

# Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant : un succès mais des défis persistants

*Childhood acute lymphoblastic leukemia:  
a success story but persisting challenges*

A. Baruchel\*

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont un des cancers de l'enfant qui se guérit le mieux, avec une survie globale de 90% dans les pays les plus privilégiés. Ce résultat a été obtenu au prix d'une intensité croissante d'approches thérapeutiques toxiques : chimiothérapie intensive en première ligne et transplantation de cellules souches hématopoïétiques, cette dernière étant le plus souvent réalisée en deuxième ligne.

Les rechutes restent cependant difficiles à prévoir et à traiter. La biologie s'est complexifiée, conduisant à comprendre la LAL comme un phénotype résultant de différentes mutations somatiques qui surviennent sur un fond de variants génétiques hérités. Cette complexité est amplifiée par l'existence de sous-clones leucémiques qui peuvent être sélectionnés par le traitement. Il existe enfin des variations génétiques qui contribuent à des différences interindividuelles dans l'efficacité et la toxicité des médicaments.

Certains des défis actuels liés à l'âge au diagnostic, à l'existence d'un terrain constitutionnel, à la pharmacogénétique, à la biologie particulière de la maladie, à une réponse insuffisante au traitement initial, à la recherche de traitements moins toxiques dans un contexte émergent de thérapies ciblées sont présentés dans cet article.

**Mots-clés :** Leucémie aiguë lymphoblastique – Maladie résiduelle – Pharmacogénomique – Biologie moléculaire – Traitements ciblés.

*Acute lymphoblastic leukemia (ALL) represents one of the most curable cancers of childhood, with an overall survival of 90% in privileged countries. This was achieved at the cost of increasing intensity of toxic therapeutic approaches: intensive chemotherapy in first line and transplantation of hematopoietic stem cells, the latter being most often performed on the second line. Relapses remain difficult to predict and treat. Biology has become more complex, leading to understand ALL as a phenotype resulting from different somatic mutations occurring on a background of inherited genetic variants. This complexity is amplified by the existence of leukemic subclones that can be selected by the treatment. Finally, genetic variations contribute to interindividual differences in the efficacy and toxicity of drugs.*

*Some of the current challenges, related to age at diagnosis, the existence of a constitutional background, pharmacogenetics, particular biology of the disease, inadequate response to initial therapy, search of less toxic treatments in a context of emerging targeted therapies are reviewed here.*

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia – Minimal residual disease – Molecular biology pharmacogenomics – Targeted therapies.

La prise en charge des LAL de l'enfant est l'une des réussites majeures de l'oncologie. En effet, en 5 décennies, une maladie mortelle a été transformée en un cancer curable avec une survie globale (SG) qui dépasse 90% dans les pays développés. Les principales avancées ont été la définition clinicobiologique de plus en plus précise de groupes de risque thérapeutiques, la prophylaxie et le traitement des atteintes du système nerveux central et l'amélioration des soins de support

administrés par des équipes spécialisées suivant des protocoles de recherche clinique adaptés. Le rôle de la collaboration internationale doit également être souligné. Ces progrès ont été observés alors que les médicaments actuellement utilisés en première ligne ont tous été mis sur le marché avant le milieu des années 1970. Néanmoins, ce succès a été obtenu avec une intensité croissante de l'ensemble de la chimiothérapie et l'indication de greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour

\* Service d'hémo-immunologie, hôpital universitaire Robert-Debré, et université Paris-Diderot, Paris.

quelques patients en première ligne et pour la majorité des sujets en deuxième ligne. L'ensemble de ces traitements reste associé à une morbi-mortalité à court, moyen et long terme non négligeable. De plus, malgré une stratification primaire et secondaire – fondées sur la réponse au traitement initial – de plus en plus raffinée, les rechutes surviennent en majorité chez des enfants traités dans des groupes de risque standard ou intermédiaire (1). Enfin, 80% des enfants atteints de LAL vivent dans des pays en voie de développement; ils n'ont donc accès ni à une exploration biologique sophistiquée ni à un traitement aussi intensif.

En outre, la biologie actuelle a conduit à un profond changement de paradigme. Les LAL peuvent maintenant être considérées comme un phénotype correspondant à une constellation de différentes mutations somatiques parfois apparues sur un fond héréditaire qui influe sur le risque de développement d'une leucémie. La complexité est amplifiée par le comportement darwinien de sous-clones leucémiques sélectionnés au cours de la maladie par le traitement lui-même (2). Enfin, l'amélioration de nos connaissances concernant les variants génétiques ayant un impact sur le métabolisme des médicaments pourrait enrichir les stratégies thérapeutiques futures.

Un simple résumé des défis à relever pourrait donc être le suivant : comment mieux connaître les cellules leucémiques d'un enfant donné, comment prédire individuellement la pharmacologie des médicaments employés, comment guérir davantage de patients dès la première tentative et comment les guérir mieux, c'est-à-dire avec une morbidité réduite à court et à long terme ?

La discussion de quelques thèmes choisis nous aidera à définir certains de ces défis et à révéler quelques-unes des plus récentes possibilités.

### Défis liés à l'âge<sup>1</sup> : les LAL du nourrisson

La LAL de l'enfant âgé de moins de 1 an est une maladie rare (environ 2% de toutes les LAL). Elle est caractérisée par un pronostic défavorable et une incidence très élevée de réarrangements du gène *MLL* (*MLL-R*). L'étude Interfant-99 a réuni 17 groupes coopératifs de 22 pays : elle a inclus, entre 1999 et 2005, 482 nourrissons évaluable âgés de 0 à 12 mois, pour étudier l'efficacité d'un schéma de traitement utilisant moins d'anthracyclines et plus de cytarabine (3). Le taux de survie sans événement (SSE) à 4 ans était de 47 %, et le taux de SG, de 55,3 %.

<sup>1</sup> Lire les "Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adolescent et du jeune adulte"; p. 208.

L'étude en cours, Interfant-06, cherche à déterminer si une intensification précoce améliore les résultats, et si la transplantation de CSH améliore le pronostic des LAL du nourrisson à haut risque de rechute (âge inférieur à 6 mois, *MLL-R* et globules blancs  $\geq 300$  G/l).

Le paysage mutationnel des LAL *MLL-R* a été décrit récemment grâce à la combinaison d'analyses pangénomiques chez 65 nourrissons (*MLL-R* : 47 ; non *MLL-R* : 18) [4]. Les LAL *MLL-R* des nourrissons ont une fréquence de mutations somatiques parmi les plus basses connues (moyenne : 1,3 mutation non silencieuse) [4]. De nouveaux agents sont attendus de toute urgence dans ce groupe d'enfants qui cumulent un mauvais pronostic et un risque élevé de séquelles. Trois pistes sont particulièrement explorées :

- ✓ les inhibiteurs de DOT1L, méthyltransférase responsable de la méthylation de l'histone H3 sur la lysine 79 (H3K79) [5];
- ✓ les inhibiteurs des histone désacétylases qui neutralisent la protéine de fusion *MLL-AF4*, ce qui induit une cytotoxicité envers des cellules primaires de LAL avec t(4;11) [6];
- ✓ le ciblage du CD19, exprimé par toutes les cellules des LAL et notamment celles des LAL pro-B (B-I) du nourrisson, avec des anticorps bispécifiques capables d'engager les cellules T (blinatumomab) [7] ou des cellules T autologues modifiées (cf. *infra*).

### Défis liés à un terrain génétique sous-jacent

#### Le syndrome de Down

Les enfants atteints d'un syndrome de Down représentent 2% de la population des enfants atteints de LAL. Ils ont un plus mauvais pronostic en raison d'une biologie différente, d'une tolérance réduite à la chimiothérapie (spécialement au méthotrexate) et d'un taux accru d'infections graves. Une étude rétrospective internationale a évalué les résultats du traitement de 653 enfants traités entre 1995 et 2004 (8). Ces patients avaient une incidence cumulée de rechute à 8 ans plus élevée –  $26 \pm 2\%$ , versus  $15 \pm 1\%$  pour la population témoin ( $p < 0,001$ ) – et également un taux de mortalité liée au traitement (TRM) à 2 ans plus élevé –  $7 \pm 1\%$  versus  $2 \pm 1\%$  ( $p < 0,0001$ ) –, entraînant une diminution de la SSE –  $64 \pm 2\%$  versus  $81 \pm 2\%$  ( $p < 0,0001$ ) – et de la SG –  $74 \pm 2\%$  versus  $89 \pm 1\%$  ( $p < 0,0001$ ). Il faut noter que des infections sévères ont été signalées à toutes les étapes du traitement.

Chez ces enfants dont la cytogénétique était favorable (hyperdiploïdie classique avec trisomies 4 et 10,

*ETV6-RUNX1*), la TRM a été la principale cause de décès. La très faible incidence des rechutes suggère qu'une désescalade du traitement est possible (8). Enfin, près de 60% des LAL des enfants atteints de ce syndrome sont associées à une hyperexpression de CRLF2 et à une activation de la voie JAK/STAT, ce qui suggère que des inhibiteurs de kinases auraient leur place dans le traitement.

### Autres prédispositions constitutionnelles

Les connaissances dans ce domaine sont en pleine expansion, du fait de la disponibilité des techniques pangénomiques. Il est vraisemblable qu'une partie non négligeable des LAL seront associées dans l'avenir à un terrain prédisposant. Les données actuelles sont résumées dans le **tableau** et ont fait l'objet d'une revue récente (9).

**Tableau.** Syndromes de prédisposition aux LAL (*adapté de Kratz CP et al. [9]*).

Pathologie constitutionnelle prédisposante	Sous-type de LAL prédominant	Difficultés thérapeutiques
<b>À haut risque de cancer, surtout LAL</b>		
Trisomie 21	LAL de la lignée B ++, incidence diminuée des translocations classiques	++
Translocation robertsonienne rob(15;21)(q10;q10)c	LAL de la lignée B avec amplification intra-chromosomique du 21	++
Mutation constitutionnelle PAX 5	LAL de la lignée B Perte de l'allèle normal dans les cellules leucémiques	?
Mutation constitutionnelle ETV 6	LAL de la lignée B essentiellement, mais autres hémopathies malignes et tumeurs solides Thrombopénies	?
<b>Syndromes à haut risque de cancer incluant les LAL</b>		
Syndrome de Li-Fraumeni (TP53)	Souvent associé aux LAL de la lignée B avec hypodiploïdie mais autres caryotypes possibles	+++
Ataxie-télangiectasie	LAL-T ++	+++
Syndrome de Nijmegen (NBS1)	LAL-T ++	++
Syndrome de Bloom (BLM)	LAL exceptionnelles	
Syndrome CMMRD (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	Essentiellement LAL-T mais LAL de la lignée B possible	++
<b>Syndrome à haut risque de cancer avec LAL moins fréquentes</b>		
Neurofibromatose de type 1 (NF1)	LAL exceptionnelles	++
Maladie familiale des plaquettes avec hémopathies myéloïdes (RUNX 1)	LAL exceptionnelles	++
Anémie de Fanconi	LAL exceptionnelles	++
<b>Syndrome avec association biologique plausible aux LAL</b>		
Syndrome de Börjeson-Forsman-Lehmann (PHF6)	PHF6: mutations somatiques également dans les LAL-T et les LAM	?
Syndrome de Weaver (EZH2)	Fréquence des LAL inconnue	?
Syndrome de Sotos (NSD1)	Fréquence des LAL inconnue	?
Syndrome de Rubinstein-Taybi (CREBBP, EP 300)	Fréquence des LAL inconnue Mutations somatiques observées	?
Syndrome de Noonan	LAL de la lignée B avec hyperdiploïdie Mutations somatiques observées	+
Mutation constitutionnelle de SH2 B3	Fréquence des LAL inconnue Mutations somatiques observées	?

## Défis liés à la pharmacogénétique

Les variations génétiques entre les individus contribuent aux différences d'efficacité et de toxicité des médicaments. De nombreuses études ont été publiées sur le risque accru, en présence de certains variants génétiques, de certaines toxicités, telles que les neuropathies périphériques induites par la vincristine, les ostéonécroses associées aux corticoïdes, l'allergie à l'asparaginase, ou les conséquences toxiques d'une clairance diminuée du méthotrexate (10). Même si le nombre de ces variants génétiques est en augmentation, leur prise en compte sur le plan clinique reste discutable. Le fait qu'un variant rare multiplie par 2 ou 3 le risque de toxicité s'il est significatif pour le statisticien a, en revanche, moins de valeur pour le clinicien. Dans la mesure où la probabilité de survenue de l'événement reste faible, ce dernier hésitera à se priver d'un médicament clé.

Néanmoins, dans certains domaines, et en particulier s'il y a un risque de séquelle à long terme, la pharmacogénétique pourrait modifier la stratégie thérapeutique. Cela pourrait être le cas de la toxicité cardiaque tardive des anthracyclines. Plusieurs études ont identifié des variants associés à un risque accru de toxicité cardiaque (11, 12). Ces associations ont été confirmées de manière indépendante, au moins pour les variants de *SLC28A3* et d'*UGT1A6* (11). Dans le groupe considéré à haut risque sur la base d'un modèle de prédiction combinant des facteurs génétiques (*SLC28A3*) et cliniques, 36 % des patients avaient développé une cardiotoxicité au bout de 1 an de traitement, et 57 % au bout de 5 ans, l'incidence continuant à croître au cours du temps. Si ces données se confirment, elles imposeront une réduction de la dose cumulative des anthracyclines chez les patients à risque ou l'utilisation d'un cardioprotecteur.

En pratique courante, les seuls variants génétiques recherchés sont ceux du gène de la thiopurine méthyltransférase (TPMT), leur effet sur la tolérance hématologique de la mercaptopurine (MP) ou de la thioguanine (TG) étant établi. Un individu sur 300 est dépourvu d'activité enzymatique. Ces patients développeront une myélosuppression sévère si la MP et la TG sont prescrites à la dose classique (13). Les patients hétérozygotes pour un allèle variant de faible activité (11 %) ont une activité intermédiaire, associée, ce qui est remarquable, à une meilleure réponse précoce (évaluée sur la maladie résiduelle en fin de consolidation) [14]. Dans les populations d'origine asiatique ou d'Amérique latine, un autre gène semble impliqué avec une haute prévalence de variants (20-30 %) dans la toxicité de la MP et de la TG, le gène *NUDT15* (15).

## Défis liés à la biologie de la LAL

### LAL associées à une hypodiploïdie

Les LAL avec hypodiploïdie (moins de 44 chromosomes) sont rares (2 %), mais elles sont associées à un très mauvais pronostic. Une étude rétrospective internationale portant sur 130 patients avec hypodiploïdie, inclus dans des essais cliniques entre 1986 et 1996, a montré une évolution défavorable pour ces enfants, avec une SSE à 8 ans de  $38,3 \pm 4,4\%$  (16). Les patients ayant moins de 44 chromosomes avaient un pronostic significativement plus sévère que les 54 patients ayant 44 chromosomes. P.A. Mehta et al. ont rapporté les résultats de 78 enfants traités pour une LAL avec hypodiploïdie, allogreffés en première rémission complète (n = 43) ou RC2 (n = 35), entre 1990 et 2010 (17). Les probabilités de SG, de survie sans leucémie, de rechute et de décès associé au traitement étaient respectivement de 56, 51, 27 et 22%. L'analyse multivariée a confirmé que la mortalité était plus élevée pour les patients ayant moins de 43 chromosomes (HR = 2,15 ; p = 0,05).

Ces formes de LAL avec hypodiploïdie sont hétérogènes sur le plan de la biologie mais également pour ce qui est de leur réponse précoce au traitement (MRD) et de leur pronostic. Une étude du profil génomique de 124 cas de LAL avec hypodiploïdie a permis d'identifier 2 sous-types (18) :

✓ le groupe des quasi-haploïdies (24 à 31 chromosomes) est caractérisé par des altérations ciblant les récepteurs de type tyrosine kinase, la voie de signalisation de Ras (71 %) et le facteur de transcription IKZF3 (13 %) ;

✓ le groupe des hypodiploïdies profondes (32 à 39 chromosomes) est caractérisé par des altérations de *TP53* (91 %), d'*IKZF2* (53 %) et de *RB1* (41 %).

Il existe dans ces 2 groupes une activation des voies Ras et PI3-kinase (PI3K), et les cellules blastiques sont sensibles in vitro aux inhibiteurs de la PI3K, ce qui représente une potentielle stratégie thérapeutique. Une autre conclusion marquante de cette étude était que les mutations de *TP53* présentes dans les cellules leucémiques (hypodiploïdies à 32-39 chromosomes) étaient germinales dans 40 % des cas (18). Ce sous-type de LAL pourrait ainsi s'intégrer dans un syndrome de Li-Fraumeni pour près de la moitié des patients. Cela aurait une implication familiale lourde, à prendre en compte dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique.

Les LAL avec hypodiploïdie et une bonne réponse précoce au traitement auraient un pronostic favorable et ne seraient pas candidates à la greffe (19).

### LAL avec iAMP21

L'amplification intrachromosomique du chromosome 21 (iAMP21) définit un sous-groupe cytogénétique distinct, représentant 2 à 3 % des LAL de la lignée B de l'enfance. Des cycles de *breakage-fusion-bridge* suivis de chromothripsis et d'autres réarrangements structuraux complexes du chromosome 21 sont impliqués dans la genèse de l'iAMP21. Les enfants sont dans ce cas plus âgés (âge médian : 9 ans) et ont une faible leucocytose au diagnostic (typiquement < 5 000 G/l). Ils ont un taux de rechute plus élevé s'ils sont traités dans un groupe de risque standard. Des études récentes ont montré une amélioration des résultats s'ils sont traités de façon plus intensive (20). Aucune cible moléculaire n'a encore été identifiée. Les enfants nés avec une translocation robertsonienne rare impliquant les chromosomes 15 et 21 – rob(15;21)(q10;q10)c – ont, par rapport à la population générale, un risque multiplié par 2 700 de développer une LAL avec iAMP21 (21).

### LAL avec chromosome Philadelphie

Les LAL avec chromosome Philadelphie (Ph1) sont rares chez l'enfant : environ 3 % des cas. Avant l'ère des inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK), une étude rétrospective internationale a rapporté l'évolution de 326 enfants et adolescents diagnostiqués entre 1985 et 1996 : la SSE à 5 ans était de  $28 \pm 3\%$ . Le pronostic était meilleur en cas de greffe géno-identique réalisée en RC1 (22). Une deuxième étude, portant sur 610 enfants diagnostiqués entre 1995 et 2005, et toujours traités sans ITK, avait montré une amélioration de la SSE ( $32 \pm 2\%$  à 7 ans). La transplantation en RC1, que le donneur soit apparenté ou non, améliorait le pronostic par rapport à la chimiothérapie (23).

Le COG (Children Oncology Group) a, par la suite, montré que l'imatinib administré en post-induction de façon continue et associé à une chimiothérapie intensive était associé à une amélioration franche de la survie sans maladie :  $70 \pm 12\%$  à 5 ans (24). Parallèlement, une étude randomisée européenne (EsPhALL) a montré une tendance en faveur de l'imatinib pour les patients classés "risque standard", sachant que la plupart des sujets étaient transplantés et que l'exposition à l'imatinib était moins importante que dans l'étude du COG (25).

Une étude internationale (États-Unis, Royaume-Uni et Italie), dont les résultats n'ont pas encore été publiés, a testé l'intérêt d'un autre ITK, le dasatinib, associé à une chimiothérapie de type EsPhALL, en réduisant les indications de greffe en RC1.

Les inconnues actuelles portent en particulier sur la valeur pronostique de la MRD IG-TCR, son caractère

indépendant ou non des délétions d'*IKZF1* retrouvées dans la majorité des cas mais pas tous (26) et qui semblent aggraver le pronostic (27), le choix de l'ITK, la balance entre poids de la chimiothérapie et ITK, et la place exacte de l'allogreffe.

### LAL dites BCR-ABL-like ou Ph-like/B "other"

Deux groupes de recherche ont de façon indépendante identifié un nouveau sous-type de LAL de la lignée B ayant un profil d'expression génique similaire à celui des LAL Ph1, avec notamment des mutations fréquentes du gène *IKZF1* mais sans transcrite de fusion (28, 29). Ces cas sont caractérisés par une résistance à l'asparaginase et à la daunorubicine in vitro, par un haut niveau de MRD à la fin de l'induction et par une SSE globalement inférieure mais pas aussi mauvaise que celle des LAL *BCR-ABL* traitées sans ITK. Ces cas appartiennent essentiellement au sous-groupe dit "LAL de la lignée B autres", caractérisé par l'absence d'anomalie cytogénétique ou moléculaire récurrente classique (28, 29). Dans une étude collaborative hollandaise et allemande portant sur 1 128 enfants (30), ce profil *BCR-ABL-like* – de même que les délétions d'*IKZF1* – a été identifié comme étant un facteur pronostique péjoratif indépendant. Ces formes sont plus fréquentes chez les adolescents et les jeunes adultes, et, là encore, associées à un pronostic péjoratif (31).

Les bases génétiques du profil *BCR-ABL-like* sont en cours de déchiffrement et, à ce jour, ce sous-groupe reste difficile à identifier en pratique courante. Plus de 30 réarrangements ciblant 13 récepteurs de cytokines ou des tyrosine kinases ont été décrits (31). Plusieurs sous-groupes ont été identifiés :

- ✓ réarrangements de type "classe ABL" sensibles aux ITK et impliquant *ABL1*, *ABL2*, *CSF1R* et *PDGFRB* ;
- ✓ réarrangements d'*EPOR* et de *JAK2* sensibles aux inhibiteurs de JAK ;
- ✓ réarrangements de *CRLF2* associés à des mutations de *JAK* dans environ 50 % des cas et potentiellement sensibles aux inhibiteurs de JAK ;
- ✓ autres mutations activatrices ou inhibitrices de la voie *JAK/STAT*, y compris celles impliquant *IL7R*, *FLT3*, *SH2B3* ;
- ✓ cibles rares telles que des réarrangements de *NTRK3* (potentiellement sensibles au crizotinib).

Des cas cliniques publiés de LAL avec réarrangement *EBF1-PDGFRB* sont en faveur de l'ajout d'un ITK à la chimiothérapie classique (32, 33).

L'analyse des LAL B autres progresse à grands pas avec les analyses pangénomiques. Elle a révélé, en particulier, les fusions impliquant *ZNF384* et *MEF2D*, ces dernières paraissant associées à un moins bon pronostic (34).

Les petits effectifs et les partenaires variables rendent cependant difficile une analyse robuste de leur valeur pronostique.

De nombreuses questions sont actuellement soulevées par la reconnaissance de ces nouvelles entités. Comment identifier ces cas en temps réel? Le caractère pronostique péjoratif du profil BCR-ABL-*like* peut-il être aboli par la seule prise en compte des niveaux de MRD? Comment introduire des agents ciblés autres que les ITK classiques alors que très peu de données sont disponibles chez l'enfant pour les inhibiteurs de JAK, par exemple, et aucune en association avec la chimiothérapie? Peut-on espérer que l'association à des thérapies ciblées permette de ne pas réaliser une greffe en RC1? Des études prospectives sont en cours pour répondre à ces questions.

### LAL-T immatures

Les LAL ETP (*Early T-cell Precursor*) forment un sous-groupe récemment décrit au sein des LAL de la lignée T, identifié par un profil d'expression génique distinct et un immunophénotype particulier. Elles représentent 10 à 15 % des LAL-T (34). Les blastes ETP dérivent de progéniteurs hématopoïétiques immatures avec arrêt de maturation à un stade très précoce. Les cellules n'expriment pas le CD8, ni le CD1a et expriment faiblement le CD5. Elles expriment également un ou plusieurs marqueurs myéloïdes ou de cellules souches (35). Une première étude avait suggéré un risque élevé d'échec d'induction et de rechute. Mais 2 études ultérieures, portant respectivement sur 35 et 130 sujets, ont montré que, si ces patients sont traités de manière intensive, le résultat est bon, avec des SSE à 5 ans de 76,7 et 87 %, respectivement (36, 37). Le séquençage du génome de 12 LAL ETP a montré des mutations activatrices de gènes régulant les récepteurs de cytokine et de signalisation de la voie RAS (*NRAS*, *KRAS*, *FLT3*, *IL7R*, *JAK3*, *JAK1*, *SH2B3*, *BRAF*), des mutations inactivant des gènes de l'hématopoïèse ou du développement (*GATA3*, *ETV6*, *RUNX1*, *IKZF1*, *EP300*) ou de gènes modifiant les histones (*EZH2*, *EED*, *SUZ12*, *SETD2*, *EP300*) [38].

Globalement, le spectre mutationnel et le profil transcriptionnel global des LAL ETP sont proches de ceux observés dans les leucémies myéloïdes. Enfin, une étude a montré une efficacité préclinique du ruxolitinib (in vitro et in vivo [xénogreffes]), ce qui suggère un potentiel intérêt clinique pour ce type de leucémie (39).

### Défis liés à une mauvaise réponse initiale

#### Échecs d'induction

L'absence de RC après la cure d'induction est un événement rare et associé à un mauvais pronostic. Le groupe international Ponte Di Legno, en réunissant les données des principaux protocoles dans la LAL de l'enfant, a colligé 1 041 cas (2,4 %) à partir d'une cohorte de 44 017 patients (40). Les patients en échec d'induction associaient des facteurs pronostiques péjoratifs classiques : âge élevé, hyperleucocytose, immunophénotype T, chromosome Philadelphie et translocations impliquant le bras long du chromosome 11 en 1q23. Avec un suivi médian de 8,3 ans, le taux de survie à 10 ans était de  $32 \pm 1$  %. Le pronostic était particulièrement mauvais en cas d'âge supérieur à 10 ans, d'immunophénotype T, de réarrangement 11q23 ou de blastose médullaire supérieure ou égale à 25 % en fin d'induction. Étaient de bon pronostic, les LAL de la lignée B associées à une hyperdiploïdie classique (mode > 50 chromosomes) ou un âge compris entre 1 et 5 ans. En particulier, les enfants de moins de 6 ans atteints de LAL de la lignée B sans caryotype péjoratif avaient un taux de survie à 10 ans de  $72 \pm 5$  %, obtenu par la chimiothérapie seule. Pour les LAL-T, seule la greffe allogénique avec donneur géno-identique permettait une survie correcte. Ces patients en échec d'induction constituent donc un groupe très hétérogène (40).

Actuellement, l'utilisation d'ITK d'emblée a presque permis de supprimer les échecs d'induction associés aux LAL Ph1. Concernant les LAL-T, 2 études sont à mentionner. Tout d'abord, un classificateur génomique comportant 116 gènes qui permettrait d'identifier les cas à risque d'échec. Le rôle au premier plan de gènes régulant la quiescence cellulaire est souligné (41). La deuxième concerne les LAL-T immatures (*cf. supra*), immunophénotype également associé aux échecs d'induction (37).

#### Maladie résiduelle

Indépendamment de la méthode (cytométrie en flux ou PCR clone-spécifique ciblant les réarrangements IG-TCR), du seuil défini dans un protocole ( $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$  ou  $10^{-4}$ ) ou du moment de son évaluation (J15, fin d'induction ou fin de consolidation), des valeurs élevées de MRD ou une MRD diminuant lentement sont associées de manière indépendante à un mauvais pronostic. Elles impliquent une intensification du traitement par une chimiothérapie plus intensive, éventuellement suivie d'une allogreffe en RC1 (1, 42-44). Le poids majeur de la MRD souligne

qu'elle intègre de fait toutes les caractéristiques biologiques des cellules leucémiques et aussi toutes les particularités de l'hôte (sensibilité aux chimiothérapies, pharmacodynamie et pharmacogénétique, traitement reçu, adhésion au traitement, etc.) [42]. Néanmoins, comme nous l'avons mentionné plus haut, la plupart des rechutes surviennent chez des patients de risque standard ou intermédiaire. Pour améliorer la sélection des sujets à risque, 2 approches sont possibles :

- ✓ l'identification des seuls "vrais" bons réponders grâce à des méthodes plus sensibles et des techniques permettant également l'analyse de l'hétérogénéité clonale (*Next-Generation Sequencing*) [45];
- ✓ la mise en œuvre d'outils de stratification indépendants de la MRD, tels que l'identification des délétions d'IKZF1.

### Défi des nouvelles thérapies

Les études actuelles concernent plusieurs approches (46) :

- ✓ l'inhibition des voies de signalisation cellulaire critiques : BCR-ABL, mTOR, JAK, voie RAS/MEK, FLT3, inhibition du protéasome, inhibition des régulateurs épigénétiques de l'expression des gènes (inhibiteurs des ADN méthyltransférases [DNMT], des histone désacétylases et inhibition de la signalisation télomérique;

- ✓ l'utilisation d'anticorps monoclonaux nus (c'est-à-dire anti-CD20, anti-CD22) ou immunoconjugués (inotuzumab [anti-CD22]-ozogamycine);
- ✓ l'obtention d'une réponse immune anti-CD19 soit à l'aide de peptides bispécifiques (*Bispecific T-cell Engager* [BiTE®], blinatumomab), soit grâce à des cellules T autologues modifiées (CAR).

Les premiers résultats publiés soulignent l'intérêt majeur de ces nouvelles voies thérapeutiques – en particulier pour les dernières d'entre elles – chez l'enfant (47, 48). Le défi majeur qui se dessine est celui de la prévention de l'émergence de clones CD19 négatifs.

L'ère de ces nouveaux agents thérapeutiques, s'intégrant dans le concept de médecine de précision s'annonce passionnante mais soulève néanmoins de grandes difficultés : comment identifier le sous-groupe adéquat ? Comment tester ? Quand tester (maladie avancée ou première ligne) ? Comment intégrer ces nouveaux agents dans le traitement actuel de la LAL dont les résultats sont excellents pour la majorité des enfants, au prix d'une toxicité qui reste limitée en l'absence d'irradiation du système nerveux central ? Quels seront les effets à long terme de ces nouveaux agents ? Quel sera leur prix ?

Il n'y a pas à ce jour de réponses simples à toutes ces questions, mais au moins une certitude : la nécessité absolue d'une collaboration internationale pour optimiser le traitement des enfants atteints par cet ensemble de maladies rares appelé LAL !

A. Baruchel n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

### RÉFÉRENCES

1. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010;115(16):3206-14.
2. Greaves M. Darwin and evolutionary tales in leukemia. The Ham-Wasserman Lecture. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:3-12.
3. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007;370(9583):240-50.
4. Andersson AK, Ma J, Wang J et al. The landscape of somatic mutations in infant MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemias. *Nat Genet* 2015;47(4):330-7.
5. Daigle SR, Olhava EJ, Therkelsen CA et al. Potent inhibition of DOT1L as treatment of MLL-fusion leukemia. *Blood* 2013;122(6):1017-25.
6. Stumpel DJ, Schneider P, Seslaja L et al. Connectivity mapping identifies HDAC inhibitors for the treatment of t(4;11)-positive infant acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012;26(4):682-92.
7. Zugmaier G, Klinger M, Schmidt M et al. Clinical overview of anti-CD19 BiTE® and ex vivo data from anti-CD33 BiTE® as examples for retargeting T cells in hematologic malignancies. *Mol Immunol* 2015;67(2 Pt A):58-66.
8. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 2014;123(1):70-7.
9. Kratz CP, Stanulla M, Cavé H. Genetic predisposition to acute lymphoblastic leukemia: overview on behalf of the I-BFM ALL Host Genetic Variation Working Group. *Eur J Med Genet* 2016;59(3):111-5.
10. Relling MV, Ramsey LB. Pharmacogenomics of acute lymphoid leukemia: new insights into treatment toxicity and efficacy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:126-30.
11. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR et al. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1422-8.
12. Blanco JG, Sun CL, Landier W et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes – a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1415-21.
13. Lennard L. Implementation of TPMT testing. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(4):704-14.
14. Stanulla M, Schaeffeler E, Flohr T et al. Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2005;293(12):1485-9.
15. Moriyama T, Nishii R, Perez-Andreu V et al. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet* 2016;48(4):367-73.
16. Nachman JB, Heerema NA, Sather H et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;110(4):1112-5.
17. Mehta PA, Zhang MJ, Eapen M et al. Transplantation outcomes for children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(7):1273-7.
18. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013;45(3):242-52.
19. Mullighan CG, Jha S, Pei D et al. Outcome of children with hypodiploid ALL treated with risk-directed therapy based on MRD levels. *Blood* 2015;126(26):2896-9.
20. Harrison CJ. Blood Spotlight on iAMP21 acute lymphoblastic leukemia (ALL), a high-risk pediatric disease. *Blood* 2015;125(9):1383-6.
21. Li Y, Schwab C, Ryan SL et al. Constitutional and somatic rearrangement of chromosome 21 in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2014;508(7494):98-102.
22. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000;342(14):998-1006.
23. Arico M, Schrappe M, Hunger SP et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4755-61.
24. 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(31):5175-81.
25. Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncol* 2012;13(9):936-45.
26. Mullighan CG, Miller CB, Radtke I et al. BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature* 2008;453(7191):110-4.
27. Van der Veer A, Zaliouva M, Mottadelli F et al. IKZF1 status as a prognostic feature in BCR-ABL1-positive childhood ALL. *Blood* 2014;123(11):1691-8.

## RÉFÉRENCES (SUITE)

- 28.** Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009;10(2):125-34.
- 29.** Mullighan CG, Su X, Zhang J et al.; Children's Oncology Group. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009;360(5):470-80.
- 30.** Van der Veer A, Waanders E, Pieters R et al. Independent prognostic value of BCR-ABL1-like signature and IKZF1 deletion, but not high CRLF2 expression, in children with B-cell precursor ALL. *Blood* 2013;122(15):2622-9.
- 31.** Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(11):1005-15.
- 32.** Weston BW, Hayden MA, Roberts KG et al. Tyrosine kinase inhibitor therapy induces remission in a patient with refractory EBF1-PDGFRB-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31(25):e413-6.
- 33.** Lengline E, Beldjord K, Dombret H et al. Successful tyrosine kinase inhibitor therapy in a refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with EBF1-PDGFRB fusion. *Haematologica* 2013;98(11):e146-8.
- 34.** Liu YF, Wang BY, Zhang WN et al. Genomic profiling of adult and pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *EBioMedicine* 2016;8:173-83.
- 35.** Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009;10(2):147-56.
- 36.** Patrick K, Wade R, Goulden N et al. Outcome for children and young people with Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003. *Br J Haematol* 2014;166(3):421-4.
- 37.** Wood B, Winter S, Dunsmore K et al. T-Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) shows excellent outcome, lack of significance of the Early Thymic Precursor (ETP) immunophenotype and validation of the prognostic value of end-induction minimal residual disease (MRD) in Children's Oncology Group (COG) Study AALL0434. *ASH* 2014;abstr. 1.
- 38.** Zhang J, Ding L, Holmfeldt L et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2012;481(7380):157-63.
- 39.** Maude SL, Dolai S, Delgado-Martin C et al. Efficacy of JAK/STAT pathway inhibition in murine xenograft models of early T-cell precursor (ETP) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(11):1759-67.
- 40.** Schrappe M, Hunger SP, Pui CH et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2012;366(15):1371-81.
- 41.** Winter SS, Jiang Z, Khawaja HM et al. Children's Oncology Group. Identification of genomic classifiers that distinguish induction failure in T lineage acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2007;110(5):1429-38.
- 42.** Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015;373(16):1541-52.
- 43.** Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011;118(8):2077-84.
- 44.** Vora A, Goulden N, Mitchell C et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(8):809-18.
- 45.** Gawad C, Pepin F, Carlton VE et al. Massive evolution of the immunoglobulin heavy chain locus in children with B precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012;120(22):4407-17.
- 46.** Annesley CE, Brown P. Novel agents for the treatment of childhood acute leukemia. *Ther Adv Hematol* 2015;6(2):61-79.
- 47.** Schlegel P, Lang P, Zugmaier G et al. Pediatric post-transplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody blinatumomab. *Haematologica* 2014;99(7):1212-9.
- 48.** Maude SL, Frey N, Shaw PA et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(16):1507-17.