

LEUCÉMIES AIGUËS DE L'ENFANT – QUOI DE NEUF?

Nicole Bodmer, Nastassja Scheidegger

Traduction Rudolf Schlaepfer



Nicole Bodmer

Introduction

Les leucémies aiguës sont caractérisées par une prolifération autonome, clonale à partir de stades pré-curseurs des lignées lymphatique ou myéloïde. Ces cellules leucémiques apparaissent sous forme de blastes immatures et possèdent des particularités moléculaires et génétiques très variées.

Annuellement en Suisse environ 250 enfants sont atteints d'un cancer. Avec à peu près un tiers, les leucémies sont la maladie oncologique la plus fréquente pendant l'enfance. La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) prédomine avec 80%, la leucémie myéloïde aiguë (LMA) étant plus rare chez l'enfant.

ont un risque accru. Le sous-type le plus fréquent pendant l'enfance est la LLA à précurseurs B, se développant à partir de cellules immatures de la lignée B du système lymphatique. Les LLA issues de la lymphopoïèse T sont plus rares. Une forme particulière est la leucémie à cellules B matures, résultant d'une transformation maligne de cellules B matures et qui représente la manifestation leucémique du lymphome de Burkitt.

La LLA est une maladie hétérogène se caractérisant par une prolifération incontrôlée de cellules souches dans la moelle osseuse et le sang périphérique¹⁾. On la considère aujourd'hui comme une maladie à l'apparition morphologique souvent semblable mais aux sous-entités moléculaires très hétérogènes. Les techniques de séquençage modernes permettent la mise en évidence de l'énorme hétérogénéité clonale de cette maladie (figure 1).

Par l'optimisation de la combinaison et du dosage des agents chimiothérapeutiques conventionnels ainsi que le développement des mesures de soutien, le taux de guérison a passé, ces dernières 50 années, de 30% à 85-90%.

La plupart des centres d'oncologie pédiatrique de Suisse prennent en charge leurs patients dans le cadre d'études du Groupe d'étude ALL AIEOP-BFM, qui représente entre temps une collaboration de plus de 9 pays européens et qui recrute annuellement dans l'ensemble plus de 1000 patients avec une LLA nouvellement diagnostiquée. Depuis 1976 ce groupe d'étude a considérablement contribué, par de vastes études thérapeutiques randomisées, aux avancées du traitement de la LLA. Après que dans les études ALL-BFM précédentes la plupart des progrès aient été obtenus par des adaptations de la répartition au sein des groupes de risque et l'individualisation du traitement, dans l'étude consécutive AIEOP-BFM ALL 2017, ouverte il y a quelques mois en Suisse, sont employés pour la première fois de nouveaux médicaments prometteurs.

Les sujets de recherche actuels comprennent la pathobiologie de la LLA et les mécanismes du développement de résistance aux médicaments. En parallèle on travaille au développement de modalités thérapeutiques innovantes.

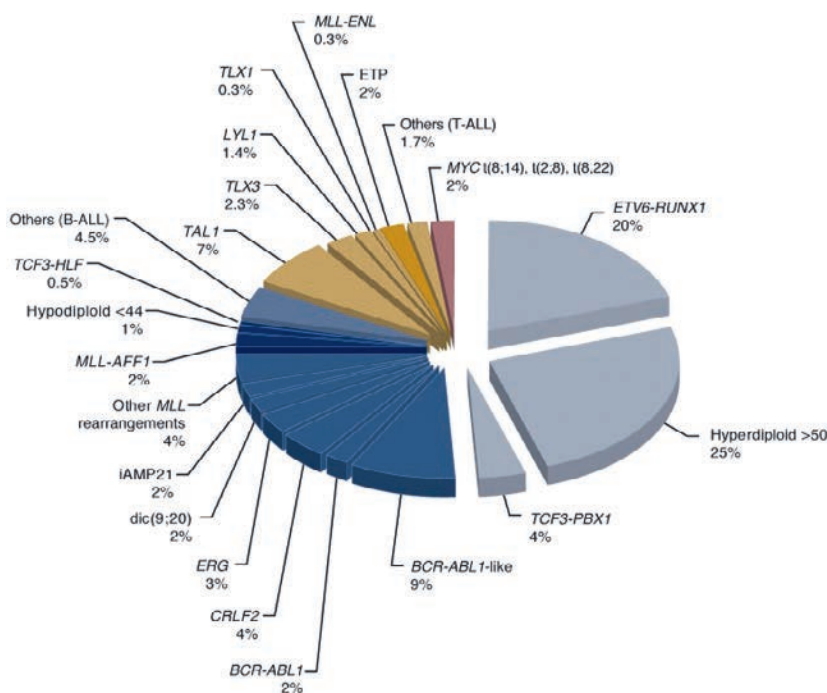


Figure 1. Pui et al. montrent ici la fréquence de génotypes spécifiques de LLA pendant l'enfance. Bleu: lésions génétiques associées habituellement avec des précurseurs LLA préB. Or: prédominant dans la LLA à cellules T. Les couleurs plus foncées indiquent les sous-types avec un pronostic défavorable.²⁾

Leucémie lymphoblastique aiguë

En Suisse on diagnostique annuellement environ 60 LLA chez des enfants. Il s'agit en majorité de petits enfants entre deux et cinq ans, plus souvent des garçons que des filles. Les enfants avec une trisomie 21

Correspondance:
nicole.bodmer
@kispi.uzh.ch

Clinique

La symptomatologie des leucémies s'explique par l'insuffisance de la moelle osseuse, due à la dépression des cellules hématopoïétiques saines par la leucémie. Les enfants et adolescents se présentent avec de la fatigue, pâleur et tendance aux saignements (pétéchies, épistaxis), de la fièvre et des infections, parfois aussi des douleurs osseuses ou articulaires. Souvent ces dernières sont d'abord interprétées comme étant dues à un traumatisme ou une arthrite. L'examen clinique peut révéler une hépato- ou splénomégalie, des ganglions agrandis ou lors de manifestations locales aussi une tuméfaction unilatérale d'un testicule ou des infiltrations cutanées. Plus rarement se manifestent des symptômes neurologiques, des anomalies des nerfs crâniens ou des céphalées, évoquant une atteinte du système nerveux central.

L'imagerie et aussi la clinique, notamment lors d'une LLA T, peuvent mettre en évidence un élargissement du médiastin. Très marqué, il peut obstruer le retour veineux et les voies respiratoires et représenter un danger vital. Les infiltrations abdominales sont nettement plus rares. Lors du diagnostic initial la radiographie du thorax et l'échographie abdominale pour évaluer l'hépto-splénomégalie sont impératifs.

Diagnostic

C'est la formule sanguine qui en général évoque en premier lieu la suspicion de leucémie, par la présence d'une thrombopénie et anémie et d'un nombre normal, diminué ou augmenté de leucocytes à la morphologie anormale. La lignée des cellules leucémiques est alors précisée par immunophénotypage, analyse chromosomique et génétique moléculaire. L'immunophénotypage permet de déterminer, par la technique de cytométrie de flux, la lignée et le stade de développement des cellules leucémiques. C'est le cas p.ex. pour le sous-type le plus fréquent chez l'enfant, la «common-ALL», caractérisée par l'expression des marqueurs des cellules B CD10 et CD19. La subdivision en sous-groupes des leucémies a des implications thérapeutiques et pronostiques. L'analyse chromosomique par des techniques comme la cytogénétique conventionnelle (G-banding) et/ou l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) permettent la mise en évidence de modifications du nombre de chromosomes, comme l'hyperdiploïdie au pronostic favorable vs. l'hypodiploïdie au pronostic défavorable, ou de défauts structuraux comme des translocations, p.ex. t(12;21), fusion des gènes (ETV6/RUNX1, t(9;22), fusion de BCR/ABL1), ou des réarrangements MLL (MLL 11q23).

Outre cette stratification minutieuse des risques par la combinaison d'éléments cliniques et biologiques, le pronostic dépend en grande partie aussi de la réponse au traitement, évaluée au moyen de la maladie résiduelle minimale (MRD: minimal residual disease) dans la moelle osseuse.

Deux méthodes qui se complètent se sont établies ces dernières années en Europe. D'une part on cherche, lors du diagnostic initial, des réarrangements

de récepteurs d'immunoglobulines ou des cellules T spécifiques des clones leucémiques. Ils présentent une séquence clonale spécifique comparable à une empreinte digitale et se laissent mettre en évidence par amplification de la PCR quantitative à des moments précis du traitement. Par cette méthode très précise il est possible d'identifier une cellule leucémique parmi 100'000 cellules normales de la moelle osseuse.

D'autre part on peut évaluer l'immunophénotype spécifique à la leucémie par cytométrie en flux. Cette méthode peut atteindre une sensibilité de 0.01% et est donc moins sensible d'environ un niveau logarithmique que la technique PCR.

Un résultat MRD négatif au jour 33 après le début du traitement est associé à un risque de rechute faible, un résultat MRD encore positif à la semaine 12 à un risque élevé de rechute.

Traitement

Les objectifs principaux de la nouvelle étude AIEOP-BFM ALL 2017 sont:

- **Réduction du traitement pour les patients avec un pronostic particulièrement favorable, afin de réduire les effets indésirables à long terme**
- **Identification de critères de haut risque, afin d'identifier les patients avec un pronostic particulièrement défavorable (groupe HR)**
- **Amélioration des chances de guérison du plus grand groupe de patients dits à moyen risque (groupe MR).**

Le cadre de base de tout traitement d'une LLA se compose de quatre phases: l'induction, la consolidation, la réinduction et le traitement d'entretien. Les principaux médicaments sont les mêmes depuis des décennies: les glucocorticoïdes, les dépléteurs d'acides aminés (L-asparaginase), les agents alkylants, ainsi que les antimétabolites, administrés conjointement aux bloqueurs de la métaphase et les anthracyclines. Dans la nouvelle étude, le traitement est complété par l'inhibiteur du protéasome bortézomib qui renforce, chez les patients à haut risque, en tant que «chemosensitizer» l'effet apoptotique de la chimiothérapie. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase jouent un rôle surtout dans le traitement de la LLA Philadelphia-chromosome positive (imatinib, Glivec®). Après une chimiothérapie intensive de 6 mois, suit un traitement d'entretien avec 6-mercaptopurine et méthotrexate p.o. pendant 24 mois, ayant pour but une éradication d'une maladie résiduelle minimale.

Les cellules leucémiques pouvant infiltrer aussi le SNC, le traitement comprendra toujours des agents passant dans le LCR et l'administration de chimiothérapie intrathécale.

Pour certains enfants et adolescents avec une LLA à haut risque aux sous-groupes cytogénétiques défa-

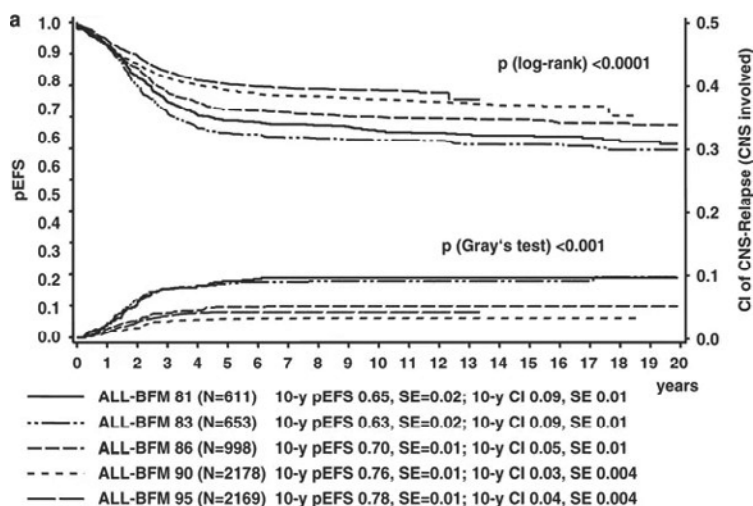


Figure 2. Survie sans incident (pEFS: Probability of Event free Survival) et incidence (CI) de récidence au niveau SNC de patients avec une LLA dans les études ALL-BFM de 1981 à 1995.³⁾

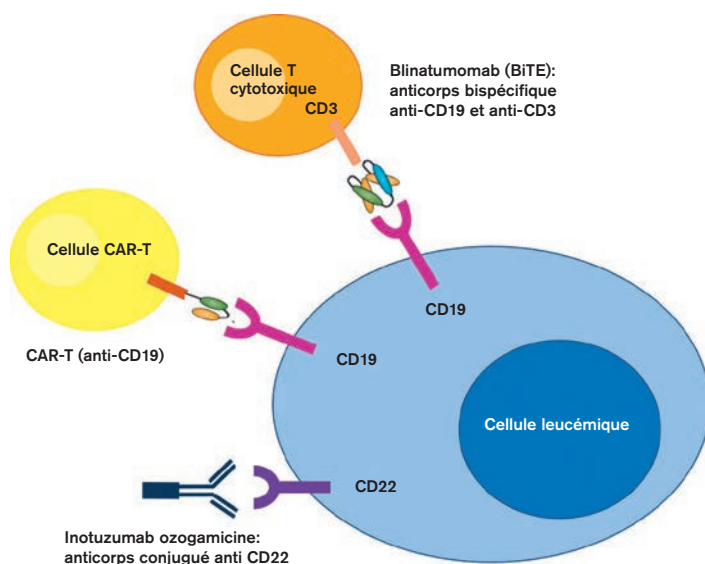


Figure 3. Les immunothérapies les plus importantes pour la LLA B.

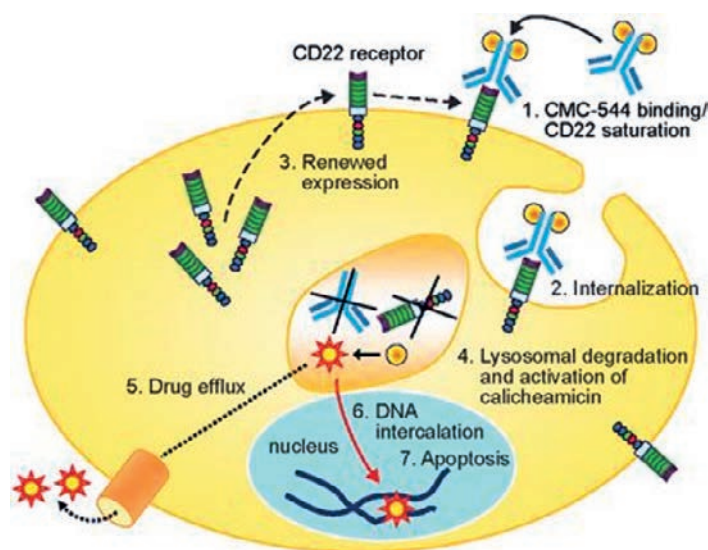


Figure 4. Mode d'action d'inotuzumab. Après fixation sur les blastes CD22-positifs, la structure est internalisée avec la calichéamicine cytotoxique dans la cellule. La calichéamicine est activée par séparation lysosomale et entraîne la mort cellulaire par destruction de l'ADN.

vorables ou ayant subi une rechute, la transplantation de cellules souche allogénique, qu'on n'effectue qu'après avoir obtenu une rémission, représente un traitement avec de bonnes chances de guérison. Outre le conditionnement et la greffe, le phénomène immunologique «graft versus leukemia» présente également un effet antileucémique. (Figure 2)

La chimiothérapie conventionnelle appliquée actuellement pour améliorer les chances de guérison des patients à haut risque ne peut pas être intensifiée davantage car elle entraînerait une augmentation intolérable de la mortalité associée au traitement. Pour ces patients, de nouvelles modalités thérapeutiques doivent urgentement être trouvées.

De nouvelles stratégies comme les immunothérapies sont prometteuses, introduites en partie dans l'étude AIEOP-BFM ALL 2017 et parfois utilisées en cas de récidence.

Immunothérapies

Dans le domaine des immunothérapies émergent sans cesse de nouveaux médicaments prometteurs, agissant sur les marqueurs de surface des blastes leucémiques. À mentionner en particulier le développement des anticorps monoclonaux inotuzumab et blinatumomab qui amènent de nouveaux espoirs thérapeutiques pour les patients avec une LLA-B et finalement le traitement innovateur exploitant les cellules CAR-T. (Figure 3)

Blinatumomab est utilisé de manière randomisée dans l'étude AIEOP-BFM ALL 2017 pour les patients des groupes MR et HR. L'agent fait partie des anticorps BiTE® («bi-specific T-cell engagers») et est une structure d'anticorps dirigée contre CD19 sur les lymphoblastes B et CD3 sur les cellules T. Cette structure établit une synapse immunologique entre cellules B et T, active ainsi les cellules T et occasionne une lyse des cellules B^{4),5)}. L'autorisation pour la Suisse du Blincyto® a été accordée pour les enfants aussi en 2016. En raison de sa demi-vie très courte de 2-3 heures, le blinatumomab est administré en perfusion intraveineuse continue en ambulatoire pendant 4 semaines. Pour les patients HR on étudie actuellement la possibilité de remplacer deux blocs de chimiothérapie conventionnelle intensive par deux blocs de blinatumomab, en espérant une réduction de la toxicité et de meilleures chances de guérison.

L'anticorps monoclonal **inotuzumab** dirigé contre CD22 développe son activité intense par la conjugaison à la calichéamicine, un agent cytotoxique (fig. 4). L'inotuzumab est actuellement utilisé, soit seul soit en combinaison avec la chimiothérapie conventionnelle, pour les LLA réfractaires ou récidivantes, où son action est efficace et relativement sûre. Pour l'adulte avec une LLA-B CD22-positif réfractaire ou récidivant l'inotuzumab (Besponsa®) a été autorisé en 2017. Pour les patients pédiatriques le traitement est actuellement utilisé encore dans le cadre d'études de phase I/II; les données sont encourageantes et il sera sous peu introduit aussi en tant qu'élément thérapeu-

tique de première ligne.⁶⁾ (Figure 4)

Les cellules T Chimeric Antigen Receptor (**CAR-T**) représentent une immunothérapie novatrice. Des cellules T du patient sont reprogrammées génétiquement ex vivo par transduction d'un vecteur lentiviral. Elles expriment ainsi un domaine de liaison extracellulaire pour le récepteur CD19 avec un domaine co-stimulant, ainsi qu'une molécule signal intracellulaire. Après multiplication des cellules CAR-T, le produit est réinfusé au patient par perfusion intraveineuse. Ces cellules T autologues modifiées se lient aux cellules leucémiques (CD19-positives) et sont activées. Les cellules T activées induisent l'apoptose des cellules leucémiques reconnues, ce qui peut occasionner une réaction inflammatoire violente (Cytokine Release Syndrome, CRS). Idéalement les cellules CAR-T se répandent et perdurent dans l'hôte à long terme, pouvant ainsi détruire les cellules cancéreuses durablement.

En Suisse le tisagenlecleucel (Kymriah®) est autorisé depuis 2018 pour les enfants avec une récurrence de LLA après transplantation de cellules souches, d'une maladie réfractaire après chimiothérapie conventionnelle ou lors d'une deuxième récurrence ou d'une récurrence ultérieure. La clinique pédiatrique de Zurich est accréditée depuis décembre 2018 pour les traitements CAR-T avec Kymriah® et a traité avec succès plusieurs enfants au courant de l'année passée. Une étude internationale Phase II chez l'enfant et adolescent avec LLA-B réfractaire ou récidivante a montré une survie de 50% avec ou sans traitement ultérieur après obtention de la rémission. Les effets indésirables principaux peuvent être sévères mais sont en général réversibles (p.ex. cytokine release syndrome, syndrome d'encéphalopathie et infections⁷⁾). À souligner qu'une suppression des cellules B a lieu aussi longtemps que les cellules CAR-T persistent et que le patient nécessite donc l'administration régulière d'immunoglobulines.

Drug Profiling Platform

Pour les patients avec peu de chances de guérison par les approches thérapeutiques conventionnelles ou l'immunothérapie, existe la possibilité d'un traitement individualisé, évalué à l'aide de tests de sensibilité aux médicaments (Drug Profiling Platform). Sur la plateforme Drug Response Profiling sont cultivées des cellules leucémiques primaires avec des cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse. Les médicaments à tester y sont ajoutés et les cellules survivantes soumises à une analyse d'image automatique; on évalue ainsi l'efficacité du médicament sur la cellule leucémique à l'aide d'une courbe dose-effet. Cette information concernant l'efficacité d'un médicament donné sur les cellules leucémiques d'un patient précis est discutée par un groupe d'experts; le patient obtient ainsi la possibilité d'un traitement individuel et ciblé.⁸⁻¹⁰⁾

Leucémie myéloïde aiguë

La leucémie aiguë myéloïde (LMA) est nettement moins fréquente que la LLA et concerne les cellules

souches et progénitrices myéloïdes. À l'image de la LLA, une nette amélioration du pronostic, avec un taux de guérison de plus de 70%, a été obtenue grâce à un traitement initial intensif associant chimiothérapie et transplantation de cellules souches allogènes et le développement des mesures de soutien.¹¹⁾ Comparé au traitement de la LLA, le traitement est court mais extrêmement intensif et comprend 4-5 blocs de chimiothérapie avec surtout des anthracyclines et de la cytarabine pendant 3-6 mois et un traitement (controversé) d'entretien durant une année. Le pronostic de la LMA réfractaire ou récidivante est malheureusement défavorable, le taux de survie se situant en dessous de 30%.

Les analyses de génétique moléculaire contribuent, dans ces cas aussi, à l'introduction de modalités thérapeutiques individualisées et à réduire, grâce à l'immunophénotypisation et la cytomorphologie, le risque de maladie résiduelle. Des modifications cytogénétiques et chromosomiques comme t(8;21), t(15;17) ou l'inversion inv(16) sont des facteurs au pronostic favorable, alors que les sous-types avec réarrangement (11q23) ou la mutation du gène FLT3 sont défavorables.

Une intensification supplémentaire de la chimiothérapie conventionnelle n'étant pas possible en raison de sa toxicité, des modalités thérapeutiques innovantes jouent un rôle important. Mais celles-ci cachent aussi des difficultés, car en identifiant des structures pour une thérapie ciblée, on attaque, en raison de l'origine myéloïde de la leucémie, aussi les structures nécessaires à l'hématopoïèse normale.

Pour la leucémie aiguë promyélocytaire (APL) (APL, FAB M3, t(15;17)) s'est avérée novatrice l'administration précoce de l'acide all-trans-rétinoïque (ATRA), obtenant une amélioration du taux de guérison et une réduction du taux de complications (risque élevé de saignements).

De nouveaux médicaments comme l'inhibiteur de kinase sorafenib pour les patients FLT3-ITD-positifs trouvent une première utilisation clinique; le médicament est administré en parallèle à la chimiothérapie conventionnelle et est bien toléré.

Pour les LMA à haut risque et en cas de récurrence, on utilise aussi le gentuzumab (Mylotarg®), un anticorps monoclonal anti-CD33, couplé comme l'inotuzumab à l'agent cytotoxique calchéamicine. Le gentuzumab a été autorisé en 2000 aux USA et en Europe mais retiré en raison de sa myélo- et hépatotoxicité très marquée. En 2018 le médicament a été réadmis après qu'on ait démontré que par un dosage moins élevé et la combinaison à la chimiothérapie on obtenait un bon effet avec une toxicité acceptable pour les patients avec une LMA.

Alors que différentes approches, comme les anticorps bispécifiques et les cellules CAR-T dirigées contre les cellules CD19, trouvent une application clinique pour la LLA, l'identification d'un antigène cible

approprié s'avère plus difficile pour la LMA. Les antigènes comme le CD33 et CD123, exprimés par les blastes myéloïdes et les cellules souches leucémiques, ne sont pas limités à ces cellules mais se trouvent aussi sur des cellules de l'hématopoïèse normale; les traitements dirigés spécifiquement contre ces antigènes ont par conséquent une hématotoxicité inacceptable. Des études précliniques et cliniques évaluent actuellement des stratégies alternatives, comme des cellules CAR-T s'autodétruisant ou ne s'exprimant que transitoirement.¹²⁾ D'autres médicaments prometteurs, comme les inhibiteurs BCL2 et des agents hypométhylants, se trouvent en études de phase I et II.¹³⁾

Take Home Message

- **La leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfant et adolescent a globalement un bon pronostic**
- **La stratification des patients selon leur risque de récurrence est essentielle pour l'adaptation et la gestion du traitement. Cela permet de réduire la toxicité pour les patients avec un risque standard, et de traiter de manière plus intensive et le cas échéant avec des traitements expérimentaux les patients avec un risque élevé**
- **Par leur approche s'écartant de la chimiothérapie conventionnelle, des traitements immunologiques novateurs promettent un succès thérapeut-**

tique pour des sous-groupes de leucémies jusqu'ici résistants.

Références

- 1) Jabbour, E., et al., New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 2015. **121**(15): p. 2517-28.
- 2) Pui, C.H., et al., Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*, 2012. **120**(6): p. 1165-74.
- 3) Moricke, A., et al., Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*, 2010. **24**(2): p. 265-84.
- 4) Topp, M.S., et al., Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(18): p. 2493-8.
- 5) E. Curran, W.S., Taking a «BiTE out of ALL»: blinatumomab approval for MRD-positive ALL. *Blood*, 2019. **133**(16): p. 1715-1719.
- 6) Bhojwani, D., et al., Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 2019. **33**(4): p. 884-892.
- 7) Whittington, M.D., et al., Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia. *JAMA Pediatr*, 2018. **172**(12): p. 1161-1168.
- 8) Frismantas, V., et al., Ex vivo drug response profiling detects recurrent sensitivity patterns in drug-resistant acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2017. **129**(11): p. e26-e37.
- 9) Fischer, U., et al., Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options. *Nat Genet*, 2015. **47**(9): p. 1020-1029.
- 10) Snijder, B., et al., Image-based ex-vivo drug screening for patients with aggressive haematological malignancies: interim results from a single-arm, open-label, pilot study. *The Lancet Haematology*, 2017. **4**(12): p. e595-e606.
- 11) Creutzig, U., et al., Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia*, 2005. **19**(12): p. 2030-42.
- 12) Hofmann, S., et al., Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy in Acute Myeloid Leukemia (AML). *J Clin Med*, 2019. **8**(2).
- 13) Tyner, J.W., et al., Functional genomic landscape of acute myeloid leukaemia. *Nature*, 2018. **562**(7728): p. 526-531.

Auteurs

Dr. med. Nicole Bodmer, Abteilung für Onkologie, Kinderspital Zürich

Dr. med. Nastassja Scheidegger, Abteilung für Onkologie, Kinderspital Zürich

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.