 5 % les cas de LAL en lien avec une prédisposition génétique [3]. Le syndrome de prédisposition aux LAL-B le plus fréquent est le syndrome de Down ou trisomie 21. Les enfants atteints d'un syndrome de Down ont un risque accru de développer une leucémie aiguë, que ce soit à la fois de type lymphoblastique ou myéloïde. On estime que ces enfants ont un risque de LAL augmenté d'un facteur 20 [4]. Les patients atteints du syndrome de Li-Fraumeni (mutation germinale du gène *TP53*) et de pathologies à l'origine de défauts dans les mécanismes de réparations de l'ADN, comme l'anémie de Fanconi, présentent un risque accru de leucémie aiguë et de lymphomes. Certaines mutations constitutionnelles sont également associées à un risque accru de LAL (*ETV6*, *PAX5* ou *IKZF1*).

3. Physiopathologie

L'anomalie oncogénique la plus fréquemment rencontrée dans les LAL est une anomalie de type numérique. Il s'agit des LAL-B qualifiées d'hyperdiploïdes car ayant un nombre de chromosomes compris entre 51 et 65 par cellule leucémique. Elles représentent environ 25 % des LAL et sont associées à un excellent pronostic. À l'inverse, l'hypodiploïdie, qui se définit par un nombre de chromosomes inférieur à 44, est associée à un très mauvais pronostic.

On retrouve la translocation t(12;21) (p13;q22), qui génère un transcrit de fusion entre deux facteurs de transcrip-

tion hématopoïétiques *ETV6* et *RUNX1*, dans 20 % des LAL-B et celle-ci est associée à un bon pronostic. Les amplifications internes du gène *AML1* (*iAMP21*) représentent environ 2 % des LAL et sont associées à un mauvais pronostic.

La LAL-B avec translocation t(9;22) (ou à chromosome Philadelphie, *Phi+*) qui entraîne la production du transcrit de fusion *BCR-ABL1*, qui code pour une protéine à activité tyrosine kinase, est rare chez l'enfant alors qu'il s'agit de la forme la plus fréquente des LAL de l'adulte. Historiquement, les LAL *Phi+* étaient associées à un pronostic défavorable jusqu'à l'introduction de l'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase, à la fin des années 1990. L'utilisation de l'imatinib chez ces patients a permis de passer d'une survie sans rechute à 5 ans de 30 à 70 % sans recours systématique à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) [5].

Les LAL avec réarrangement du gène *KMT2A* représentent seulement 5 % des LAL-B pédiatriques mais près de 80 % des LAL du nourrisson et sont associées à un mauvais pronostic.

Les études d'expression génique ont permis de définir un groupe de patients présentant un profil qui partageait des similitudes avec les LAL *Phi+* alors que ces patients ne présentaient pas de t(9;22). Ces LAL-B, baptisées LAL *Phi-like*, doivent être identifiées car, à l'instar des LAL-B *Phi+*, elles peuvent être ciblées par des inhibiteurs de tyrosine kinase. Parmi les anomalies responsables d'un profil *Phi-like*, on citera les fusions impliquant les gènes *ABL1* (non-*BCR*), *ABL2*, *CSF1R*, *PDGFRB* et les anomalies de la voie JAK-STAT [6].

Les LAL-T se caractérisent par un phénotype d'arrêt de maturation à un stade précoce de la différenciation lymphoïde T. Ces hémopathies reproduisent les différentes étapes de l'ontogénie T puisqu'on retrouve au sein de ce groupe hétérogène des formes très immatures

(qui présentent des caractéristiques communes avec les LAM) mais également des formes de lymphoblastes très différenciés. Les LAL-T présentent une oncogénèse complexe et multi-étapes qui implique une grande variété d'anomalies moléculaires [7]. Elles comprennent entre autres les dérégulations des gènes *HOX* (*TLX1* et *TLX3*) et les anomalies de type *CALM-AF10*, *SIL-TAL1* et *MLL*. Les mutations les plus fréquentes sont celles impliquant la voie *NOTCH1*, qui joue un rôle majeur au cours de la lymphoïèse T. Ces mutations activatrices semblent associées à un pronostic favorable [8]. Cependant, de façon globale, les LAL-T conservent un pronostic plus sombre que les formes B et doivent bénéficier par conséquent d'un traitement plus intensif.

4. Présentation clinique

Les signes révélateurs d'une leucémie aiguë sont de deux types : d'une part les signes en lien avec l'insuffisance médullaire secondaire à l'envahissement blastique diffus qui va conduire à des cytopénies de degrés variables (anémie normochrome et arégénérative, thrombopénie, neutropénie) et d'autre part en lien avec le syndrome tumoral secondaire à l'infiltration blastique hématopoïétique (adénopathie, hépatosplénomégalie, infiltrat thymique) ou extra-hématopoïétique (reins, système nerveux central [SNC] et testicules).

Les atteintes du SNC peuvent être révélées par la présence de signes cliniques évocateurs (céphalées, paralysie faciale...) ou être asymptomatiques. Les atteintes testiculaires sont recherchées cliniquement et se présentent classiquement par une hypertrophie testiculaire parfois indolore. La majorité des patients atteints de LAL-T se présentent avec une masse médiastinale à risque de compression cardiovasculaire (**fig. 1A et B**). L'hyperleucocytose est fréquente au diagnostic et expose à des complications pouvant menacer le pronostic vital (leucostase pulmonaire et/ou cérébrale et syndrome de lyse tumorale).

Revue générale



Fig. 1 : Signes clinico-radiologiques en rapport avec l'infiltration blastique dans les leucémies aiguës. **A :** radiographie de thorax d'une patiente atteinte de leucémie aiguë lymphoblastique T. On retrouve un élargissement médiastinal secondaire à l'infiltration thymique. À noter la pleurésie gauche associée. **B :** radiographie de thorax de la même patiente après 8 jours de corticoïdes systémiques associés à une antibiothérapie à large spectre. On note la disparition de l'élargissement médiastinal et de l'épanchement pleural. **C :** infiltration blastique gingivale chez un patient présentant une leucémie aiguë myéloblastique.

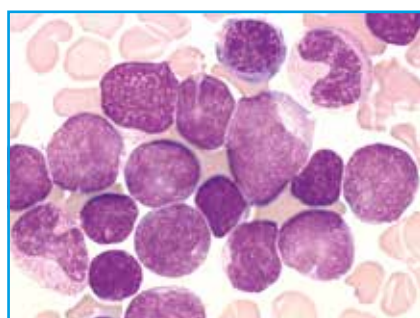


Fig. 2 : Frottis sanguin d'un patient présentant une LAL-B. Les lymphoblastes sont visibles en microscopie optique (x 100) après coloration au May-Grünwald Giemsa. On retrouve une prolifération monomorphe de cellules de tailles variables qui présentent un haut rapport nucléo-cytoplasmique.

5. Diagnostic positif

Une leucémie aiguë se définit par une infiltration blastique médullaire d'au moins 20 %. Les blastes ont un aspect typique en microscopie (**fig. 2**). Il n'existe pas de critères cytologiques permettant de faire la distinction entre les LAL-B et les LAL-T. Historiquement, les LAL étaient classées en 3 groupes selon la classification franco-américano-britannique (FAB) en fonction de caractéristiques morphologiques. Cette classification a été progressivement abandonnée au profit de nouvelles classifications basées sur les caractéristiques immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires [9].

6. Facteurs pronostiques

Un âge supérieur à 10 ans (ou inférieur à 1 an) et/ou un taux de globules blancs

supérieur à 50 000/mm³ sont des facteurs pronostiques péjoratifs toujours validés à l'heure de la biologie moléculaire. Historiquement, ces deux seuils ont été fixés pour distinguer les LAL-B de risque standard (NCI-SR: *National Cancer Institute Standard Risk*) des LAL de haut risque (NCI-HR). Environ deux tiers des patients se situent dans la première catégorie et ont une survie globale excellente (90 % à 5 ans) [10]. Les nourrissons de moins de 1 an sont d'emblée considérés comme à haut risque et sont traités dans des protocoles spécifiques adaptés à leur âge, mais également à leur risque cytogénétique particulier (remaniement *KMT2A*). Les atteintes du SNC et testiculaires sont également associées à un pronostic défavorable et justifient une intensification thérapeutique.

En complément de ces paramètres, le facteur pronostique le plus discriminant semble être la rapidité et la qualité de la

réponse au traitement. Une première évaluation de cette réponse est réalisée à J8 du début du traitement, elle vise à déterminer le caractère corticosensible ou *a contrario* corticorésistant de la LAL. Cependant, les protocoles actuels abandonnent progressivement ce critère de réponse pour se concentrer sur l'évaluation de la maladie résiduelle (MRD: *Minimal Residual Disease*) en fin d'induction. Alors que la cytologie classique présente une capacité de détection de l'ordre de 1 à 5 %, les techniques de cytométrie en flux et/ou de détection du réarrangement clonal par PCR (*polymerase chain reaction*) sont capables de détecter une MRD de l'ordre de 10⁻³ à 10⁻⁵. L'impact pronostique péjoratif associé à une MRD positive (> 10⁻⁴) est reconnu internationalement [11]. Une MRD dont l'évaluation ne serait pas satisfaisante peut justifier à elle seule, indépendamment des caractéristiques génétiques et moléculaires de la LAL, une indication

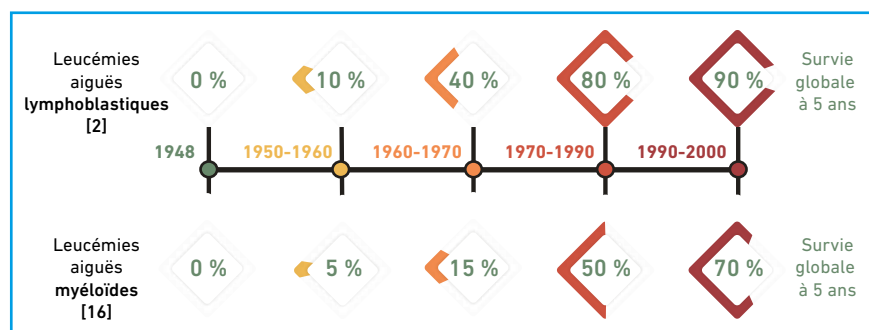


Fig. 3 : Évolution de la survie globale à 5 ans des leucémies aiguës de l'enfant entre les années 1950 et 2000 (d'après [2, 16]).

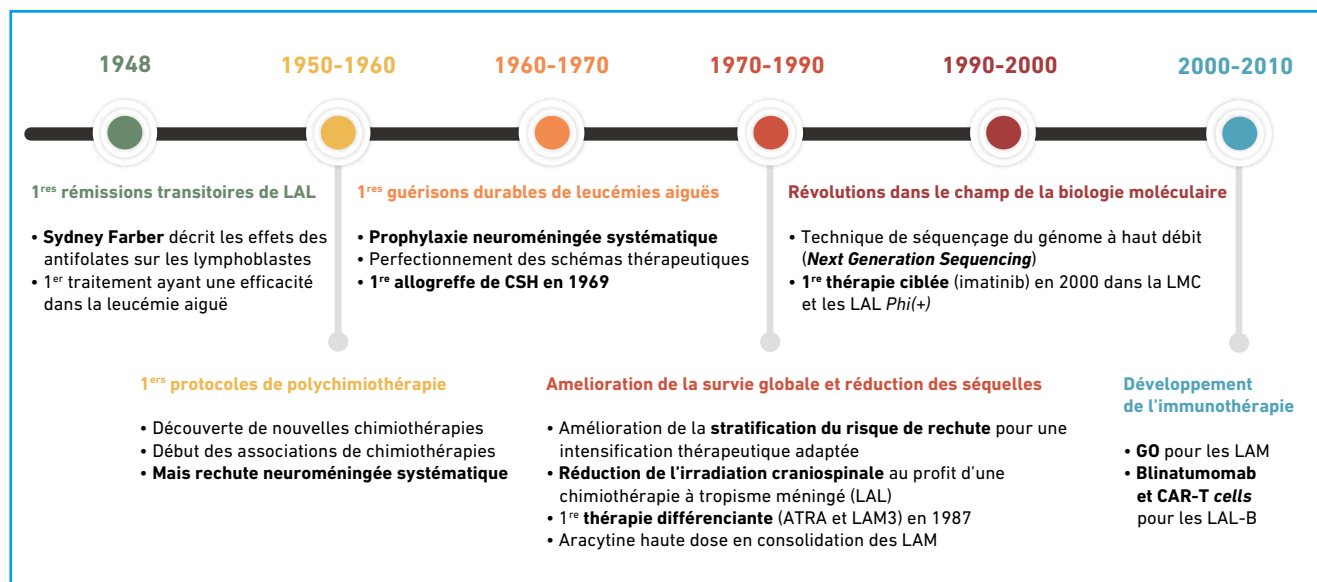


Fig. 4 : Progrès réalisés entre 1950 et 2010 dans la prise en charge des leucémies aiguës de l'enfant. ATRA : acide rétinoïque ; CSH : cellules souches hématopoïétiques ; GO : gemtuzumab ozogamicin ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM3 : leucémie aiguë à promyélocytes ; LMC : leucémie myéloïde chronique.

d'allogreffe de CSH en 1^{re} rémission complète ou l'introduction d'une thérapie ciblée (immunothérapie et inhibiteur de tyrosine kinase selon les altérations moléculaires identifiées au préalable).

7. Traitement

Le pronostic des LAL a connu un bouleversement majeur au cours des 50 dernières années. Alors que la survie globale n'était que de 10 à 15 % dans les années 1960, celle-ci se situe actuellement aux alentours de 80-90 % selon les derniers protocoles (**fig. 3**) [2]. De nombreux facteurs permettent d'expliquer cet accroissement de la survie (**fig. 4**), au premier rang desquels les bénéfices apportés par la collaboration des différents groupes internationaux qui, au gré des nombreux protocoles thérapeutiques successifs, ont permis de toujours mieux adapter le traitement des LAL, dans l'optique d'améliorer la survie des patients tout en œuvrant à réduire les séquelles post-thérapeutiques.

Le schéma classique de traitement d'une LAL est aujourd'hui standardisé et la quasi-totalité des protocoles internatio-

naux s'articule autour de 4 à 5 phases successives (**fig. 5**) pour une durée totale de traitement d'environ 2 ans. Le traitement débute par une phase dite d'induction dont l'objectif est l'obtention d'une rémission complète ou RC (NFS normale et blastose médullaire inférieure à 5 %),

suivie d'une phase de consolidation qui repose sur l'utilisation de classes de chimiothérapies différentes de celles administrées au moment de l'induction, et ce afin d'éviter l'émergence d'un clone potentiellement chimiorésistant. À l'issue de cette phase, les protocoles récents

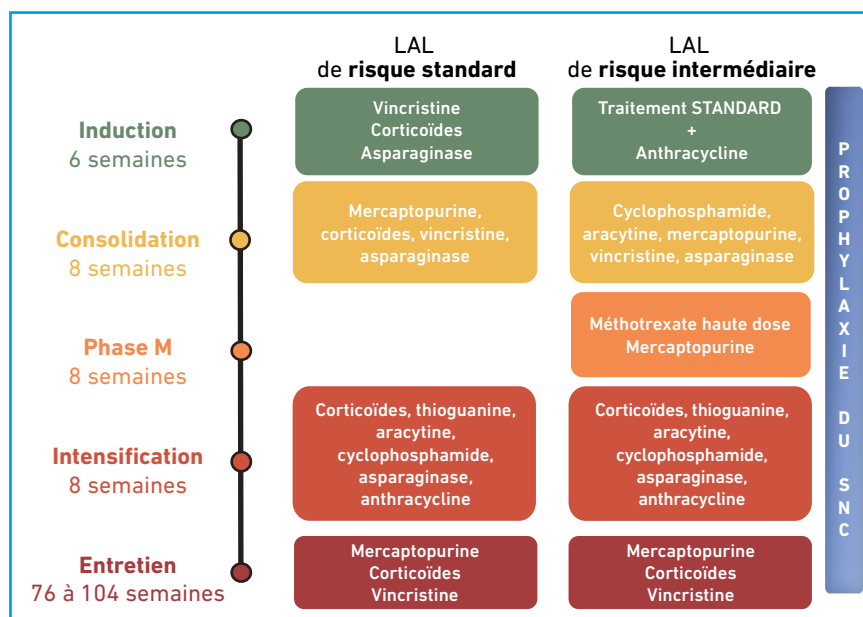


Fig. 5 : Les différentes phases de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques B (exemple du protocole CAALL-F01).

Revue générale

ajoutent une intensification retardée qui réintroduit les médicaments précédemment administrés. Dans les LAL de risque intermédiaire ou de haut risque, on ajoute 1 ou 2 phases comprenant des injections de méthotrexate à hautes doses, qui présentent l'intérêt de diffuser à travers la barrière hémato-encéphalique à l'inverse des chimiothérapies classiques. Des injections intrathécales de chimiothérapie sont également réalisées tout au long du traitement pour prévenir les rechutes au niveau du système nerveux central. Le traitement des LAL se clôture par une phase de traitement d'entretien. Il s'agit d'une phase de traitement prolongée, en ambulatoire. Cette phase associe l'administration orale quotidienne de 6-mercaptopurine et hebdomadaire de méthotrexate pendant 18 à 24 mois.

Les LAL-T ont un schéma thérapeutique globalement superposable aux LAL-B mais plus intensif en raison de leur pronostic défavorable. Concernant les adolescents et les jeunes adultes (15 et 39 ans), il est intéressant de noter que ces derniers bénéficient très clairement d'une approche type "pédiatrique" malgré les spécificités qu'ils présentent (plus grande incidence des formes *Phi+* ou *Phi-like* par rapport aux formes pédiatriques par exemple) [12].

Le perfectionnement de la chimiothérapie au cours des dernières décennies a conduit à une diminution des indications d'allogreffe de CSH. Il s'agit de patients présentant une LAL de haut risque associée à une décroissance non optimale de la MRD (soit moins de 10 % d'entre eux). En revanche, l'allogreffe de CSH demeure quasi systématique en situation de rechute.

8. Rechute

Les extraordinaires avancées réalisées dans la prise en charge des LAL au cours des dernières décennies ne doivent pas faire oublier que 10 à 15 % des patients présenteront une rechute dans les 5 ans suivant le diagnostic. Le pronostic à la

rechute est défavorable avec une survie globale de l'ordre de 25 à 40 %, et ce malgré l'utilisation de protocoles de polychimiothérapies toujours plus intensifs et l'identification de nouvelles sources de donneurs permettant d'élargir les possibilités de recours à l'allogreffe de CSH.

L'un des principaux obstacles thérapeutiques au moment de la rechute est l'acquisition d'une chimiorésistance secondaire du clone leucémique. Comprendre les mécanismes de cette chimiorésistance au moment de la rechute est un des enjeux majeurs des recherches actuelles. Des études récentes [13] ont ainsi pu mettre en évidence l'apparition de mutations affectant des gènes impliqués dans la résistance aux corticoïdes (*NR3C1* et *NR3C2*) et/ou aux analogues des purines (*NT5C2*)

dans les prélèvements de rechute. Découvrir de nouvelles thérapeutiques innovantes est donc un double impératif dans ce contexte, d'une part pour tenter de contourner les mécanismes de résistance à la chimiothérapie dite "classique" mise en place à la rechute et, d'autre part, afin de proposer des traitements associés à une toxicité moindre que la chimiothérapie conventionnelle chez ces patients déjà lourdement traités.

9. Nouvelles thérapeutiques et perspectives

De nombreuses pistes thérapeutiques ont été développées ces dernières années dans le champ des LAL (**tableau I**). Ces traitements innovants ont des mécanismes d'action ciblés, dirigés contre un marqueur spécifique à la surface des

IMMUNOTHÉRAPIE		
Pathologie	Cible	Nom du traitement
Anticorps monoclonaux		
LAL-B	CD20	Rituximab
LAL-B	CD22	Inotuzumab, épratuzumab
LAL-B, LAL-T, LAM	CD38	Daratumomab
LAM	CD33	Gemtuzumab ozogamicin
Anticorps bispécifiques		
LAL-B	CD19 x CD3	Blinatumomab
LAM	CD123 x CD3	Flotétuzumab
Immunothérapie adoptive (CAR-T cells)		
LAL-B	CD19	Tisagenlecleucel
LAL-B	CD22	Phase I en cours
LAL-T	CD1a, CDR3	Arguments pré-cliniques
LAM	CD123	Arguments pré-cliniques
PETITES MOLÉCULES INHIBITRICES		
LAL-B <i>Phi</i> (+)	BCR-ABL	Imatinib, dasatinib
LAL-B <i>Phi-like</i>	ABL1, ABL2, PDGFRB, CSF1R	Imatinib, dasatinib
LAL-B <i>others</i>	JAK2/CRLF2	Ruxolitinib
LAM, LAL-T	BCL-2	Vénétoclax
LAM	FLT3	Midostaurine, sorafénib
LAL-B, LAL-T, LAM	Protéasome	Bortezomib
LAM, LAL-T	ADN méthyltransférase	5-azacytidine, décitabine

Tableau I : Les thérapies innovantes dans les leucémies aiguës de l'enfant développées depuis les années 2000. CAR-T cells : Chimeric Antigen Receptor T cells ; CD : cluster de différenciation ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM : leucémie aiguë myéloblastique.

cellules blastiques. C'est le cas par exemple de l'immunothérapie et des anticorps monoclonaux dirigés contre des clusters de différenciation (CD) spécifiques de certains sous-types leucémiques : CD19 (blinatumomab), CD20 (rituximab) et CD22 (inotuzumab) pour les LAL-B. Certains antigènes ne sont pas restreints à un sous-type leucémique, c'est le cas du CD38 que l'on peut retrouver sur les LAL-B, les LAL-T et également à la surface des blastes de LAM. Un anticorps anti-CD38 est actuellement disponible et en cours d'évaluation (daratumumab).

L'autre mécanisme d'action de ces nouvelles thérapies est d'inhiber spécifiquement certaines voies de signalisation intracellulaire anormalement activées dans la cellule leucémique, c'est le cas par exemple de la voie JAK-STAT dans les LAL-B avec dérégulation de *CRLF2*. Enfin, les activations dérégulées de certaines tyrosines kinases secondaires à des anomalies de fusion retrouvées dans le groupe des LAL *Phi-like* (fusion *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *CSF1R*) sont les cibles des inhibiteurs de tyrosine kinase

déjà disponibles. Parmi ces nouvelles pistes thérapeutiques, le blinatumomab et les CAR-T *cells* ont particulièrement impacté le pronostic des LAL de haut risque ou en rechute.

>>> Le blinatumomab

Il s'agit d'un anticorps bispécifique qui possède une partie qui reconnaît le CD19, présent à la surface des lymphoblastes B, et une autre partie qui reconnaît le CD3, présent à la surface des lymphocytes T (**fig. 6A**). Ces deux parties sont reliées par un aminoacide flexible. À l'inverse des anticorps monoclonaux classiques, l'effet cytotoxique des anticorps bispécifiques passe par la mise en contact d'un blaste avec un lymphocyte T cytotoxique. La double fixation du blinatumomab va induire une réponse antitumorale indépendante du processus de présentation antigénique. L'intérêt est double, d'une part le lymphocyte T arrimé va détruire le blaste *via* le relargage de perforine/granzyme et, d'autre part, il va contribuer à l'expansion rapide d'une population lymphocytaire activée.

Différents essais, à la fois chez l'adulte et chez l'enfant, ont été menés ces dernières années avec des résultats encourageants. Un essai international est actuellement en cours chez les enfants présentant une LAL-B en rechute (IntReALL HR 2010). Cet essai vise à évaluer l'intérêt du blinatumomab à la place de la chimiothérapie au moment de la consolidation, avant la réalisation d'une allogreffe de CSH.

>>> L'immunothérapie adoptive : l'essor des CAR-T *cells*

Il s'agit d'une nouvelle classe d'immunothérapie qui apporte un espoir majeur dans la prise en charge des patients atteints de LAL-B en rechute ou réfractaire. Les CAR-T *cells* sont des lymphocytes T modifiés génétiquement afin d'exprimer un récepteur antigénique chimérique (CAR) destinés à reconnaître spécifiquement un antigène présent à la surface des cellules tumorales (**fig. 6B**). L'originalité de cette reconnaissance antigénique réside dans l'indépendance de présentation associée au système HLA et la possibilité de choisir la cible antigénique par manipulation génétique.

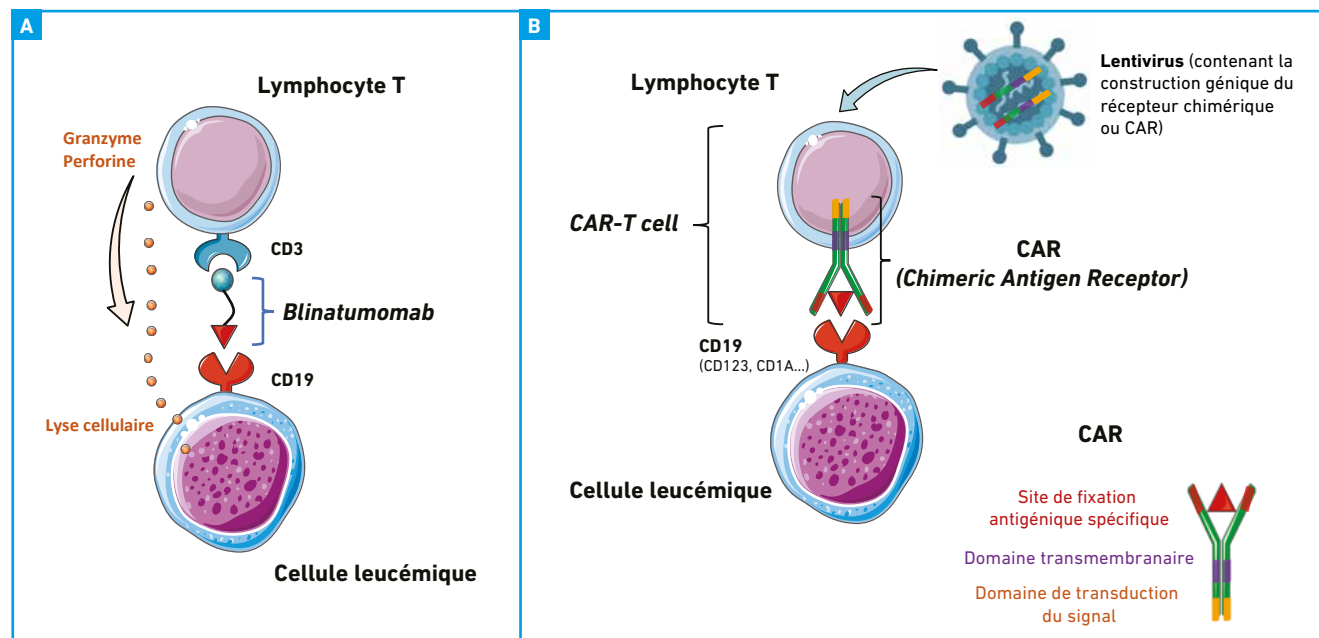


Fig. 6 : Représentation schématique de deux immunothérapies utilisées dans les leucémies aiguës. **A :** le blinatumomab (anticorps bispécifique anti-CD3 et anti-CD19). **B :** les CAR-T *cells*.

Revue générale

Les CAR-T *cells* se composent classiquement de trois domaines : un domaine de liaison extracellulaire qui porte la spécificité de reconnaissance antigénique, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire ayant pour rôle de déclencher l'activation lymphocytaire T une fois la liaison CAR-antigène tumoral réalisée. Les CAR-T *cells* sont initialement des lymphocytes T du patient (ou provenant d'un donneur sain) qui vont être recueillis par un système de tri cellulaire. Ces lymphocytes T vont subir une étape de modification génétique *via* l'introduction d'un vecteur viral qui porte la construction génique codant pour le CAR. Une fois transduites, ces cellules génétiquement modifiées vont devoir passer par une étape d'amplification avant de pouvoir être réinjectées au patient.

Le concept des CAR-T *cells* a été développé dès la fin des années 1990 mais son utilisation en clinique est récente puisque les premiers cas traités par CAR-T *cells* remontent à 2013. La plus grande étude a porté sur environ 80 patients atteints de LAL-B en rechute ou réfractaire ayant reçu une injection de CAR-T *cells* anti-CD19 [14]. Les CAR-T *cells* ont permis d'obtenir une réponse complète chez 82 % et la survie globale à 18 mois était de 70 %. Les CAR-T *cells* ont obtenu en 2017 un accord de commercialisation aux États-Unis suivi par une autorisation européenne en août 2018 dans des indications précises.

L'aplasie B est systématique après traitement par CAR-T anti-CD19, cet antigène étant exprimé à la fois par les blastes et par les cellules lymphoïdes de la lignée B. Cette lymphopénie B est palliée par le recours à des injections régulières d'immunoglobulines polyvalentes (IgIV). En revanche, le syndrome de relargage systémique qui survient quasi systématiquement après injection des CAR-T *cells* peut représenter un facteur limitant dans leur utilisation. Il peut notamment s'accompagner d'une atteinte neurologique spécifique se traduisant par de simples

céphalées et pouvant aller jusqu'à un coma dans le mois suivant l'injection.

La mise au point de CAR-T *cells* dans de nouvelles indications thérapeutiques repose en premier lieu sur l'identification de cibles spécifiques. Il s'agit de l'enjeu majeur à l'heure actuelle pour développer des CAR-T *cells* dans la LAL-T. En effet, les LAL-T présentent à leur surface des marqueurs non spécifiques que l'on retrouve exprimés sur la lignée T physiologique (CD3, CD5, CD7...). Alors que la déplétion en lymphocytes B peut être substituée par l'injection d'IgIV, la lymphopénie T profonde est associée à une immunosuppression "non substituable" et rapidement fatale.

Les leucémies aiguës myéloïdes

1. Épidémiologie

Les LAM représentent 13 % des leucémies de l'enfant de moins 10 ans. Contrairement aux LAL, l'incidence des LAM augmente au cours de la 2^e décen-

POINTS FORTS

- Avec 500 nouveaux cas par an en France, les leucémies aiguës représentent la première cause de cancer chez l'enfant de moins de 18 ans.
- Les formes lymphoblastiques sont les plus fréquentes et sont associées à un pronostic plus favorable que les formes myéloïdes.
- Le pronostic global des leucémies aiguës a été amélioré de façon exceptionnelle au cours des dernières décennies grâce au perfectionnement des protocoles de chimiothérapie et des outils de biologie moléculaire.
- Le traitement actuel des leucémies aiguës repose sur des protocoles de polychimiothérapies dont l'intensité est proportionnelle au risque de rechute.
- Le développement de nouvelles thérapies, notamment l'immunothérapie et l'essor des CAR-T *cells*, offre de nouvelles possibilités de prise en charge des patients à haut risque ou en rechute dont le pronostic demeure péjoratif dans les protocoles actuels.

nie de vie, elles comptent pour 36 % des leucémies entre 15 et 19 ans [1]. L'incidence des LAM est d'environ un cas pour 8,8 millions d'enfants entre 0 et 19 ans. La répartition entre les deux sexes est identique.

2. Facteurs de risque

À l'instar des LAL, la majorité des LAM surviennent *de novo*, sans facteur de prédisposition identifié. Cependant, on retrouve certaines pathologies associées avec un risque accru de LAM : on citera la trisomie 21, l'anémie de Fanconi, la dyskratose congénitale et certaines neutropénies congénitales. Les LAM secondaires ou post-traitement sont rares chez l'enfant.

3. Diagnostic

La présentation clinico-biologique est superposable à ce qui est observé dans les LAL. À noter qu'en cas de LAM, le risque infectieux au diagnostic est majeur en raison de l'atteinte de la lignée granulocytique et le risque de leucostase élevé en

raison de la taille des blastes myéloïdes. Certaines localisations blastiques à distance (ou chloromes, ces derniers pouvant être isolés rendant ainsi le diagnostic de LAM difficile) sont typiques des LAM (infiltration gingivale dans les LAM5, **fig. 1C**). Le diagnostic de LAM se fera par l'identification de myéloblastes dans le sang périphérique et/ou dans la moelle.

La traditionnelle classification FAB décrivait 8 différents sous-types de LAM (classées de M0 à M7) en s'appuyant sur les caractéristiques morphologiques. Avec les découvertes récentes et la meilleure compréhension des anomalies moléculaires initiatrices de LAM, la classification FAB a été abandonnée au profit des classifications de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [9] qui reposent sur l'identification d'anomalies génétiques et/ou moléculaires récurrentes permettant de classer les LAM non plus sur des éléments morphologiques mais sur des altérations moléculaires, témoins d'une signature oncogénique propre.

4. LAM et stratification thérapeutique

Les études passées ont permis de mettre en évidence que certaines anomalies étaient associées à un pronostic particulier. Ainsi, les protocoles actuels s'appuient sur ces résultats pour stratifier les patients au regard de ces anomalies. Les patients à haut risque de rechute recevront le traitement le plus intensif avec une allogreffe de CSH en 1^{re} rémission complète. Parmi les anomalies associées à un pronostic favorable, on peut citer les LAM à CBF (*core binding factor*) présentant une t(8;21) ou une inv16, les LAM avec présence d'une mutation *NPM1* ou d'une double mutation *CEBPA* (en l'absence de mutation *FLT3-ITD*).

5. Principe du traitement

Le traitement des LAM diffère de celui des LAL sur plusieurs points : l'importance de maintenir une dose d'intensité

particulièrement élevée, un traitement globalement plus court mais exposant à des complications infectieuses fréquentes et sévères, l'absence de bénéfice du traitement d'entretien [15], une allo-réactivité post-allogreffe plus marquée que dans les LAL et un pronostic plus défavorable que les LAL.

On notera également l'exception notable des LAM3 ou leucémie aiguë à promyélocytes. Il s'agit d'une forme particulière de LAM caractérisée par la présence d'un syndrome hémorragique fréquent au diagnostic et dont la prise en charge a été bouleversée par la mise en évidence de l'activité pro-différenciante de l'acide rétinoïque et l'apport récent de l'arsenic dans ce sous-type de leucémie, avec t(15;17) et transcrit de fusion *PML-RARα*.

Par ailleurs, les LAM partagent avec les LAL le poids pronostique de la MRD qui peut également conduire à la greffe en cas de mauvaise décroissance.

6. Pronostic

Tout comme les LAL, les LAM ont vu leur pronostic s'améliorer au cours des 50 dernières années. Il a fallu attendre le début des années 1990 pour voir le pronostic des LAM dépasser les 30 %

de survie à 5 ans. Les résultats du protocole multicentrique ELAM02, utilisé en France entre 2005 et 2011, retrouvent une survie globale à 3 ans de 76 % [15], l'analyse des sous-groupes met en évidence une survie globale à 3 ans de 92 % pour les patients ayant un profil favorable vs 46 % chez les défavorables (**fig. 7**).

7. Perspectives de traitement

On estime ainsi un taux de rechute de l'ordre de 40 à 50 % dont les deux tiers survenant dans l'année suivant le diagnostic. À l'instar des LAL, les rechutes de LAM sont souvent chimioréfractaires et grevées d'un pronostic particulièrement défavorable (environ 30 à 40 % de survie à 4 ans). Un des enjeux majeurs dans la prise en charge des LAM est donc de diminuer ce risque de rechute.

Un traitement semble prometteur dans cette indication : le **gemtuzumab ozogamicin**. Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre un récepteur spécifiquement exprimé à la surface des cellules blastiques myéloïdes, le CD33. Cet anticorps est couplé à une molécule possédant une activité anti-leucémique (la calichéamicine) dont l'action cytotoxique sera effective une fois ce dernier internalisé et libéré dans la cellule

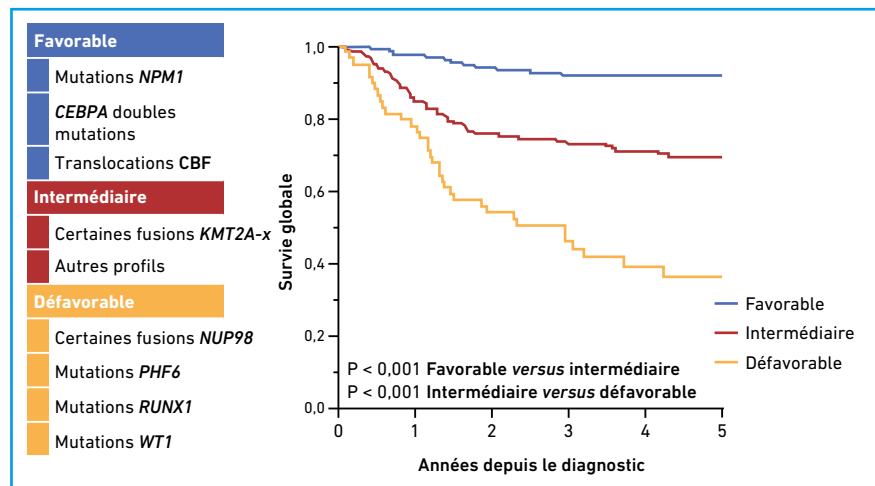


Fig. 7 : Survie globale des leucémies aiguës myéloblastiques selon la stratification oncogénétique dans le protocole ELAM02.

I Revues générales

blastique. Une étude réalisée aux États-Unis entre 2006 et 2010 a montré une amélioration significative de la survie sans rechute chez les patients traités par gemtuzumab ozogamicin [16]. L'un des objectifs du nouveau protocole MyeChild01 actuellement mené est d'évaluer le bénéfice de l'adjonction de cette molécule à une chimiothérapie "classique" de LAM en première ligne.

Parmi les molécules en cours d'évaluation dans les LAM, on pourra citer (*tableau I*):

>>> Les inhibiteurs de FLT3, qui est un récepteur transmembranaire ayant un rôle central au cours de l'hématopoïèse. Son activation dérégulée, que l'on observe en cas de mutation activatrice (duplication interne en tandem ou ITD), se traduit par une augmentation de la survie et de la prolifération des cellules souches hématopoïétiques expliquant le mauvais pronostic associé à cette anomalie. Des inhibiteurs de FLT3 sont actuellement en cours d'évaluation.

>>> Les molécules modifiant l'ADN: les dérégulations épigénétiques, notamment les anomalies d'acétylation des histones et de méthylation de l'ADN, jouent un rôle essentiel dans l'oncogénèse des LAM. L'activité aberrante et dérégulée de certaines protéines comme les HDAC (histones desacétylases) ou les ADN méthyltransférases sont responsables de l'extinction ou au contraire de la surexpression de certains gènes impliqués dans le développement des LAM. Une des voies prometteuses de thérapie épigénétique repose sur le recours à des traitements possédant la capacité de rétablir ou au contraire de bloquer l'activité de ces protéines. On notera les essais prometteurs en cours concernant les inhibiteurs de HDAC (vorinostat) et les agents déméthylants (décitabine et 5-azacytadine) dans les LAM.

>>> Les inducteurs d'apoptose: BCL2 est une protéine anti-apoptotique dont l'expression est augmentée dans de

nombreux cancers et notamment dans les LAM. Cette surexpression de BCL2 est responsable d'une inhibition du processus physiologique de mort cellulaire par apoptose et confère aux blastes une chimiorésistance accrue. L'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de BCL2 comme le vénétoclax donne des résultats encourageants, notamment en cas d'association avec l'azacitidine. Sa place dans la prise en charge des LAM de l'enfant est en cours d'analyse dans des études de phase I/II.

>>> Les inhibiteurs de protéasome (bortézomib) semblent cibler la cellule souche leucémique, dont le rôle dans les LAM est clairement démontré (au moins *in vitro*). Dans le champ des LAL-B et T en rechute, ce traitement est en cours d'évaluation en combinaison avec une chimiothérapie intensive (protocole IntrReALL HR 2010).

>>> Les immunomodulateurs (lénalino-mide) ayant des propriétés antiangiogéniques et antiprolifératives sont en cours d'évaluation.

>>> Place des CAR-T cells dans les LAM: le développement des CAR-T dans les LAM se heurte au problème d'absence de spécificité antigénique. Ainsi, le CD33 et le CD123 sont présents à la surface d'environ 80 à 90 % des LAM, mais ils sont également exprimés par les cellules de la lignée myéloïde.

■ Conclusion

Le pronostic des leucémies aiguës en général et celui des LAL en particulier a été bouleversé au cours des dernières décennies. Ce succès repose avant tout sur le perfectionnement de la chimiothérapie combiné aux avancées de la biologie moléculaire.

Malgré ces succès, deux objectifs sont encore à atteindre, d'une part la prise en charge des patients en rechute et, d'autre part, la nécessité de réduire les toxicités

inhérentes aux traitements conventionnels, sources de séquelles à long terme. La mise au point de nouvelles thérapeutiques comme l'immunothérapie (anticorps bispécifiques et CAR-T cells) et les inhibiteurs moléculaires spécifiques sont de nouvelles armes dans l'arsenal thérapeutique des leucémies aiguës susceptibles d'atteindre ces deux objectifs. De nombreux essais thérapeutiques qui définiront avec précision leur place dans la prise en charge globale des leucémies aiguës sont cependant nécessaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. LACOUR B, GUYOT-GOUBIN A, GUISSOU S *et al.* Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev*, 2010;19:173-181.
2. HUNGER SP, MULLIGHAN CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Eng J Med*, 2015;373:1541-1552.
3. ZHANG J, WALSH MF, WU G *et al.* Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Eng J Med*, 2015;373:2336-2346.
4. LEE P, BHANSALI R, IZRAELI S *et al.* The biology, pathogenesis and clinical aspects of acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Leukemia*, 2016;30:1816-1823.
5. SCHULTZ KR, BOWMAN WP, ALEDO A *et al.* Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol*, 2009;27:5175-5181.
6. BOER JM, DEN BOER ML. BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia: From bench to bedside. *Eur J Cancer*, 2017;82:203-218.
7. GIRARDI T, VICENTE C, COOLS J *et al.* The genetics and molecular biology of T-ALL. *Blood*, 2017;129:1113-1123.
8. PETIT A, TRINQUAND A, CHEVRET S *et al.* Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2018;131:289-300.
9. WANG S, HE G. 2016 revision to the WHO classification of acute lymphoblastic leukemia. *J Transl Int Med*, 2016;4:147-149.

10. SMITH M, ARTHUR D, CAMITTA B *et al.* Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 1996;14:18-24.
11. CAVÉ H, VAN DER WERFF TEN BOSCH J, SUCIU S *et al.* Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med*, 1998;339:591-598.
12. BOISSEL N, BARUCHEL A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? *Blood*, 2018;132:351-361.
13. LI B, BRADY SW, MA X *et al.* Therapy-induced mutations drive the genomic landscape of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2020;135:41-55.
14. MAUDE SL, LAETSCH TW, BUECHNER J *et al.* Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 2018;378:439-448.
15. PETIT A, DUCASSOU S, LEBLANC T *et al.* Maintenance therapy with interleukin-2 for childhood AML: results of ELAM02 phase III randomized trial. *Hemasphere*, 2018;2:e159.
16. GAMIS AS, ALONZO TA, MESHINCHI S *et al.* Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol*, 2014;32:3021-3032.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.