

Les leucémies aiguës myéloïdes pédiatriques

Pediatric acute myeloid leukemia

Guy Leverger^{1,2,3}
Arnaud Petit^{1,2,3}
Hélène Lapillonne^{2,3,4}

¹ Hôpital Armand-Trousseau, Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris

² Sorbonne Université, UMRS_938, CDR Saint-Antoine, SIRIC CURAMUS, Paris

³ CONECT-AML (Collaborative Network for Children and Teenagers with Acute Myeloid Leukemia)

<guy.leverger@aphp.fr>

⁴ Hôpital Armand Trousseau, Laboratoire d'hématologie, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris

Résumé. Les leucémies aiguës myéloïdes pédiatriques (LAM) sont des maladies rares qui touchent annuellement en France 65 à 85 enfants de moins de 15 ans. Les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires permettent de différencier les LAM en trois groupes de risque « favorable », « intermédiaire » et « défavorable », qui sont intégrés dans la décision thérapeutique. Le traitement repose sur 4 à 5 cycles de polychimiothérapie, parfois associé à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients à risque « défavorable » ou les patients conservant une maladie résiduelle élevée. Le risque de rechute est actuellement autour de 40 %, avec un taux de survie à quatre ans supérieur à 70 %. L'introduction récente de l'immunothérapie par gemtuzumab ozogamicine a pour objectif de réduire le risque de rechute. La recherche, conduite dans le projet CONECT-AML, permettra une meilleure compréhension de la biologie des LAM pédiatriques et a pour objectif d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Mots clés : leucémie aiguë myéloïde pédiatrique

Abstract. Pediatric acute myeloid leukemia (AML) is a rare disease that affects 65 to 85 children under 15 years of age in France each year. The cytogenetic and molecular characteristics allow to differentiate AML into three risk groups: "favorable", "intermediate" and "adverse", which are integrated into the therapeutic decision. Treatment is based on 4 to 5 cycles of multidrug therapy, sometimes combined with hematopoietic stem cells transplant for patients at "adverse" risk or patients with high residual disease. The risk of relapse is currently around 40%, with a 4-year survival rate over 70%. Recent introduction of gemtuzumab ozogamicine immunotherapy aims to reduce the risk of relapse. The research, illustrated by the CONECT-AML project, will provide a better understanding of the biology of pediatric AML whose objective is to identify new therapeutic targets.

Key words: pediatric acute myeloid leukemia

Introduction

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) de l'enfant sont des hémopathies malignes rares. Ces maladies présentent des particularités qui les différencient des leucémies aiguës lymphoblastiques. Le traitement anti-leucémique est intense et plus court. Il expose à un risque infectieux plus important. Il est parfois associé une allogreffe de moelle osseuse qui peut être source de séquelles à long terme. Si des progrès ont été accomplis ces dernières années grâce aux collaborations internationales, le pronostic des LAM pédiatriques reste encore inférieur à celui des leucémies aiguës lymphoblastiques. L'immunothérapie est d'introduction récente en association à la chimiothérapie anti-leucémique pour

tenter de réduire le risque de rechute. La recherche doit permettre d'améliorer la compréhension des mécanismes oncogénétiques impliqués dans la leucémogénèse myéloïde, de développer des marqueurs biologiques permettant de mieux reconnaître les maladies à risque de rechute et d'identifier de nouvelles thérapeutiques innovantes.

Épidémiologie

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) représentent 17 % de l'ensemble des leucémies aiguës de l'enfant de moins de 15 ans, soit environ 65 à 85 nouveaux cas par an [1]. En dehors des deux premières années de vie, il n'y a pas de pic d'âge dans les LAM pédiatriques. Dans le

mtp

Correspondance : G. Leverger

protocole français multicentrique ELAM02, les LAM de l'enfant de moins de deux ans concernaient 24 % des patients [2].

La survie à 5 ans chez les enfants traités en France pour une LAM entre 2000 et 2008 était de 63,6 % contre 89,8 % pour les leucémies aiguës lymphoblastiques [3]. Le protocole multicentrique ELAM02 (NCT02902874) utilisé en France entre 2005 et 2011 a permis d'obtenir une survie sans rechute à quatre ans de 57 % et une survie globale à quatre ans de 73 % [4].

Facteurs de prédisposition aux LAM pédiatriques

Les principaux facteurs génétiques prédisposant aux LAM pédiatriques sont la trisomie 21 avec un risque très élevé de développer une leucémie aiguë à mégacaryoblastes ou LAM7, l'anémie de Fanconi, le syndrome de Shwachman-Diamond, les mutations du gène *GATA2* et le syndrome de Li-Fraumeni. Des recommandations concernant la surveillance de ces pathologies à risque leucémique ont été publiées [5].

Un traitement antérieur pour une pathologie maligne par anthracyclines ou par un dérivé d'epipodophylotoxine (Vepeside ou VP16) ou une radiothérapie sont des facteurs de risques de développer une LAM secondaire [6].

Biologie des LAM pédiatriques

La leucémogénèse est induite par une accumulation successive d'événements oncogénétiques portant sur un progéniteur hématopoïétique. Ces phénomènes aboutissent à une dérégulation de l'homéostasie cellulaire et se traduisent par un blocage de la différenciation cellulaire à un stade précoce de l'hématopoïèse et par l'acquisition d'un avantage prolifératif incontrôlé.

Classifications des LAM

Les leucémies aiguës myéloïdes sont des hémopathies très hétérogènes sur le plan biologique tant sur les aspects cytologiques, chromosomiques que moléculaires. Cette diversité de présentation a abouti à un certain nombre de classifications :

- 1) morphologique avec la classification FAB qui classe les LAM en huit présentations cytologiques, de LAM0 à LAM7 quand le nombre de cellules leucémiques médullaire est supérieur à 20 % [7] ;
- 2) immunophénotypique pour préciser le lignage cellulaire des blastes [8] ;
- 3) cytogénétique dont la classification MRC [9] qui détermine un impact pronostique majeur et permet de stratifier les LAM en trois groupes de pronostic favorable, intermédiaire et défavorable ;

4) moléculaires qui s'enrichissent régulièrement avec les avancées scientifiques et technologiques, notamment grâce aux panels ciblés de gènes NGS (*Next Generation Sequencing*), exomes et génomes entiers [10, 11].

La classification de l'OMS dernièrement révisée en 2016, intègre toutes les informations à disposition clinique, morphologique, immunophénotypique, génétique et pronostique ; il est notamment intéressant de voir apparaître une catégorie réservée aux pathologies myéloïdes avec prédisposition génétique [12].

Place de la cytogénétique dans la stratification thérapeutique

Au diagnostic, les classifications oncogénétiques ont pour objectif de préciser l'impact pronostique des réarrangements génétiques identifiés pour guider la prise en charge thérapeutique. Dans les LAM, beaucoup d'études sont conduites chez l'adulte et très peu chez l'enfant, et n'intègrent que faiblement ou pas du tout un élément crucial qui est la répartition des anomalies cytogénétiques et moléculaires selon l'âge. Dans une étude menée par l'I-BFM, les caryotypes de 5 564 patients âgés de 0 à 100 ans traités pour une LAM *de novo* entre 1998 et 2010, dont 1 192 LAM pédiatriques, ont été revus et classés [13]. Au total, les patients sont répartis dans sept groupes d'âge dont trois en pédiatrie ; les enfants de moins de 2 ans, les enfants de 2 à 12 ans, les enfants et adolescents de 12 à 18 ans ; les adultes de 18 à 40 ans, les adultes de 40 à 60 ans, les adultes de 60 à 80 ans et enfin les adultes de plus de 80 ans. Brièvement, les enfants présentent plus de remaniements du gène *MLL/KMT2A*, de LAM dites « CBF » (*Core Binding Factor*, représentées par les LAM avec *inv(16)* ou *t(8;21)*) que les adultes qui présentent eux plus de caryotypes normaux. Les résultats de cytogénétique du protocole pédiatrique ELAM02 sont tout à fait superposables à ceux présentés dans cette étude (*figure 1*) : 50 à 55 % des enfants de moins de 2 ans sont porteurs d'un remaniement du gène *MLL/KMT2A* ; 27 à 31 % des enfants de plus de 2 ans sont porteurs d'une LAM de type CBF ; le pourcentage de caryotype normal croît avec l'âge, rare chez les enfants de moins de 2 ans, la fréquence se rapproche de celle de l'adulte pour les 10-18 ans [14]. Dans le protocole MyeChild01 (NCT02724163), la cytogénétique (caryotype et FISH *MLL*, *NUP98*, *ETV6*...) reste un élément clé de la stratification pronostique au diagnostic.

Profil moléculaire des LAM pédiatriques et impact pronostique

Les événements oncogénétiques responsables de la leucémogénèse sont actuellement classés en huit catégories fonctionnelles (*figure 2*) : les facteurs de transcription, les gènes suppresseurs de tumeurs, les gènes des voies de

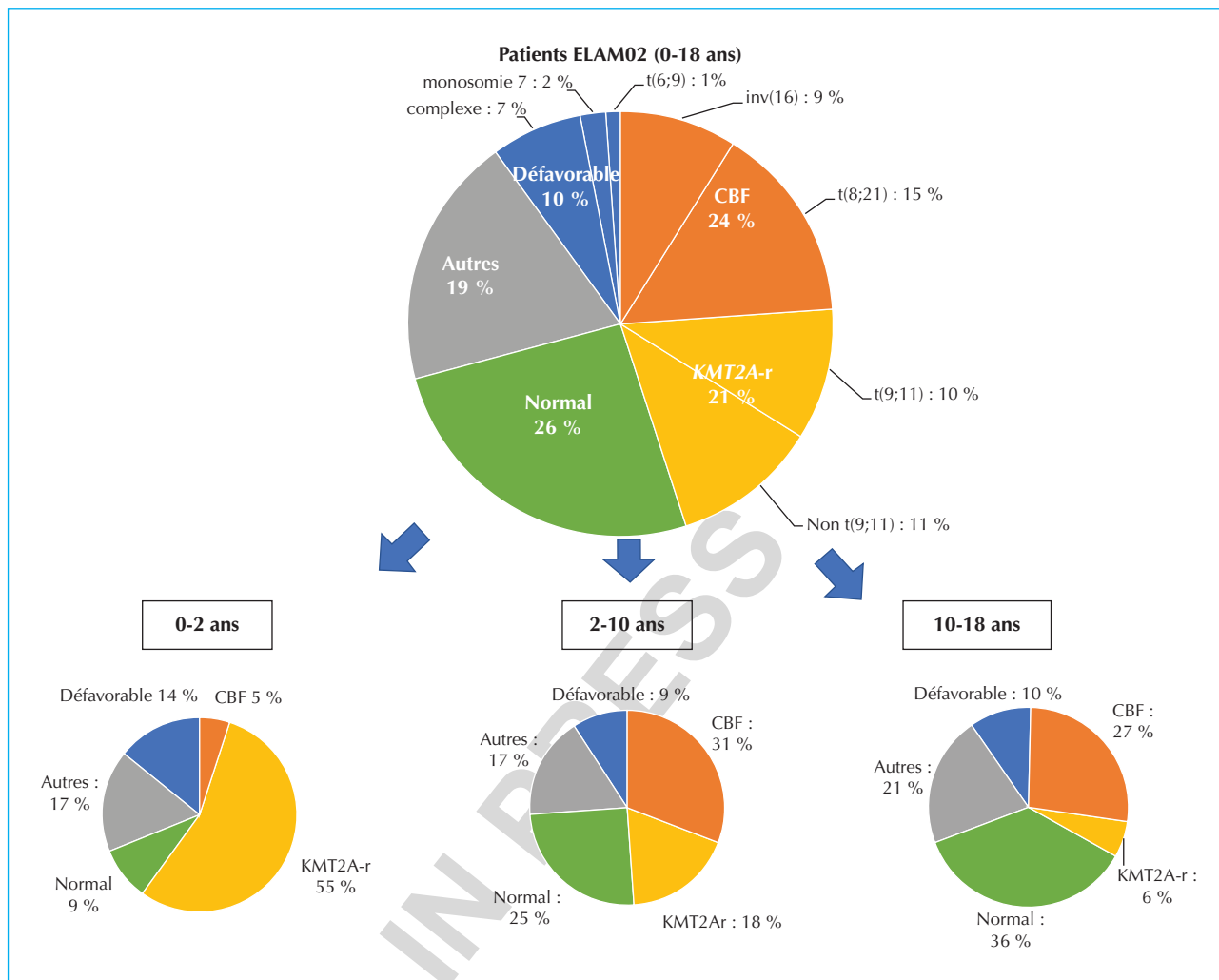


Figure 1. Répartition selon l'âge des anomalies cytogénétiques des patients atteints de LAM pédiatriques traités dans le protocole ELAM02 (d'après [14]).

signalisation, les gènes régulateurs de la méthylation de l'ADN, les gènes du spliceosome, les gènes modificateurs de la chromatine, les gènes du complexe cohésine, et le gène *NPM1* codant pour la nucléophosmine [15]. Le panorama mutationnel et la fréquence de répartition des transcrits de fusion sont très différents dans les LAM de l'enfant comparés aux LAM de l'adulte : le nombre de mutation par patient au diagnostic est inférieur dans les LAM de l'enfant, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans ; le gène *NPM1* est plus rarement muté en pédiatrie, 9 % versus 25 à 35 % chez l'adulte ; les gènes régulateurs de la méthylation de l'ADN, en particulier *DNMT3A*, *TET2*, *IDH1*, *IDH2*, sont très rarement mutés dans les LAM de l'enfant (de 1 à 3 %) alors qu'ils sont fréquemment mutés dans les LAM de l'adulte (de 14 à 25 %) ; les gènes modificateurs de la chromatine sont également plus

rarement mutés en pédiatrie ; les transcrits de fusion impliquant le gène *MLL/KMT2A* ou de type CBF ont une fréquence nettement plus élevée dans les LAM de l'enfant, respectivement 21 % et 24 % en pédiatrie versus 2-7 % et 8-12 % chez l'adulte [10, 11, 14-17]. Chez l'adulte, les études ont montré un impact pronostique favorable en cas de mutation du gène *NPM1* isolée sans duplication en tandem de *FLT3 (FLT3-ITD)* ou en cas de double mutation du gène *CEBPA* et un impact pronostique défavorable en cas de présence de *FLT3-ITD* ; plus récemment ont été ajoutées dans le groupe de pronostic défavorable les mutations des gènes *RUNX1*, *TP53* et *ASXL1* [18]. Les études pédiatriques réalisées ne confirment pas l'ensemble de ces résultats. Les analyses mutationnelles réalisées par NGS et les analyses transcriptionnelles réalisées par RT-MLPA dans le protocole ELAM02 sur 385 LAM pédia-

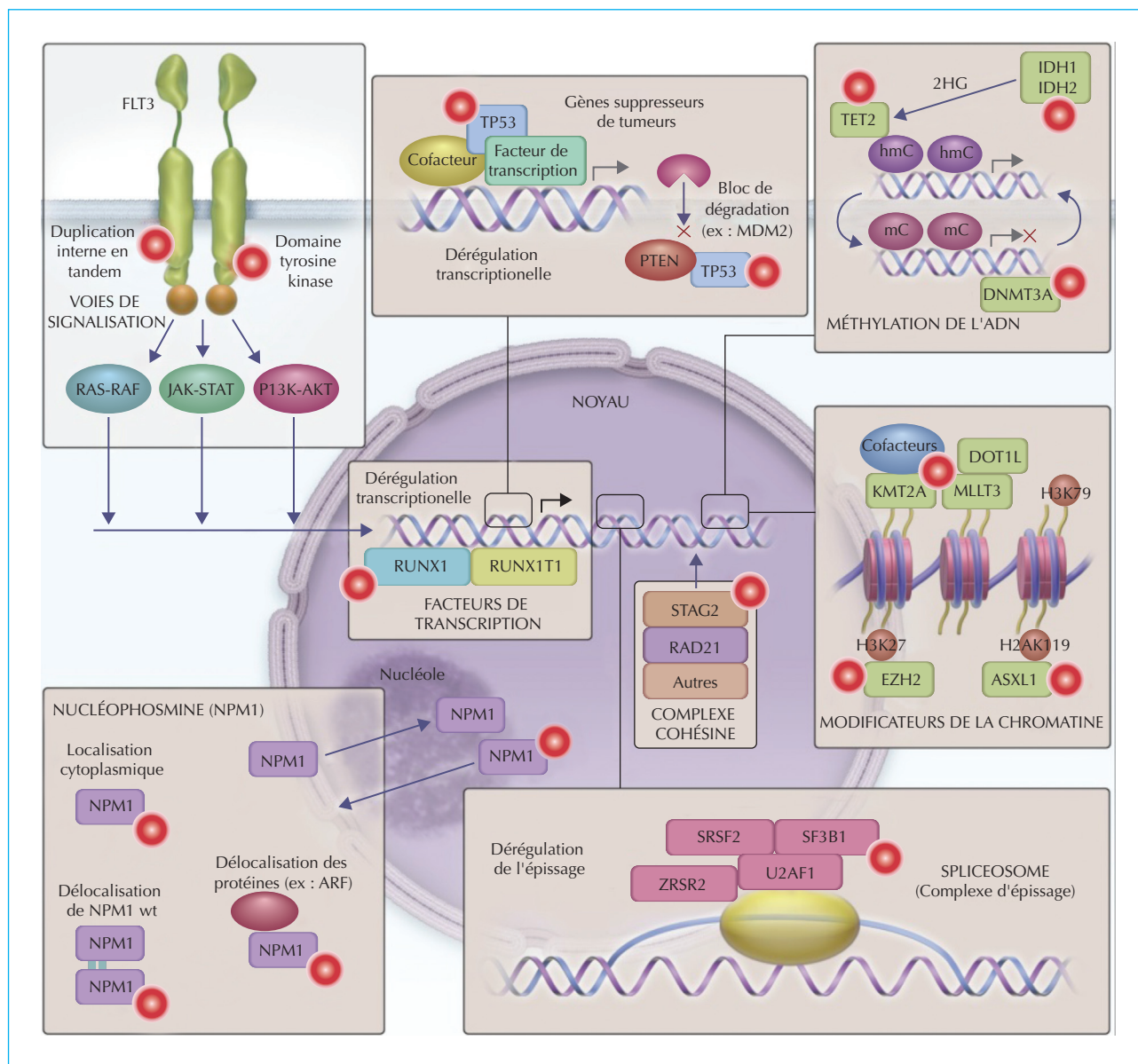


Figure 2. Catégories fonctionnelles des gènes fréquemment mutés dans les LAM (d'après [18]).

triques ont permis de montrer un impact pronostique favorable de toutes les mutations du gène *NPM1* quel que soit le statut de *FLT3-ITD* et un impact pronostique défavorable des transcrits *NUP98*, des mutations des gènes *RUNX1*, *WT1* et *PHF6* (tableau 1). La figure 3 montre l'inadéquation à appliquer à la pédiatrie la classification de l'ELN (European Leukemia Net) utilisée pour les LAM de l'adulte [14]. L'étude américaine « TARGET » montre des résultats très similaires [11]. Dans le protocole Mye-Child01, les analyses mutationnelles par NGS et transcriptionnelles par RT-MLPA sont réalisées de façon prospective pour tout diagnostic de LAM. La stratification

appliquée est présentée dans le tableau 2. Par ailleurs, à l'heure actuelle, même si une altération oncogénétique n'a pas d'impact pronostique démontré, elle peut être une cible pour de nouvelles thérapeutiques.

Place de la maladie résiduelle dans les LAM pédiatriques

En cours de traitement, la maladie résiduelle est évaluée depuis de nombreuses années simplement par décompte du pourcentage de cellules blastiques médullaires résiduelles au microscope, et aujourd'hui plus

Tableau 1. Survie globale à trois ans selon le profil moléculaire réparti en trois groupes de risque chez les patients atteints de LAM pédiatriques inclus dans le protocole ELAM02.

Groupe selon la classification moléculaire	Nombre de patients	Survie globale à 3 ans
Favorable	142	92,1 % [95 % CI : 87,6-96,6]
Mutations <i>NPM1</i>	34	97,1 %
<i>CEBPA</i> double mutations	16	87,1 %
Translocations CBF	92	91,2 %
Intermédiaire	184	73,2 % [95 % CI : 66,7-79,6]
Fusions <i>KMT2A-x</i>	79	79,7 %
Autres profils	105	68,2 %
Défavorable	59	46,1 % [95 % CI : 33,1-59,2]
Fusions <i>NUP98</i>	10	25,0 %
Mutations <i>PHF6</i>	9	44,4 %
Mutations <i>RUNX1</i>	20	59,6 %
Mutations <i>WT1</i>	20	42,8 %
Total	385	76,1 % [95 % CI : 71,8-80,4]

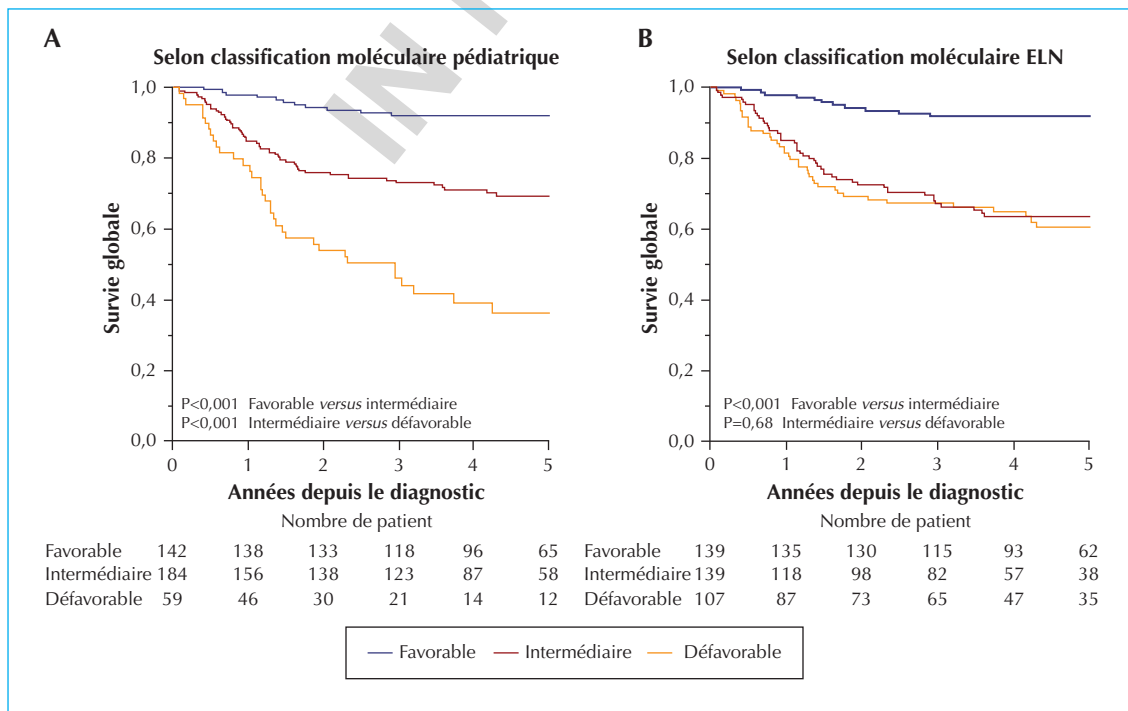


Figure 3. Survie globale des patients inclus dans le protocole ELAM02 selon l'application de la classification moléculaire pédiatrique (A) ou de la classification moléculaire « adultes » de l'ELN (B).

Tableau 2. Classification cytogénétique et moléculaire au diagnostic des LAM pédiatriques dans le protocole de Phase 3 MyeChild01

Risque favorable

- t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1
- inv(16)(p13q22)/CBFb-MYH11
- Mutation du gène *NPM1*
- Double mutation du gène *CEBPA* sans *FLT3-ITD*

Risque intermédiaire

Patients non stratifiés en Risque Favorable ou en Risque Défavorable

Risque défavorable

- monosomie 5/del(5q)
- monosomie 7
- anomalies du 12p
- t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214
- t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1
- t(4;11)(q21;q23)/MLL-AF4;
- t(6;11)(q27;q23)/MLL-AF6
- t(10;11)(p11.2;q23)/MLL-AF10/MLL-AB11
- t(5;11)(q35;p15)/NUP98-NSD1
- t(11;15)(p15;q35)/NUP98-JARID1A
- t(7;12)(q36;p13)/*MNX1-ETV6*
- inv(16)(p13q24)/CBFA2T3-GLIS2
- inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)/abn(3q26)/MECOM
- duplication en tandem du gène *FLT3* en l'absence de caryotype ou d'anomalie moléculaire favorable

Les LAM secondaires et les LAM en échec d'induction sont également classées en risque défavorable.

finement par cytométrie de flux multiparamétrique (CMF) et différentes techniques de biologie moléculaire (PCR quantitative, PCR digitale, NGS de haute sensibilité). L'identification d'une cible moléculaire ou cytométrique pour la MRD doit être réalisée au diagnostic, tout point de suivi pourra ensuite être réalisé.

L'analyse de la MRD moléculaire est couramment évaluée par PCR quantitative et beaucoup plus rarement par séquençage/NGS ou PCR digitale. Un suivi moléculaire de la MRD est possible à chaque fois qu'un transcrite de fusion spécifique est identifié ; les plus fréquents sont RUNX1-RUNX1T1, CBFb-MYH11, MLL/KMT2A-x et NPM1. Ensemble ils représentent 49 % des LAM de l'enfant [14]. La sensibilité de la technique dépend du transcrite, autour de 10^{-5} pour les transcrits des LAM « CBF » et NPM1, plutôt autour de 10^{-3} ou 10^{-4} pour les transcrits MLL/KMT2A-x. De nombreuses publications ont montré l'impact pronostique favorable d'une bonne réponse de la MRD au seuil de 10^{-3} ou 10^{-4} dans le sang ou dans la moelle (pour revue [19]). En l'absence de transcrite spécifique, la surexpression du gène *WT1* peut être évaluée mais avec une sensibilité rarement au-delà de 10^{-3} . Des techniques de PCR digitale et de NGS de haute sensibilité sont en cours de développement pour le suivi de mutations parmi lesquelles figurent *IDH1*, *IDH2*,

TET2, *DNMT3A*, *FLT3* [20]. Dans le protocole MyeChild01, la MRD moléculaire est réalisée par PCR quantitative dans le sang et la moelle pour tout transcrite identifié, à la fin de chaque cure de chimiothérapie et selon la disponibilité des échantillons. La MRD moléculaire est stratifiante en cas d'absence de MRD possible par CMF.

L'analyse de la MRD par cytométrie de flux nécessite l'utilisation de combinaisons d'anticorps-couplés à différents fluorochromes, au moins huit anticorps sont nécessaires par combinaison. Deux approches sont utilisées pour permettre un suivi correct : l'identification d'un profil phénotypique aberrant, appelé LAIP (*Leukemia-Associated ImmunoPhenotype*), comme par exemple l'expression d'un marqueur lymphoïde CD7 à la surface de blastes myéloïdes et l'identification de variation phénotypique sur des marqueurs physiologiquement exprimés à la surface des cellules hématopoïétiques (« *different from normal pattern* »). Un suivi est possible dans 85 à 90 % des cas de LAM. Il est réalisé sur cellules fraîchement prélevées et nécessite l'acquisition d'au moins 500 000 événements cellulaires par point de suivi. Il permet d'obtenir une réponse rapide, mais nécessite une certaine expérience de la CMF. Le seuil de sensibilité requis pour cette technique doit être au minimum de 1/1 000 (10^{-3}).

Dès 2012, une étude du COG a montré l'impact pronostique favorable à une réponse rapide d'au moins trois log de la MRD [21]. Dans le protocole MyeChild01, la MRD par CMF au seuil de 10^{-3} a été retenue pour stratifier les enfants au cours du traitement.

Au total, plus de 95 % des LAM pédiatriques pourront bénéficier d'un suivi de la MRD en combinant CMF multiparamétrique et/ou marqueurs moléculaires.

Les enjeux de la recherche

Alors que les LAM de l'adulte sont extensivement étudiées, nous avons déjà pu montrer les différences oncogénétiques des LAM de l'enfant. La caractérisation des LAM de l'enfant demande encore de nombreuses précisions notamment par la mise en évidence de nouveaux profils mutationnels spécifiques aux LAM de l'enfant, ou par l'étude de la prédisposition génétique à développer une LAM. Le programme de recherche CONECT-AMLⁱ permettra certainement de répondre à quelques-unes de ces interrogations.

Traitements des LAM pédiatriques

Jusqu'à la fin des années 80, les chances de guérison des enfants traités pour une LAM étaient dans la majorité

ⁱ <https://www.conect-aml.fr>

des séries de l'ordre de 30 % (figure 4). Au début des années 1990, l'introduction de l'aracytine à haute dose dans la chimiothérapie de consolidation et les progrès réalisés dans la greffe de moelle osseuse ont permis d'améliorer le pronostic. Si la survie globale atteint aujourd'hui voire dépasse dans certains protocoles 70 %, la survie sans rechute reste de l'ordre de 50 à 55 % [22]. De manière remarquable, la cinétique des courbes de survie sans rechute est la même quels que soient les protocoles et reste identique au fil des décennies, à savoir que les deux tiers des rechutes surviennent dans l'année qui suit le diagnostic, un quart la deuxième année et le risque de rechute devient très faible au-delà [23].

Historique des traitements

L'intérêt de la dose intensifiée de la chimiothérapie dans les LAM de l'enfant a été clairement démontré dans un essai du Cancer Children Group (CCG) dans lequel les patients recevaient deux cycles identiques (un cycle d'induction et un cycle de consolidation) de deux cures de quatre jours chacune de chimiothérapie associant daunorubicine, aracytine, étoposide, six thioguanine et dexaméthasone [24]. Les deux cures étaient espacées de six jours dans le schéma dit « intensif » et de 10 à 20 jours dans le schéma dit « standard ». La différence entre les deux groupes ne portait donc que sur le mode d'administration des cures avec une chimiothérapie identique. La survie sans rechute à trois ans des patients traités par induction/consolidation intensives était de $42 \pm 7\%$ vs. $27 \pm 6\%$ pour les patients

traités selon le traitement standard. Pour les patients mis en rémission complète à l'issue du traitement d'induction, la survie sans rechute était de $55\% \pm 9\%$ vs. $37\% \pm 9\%$ ($p = 0,0002$). L'amélioration du taux de survie sans rechute était indépendante du traitement ultérieurement reçu, allogreffe de moelle, autogreffe ou chimiothérapie [25].

L'utilisation de doses élevées d'aracytine a démontré son intérêt tout d'abord dans les rechutes de LAM puis en première ligne en phase de consolidation [26]. Chez l'enfant, deux essais du CCG menés entre 1983 et 1989 ont été les premiers à démontrer l'intérêt de ce médicament pour améliorer la survie sans rechute [27]. L'intérêt de l'aracytine à haute dose en cure de consolidation a également été démontré dans les protocoles pédiatriques français utilisés dès la fin des années 80, le LAM 89/91 et l'étude EORTC 58872 [28, 29].

Concernant le traitement d'entretien, le CCG aux États-Unis fut le premier groupe à démontrer non seulement l'absence d'intérêt d'une chimiothérapie d'entretien continue associant 6-mercaptopurine et aracytine mais également son rôle délétère dans la survie globale des patients [27]. Le protocole LAM 89/91 a confirmé ces résultats, tout en montrant que l'obtention d'une deuxième rémission complète après rechute était plus facilement obtenue chez les patients sans traitement d'entretien et que les chances de guérison étaient supérieures dans ce groupe [29]. Au Royaume-Uni, les protocoles ont rapidement et de manière empirique abandonné le traitement d'entretien avec de bons résultats [30]. Un essai de traitement d'entretien par immunothérapie mené en France avec l'interleukine 2 sous forme de cures mensuelles de cinq jours pendant un an dans le cadre de l'essai randomisé ELAM02, n'a pas démontré son intérêt sur l'ensemble des LAM pédiatriques. Néanmoins, parmi les patients traités pour une LAM du groupe CBF, la survie sans rechute à quatre ans était de 55 % dans le groupe de patients non traités par IL2 vs. 78 % dans le groupe de patients traités avec IL2, mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,07$) [4].

Traitement neuro-méningé

La fréquence des atteintes neuroméningées au diagnostic est d'environ 15 % dans les LAM de l'enfant [31]. Le risque de rechute méningée est plus fréquent dans les formes M4, M5 et dans les formes hyperleucocytaires (leucocytes > 100 G/L). La majorité des groupes nationaux et internationaux ont abandonné l'irradiation prophylactique ou curatrice de l'encéphale. Le traitement repose sur des injections intrathécales d'aracytine ou d'aracytine + méthotrexate + corticoïde, associé à l'intensité de la chimiothérapie et en particulier

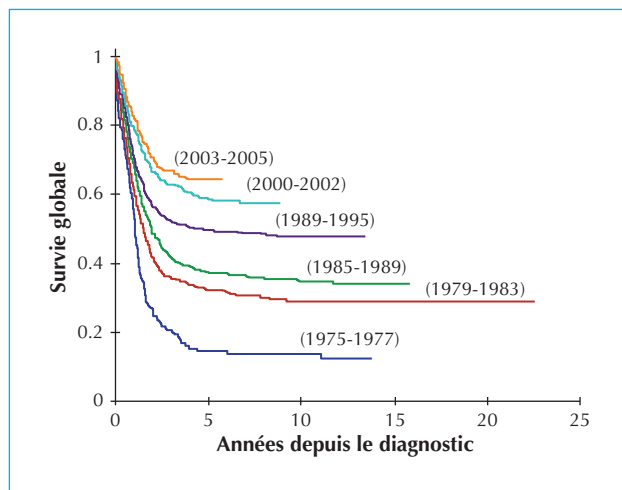


Figure 4. Progression de la survie globale des patients traités pour une LAM pédiatrique ces 40 dernières années par les protocoles du COG (d'après [22]).

l'utilisation d'aracytine à haute dose qui traverse la barrière hémato-méningée.

Place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

L'allogreffe de CSH reste un traitement de référence en tant que traitement de consolidation. Dans la décennie 1990-2000, une greffe de moelle était proposée aux enfants ayant un donneur HLA identique dans la fratrie [32]. À partir du début des années 2000, les greffes phéno-identiques à partir d'un donneur non familial ou d'un sang placentaire se sont développées dans les formes de mauvais pronostic déterminées sur des facteurs cytogénétiques ou moléculaires. Parallèlement, certaines formes de pronostic favorable ont été progressivement exclues des indications d'allogreffe géno-identique en première rémission complète. C'est ainsi que tout récemment, il a été défini des indications de greffes indifféremment soit géno- soit phéno-identiques en présence de marqueurs génétiques ou moléculaires de mauvais pronostic ou de risque défavorable et/ou en cas de réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction/consolidation.

Facteurs pronostiques décisionnels sur le plan thérapeutique

Les facteurs pronostiques reproductibles d'un protocole à l'autre ont été plus difficiles à mettre en évidence chez l'enfant dans les LAM que dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. Il persiste encore des approches différentes entre les groupes internationaux sur le choix des facteurs pronostiques retenus pour définir la stratégie thérapeutique mais ceux-ci néanmoins tendent à s'harmoniser. Les facteurs pronostiques sont avant tout biologiques : anomalies cytogénétiques, mutations géniques, délétions. Le *tableau 2* résume les facteurs pronostiques en cours dans le protocole MyeChild01 associant le Royaume Uni, la France, l'Irlande, l'Australie, la Nouvelle Zélande et la Suisse. Dans ce protocole, a été introduite également l'évaluation de la maladie résiduelle médullaire en cytométrie de flux pour adapter la stratégie thérapeutique en cours de consolidation, c'est-à-dire pour mieux définir les indications secondaires d'une allogreffe de moelle chez les patients insuffisamment sensibles à la chimiothérapie.

Facteurs de gravité immédiate au diagnostic

Les facteurs de risques initiaux liés à la maladie sont l'hyperleucocytose supérieure à 100 G/L et le syndrome hémorragique lié à une thrombopénie sévère inférieure à 10 G/L, surtout dans le cadre d'une coagulation intravasculaire disséminée. Les formes hyperleucocytaires représentent près de 20 % des cas et sont significativement plus fréquentes chez les enfants âgés de moins d'un an, dans les

formes FAB M1, M4, M4 éosinophile et M5 et en cas de mutation FLT3- ITD [33]. Le risque de décès précoce dû à la leucostase pulmonaire ou cérébrale avec risque hémorragique est significativement plus élevé chez ces patients, justifiant une prise en charge en urgence et un support transfusionnel adapté en unité de soins continus ou en service de réanimation [33, 34]. Les décès par syndrome hémorragique précoce sont liés au type FAB M3 et aux formes hyperleucocytaires [34]. Les décès précoces sont ceux survenant avant le début de la chimiothérapie ou dans les quinze premiers jours suivant son début.

Les médicaments des LAM pédiatriques et les stratégies actuelles

Les médicaments anti-leucémiques les plus actifs dans les LAM sont l'aracytine et les anthracyclines ou analogues. La daunorubicine fut la première anthracycline utilisée et reste un médicament de référence. D'autres anthracyclines telles que l'idarubicine sont également efficaces ainsi que des médicaments proches, les anthracènes dione telle que la mitoxantrone. Celle-ci est la molécule utilisée en France depuis le début des années 90 [28, 29]. Son intérêt a été démontré de manière randomisée *versus* la daunorubicine au Royaume-Uni dans l'essai AML12 [30]. C'est la molécule de référence dans l'essai MyeChild01. Une comparaison prévue sous forme d'essai randomisé avec la daunorubicine liposomale ou Daunoxome[®] n'a pas pu débuter en raison des difficultés de production récente de ce médicament. À partir du début des années 1990, la majorité des groupes ont adopté une stratégie de chimiothérapie intensive utilisant, selon les cures, l'aracytine à dose conventionnelle et l'aracytine à haute dose, seule ou en association avec d'autres médicaments. Le nombre total de cures de chimiothérapie réalisé dans la majorité des protocoles est de quatre voire cinq cures, soit un traitement d'une durée de cinq à six mois [30]. L'ensemble de ces cures intensives nécessite une prise en charge en milieu hospitalier spécialisé et pour certaines cures en milieu protégé afin de limiter le risque de complications mortelles en particulier infectieuses, bactériennes ou fongiques [35].

Le Mylotarg[®] ou gemtuzumab ozogamicine est une thérapie ciblée comportant un anticorps monoclonal anti CD33 couplé à une molécule anti-leucémique la calichéamicine. L'antigène CD33 est un récepteur transmembranaire exprimé par les cellules leucémiques myéloblastiques, absent des cellules souches hématopoïétiques normales. Une toxicité importante hématopoïétique et hépatique a été observée dans les premières études de phase III chez l'adulte et ceci a retardé considérablement le développement de cette molécule. De nouveaux essais réalisés avec des doses moins élevées et fractionnées ont permis de confirmer son efficacité d'abord dans les rechutes de LAM puis chez

l'adulte en première ligne avec une tolérance acceptable. Ce médicament a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en septembre 2017 chez l'adulte pour le traitement de première ligne des leucémies aiguës myéloblastiques CD33+, et pour les LAM en rechute ou réfractaires exprimant l'antigène CD33 chez des enfants âgés de 2 ans ou plus [36]. En pédiatrie, le premier essai phase III randomisé associant le gemtuzumab ozogamicine à la chimiothérapie en première ligne a été réalisé par le COG aux États-Unis entre 2006 et 2010 montrant une amélioration significative de la survie sans rechute chez les enfants recevant le Mylotarg[®], avec réduction du taux de rechute. D'autres études doivent confirmer ces résultats et le protocole multicentrique MyeChild01, actuellement en cours prévoit une randomisation de la dose de Mylotarg[®], utilisé uniquement durant la première cure d'induction comparant une injection vs. trois injections à la dose de 3 mg/m²/injection en association à l'aracytine et à la mitoxantrone.

Les rechutes

Les études concernant les rechutes de LAM sont récentes, car celles-ci étaient considérées de pronostic catastrophique jusqu'au milieu des années 90. Une étude rétrospective à partir des patients inclus dans le protocole LAM 89/91 avait permis d'analyser 106 patients sur 368 ayant présenté une rechute de leur maladie, la majorité dans la moelle osseuse. Une deuxième rémission complète fut obtenue chez 68 des 96 patients traités (71 %) après une chimiothérapie de seconde ligne incluant des patients chez qui la rechute était survenue après greffe de moelle. La survie globale à cinq ans des 106 patients était de 33 % et celle des patients en deuxième rémission complète de 45 %. La quasi-totalité des enfants guéris avaient reçu en deuxième rémission complète une greffe de moelle soit géno-identique soit phéno-identique soit une autogreffe. Le seul facteur pronostique était la durée de la rémission complète avant la rechute, favorable si celle-ci était supérieure à 15 mois [37]. Un essai européen réalisé entre 2001 et 2009 a permis d'enregistrer 568 enfants et adolescents en rechute d'une LAM recevant un traitement d'induction associant de la fludarabine et de l'aracytine à haute dose ainsi que du GCSF, dénommé cure de « FLAG », associé au Daunoxome pour 197 patients dans le cadre d'une randomisation ayant concerné 394 patients. Une greffe de cellules souches hématopoïétiques a été systématiquement proposée à titre de consolidation chez les patients en rémission complète [38]. Les résultats de cette étude ont montré une survie globale à quatre ans de 38 %, le pronostic étant meilleur pour les formes gardant une bonne sensibilité précoce à la chimiothérapie, les rechutes les plus tardives au-delà d'un an et les

formes de type LAM 4 éosinophiles et LAM 2 avec translocation t(8;21) [39].

LAM 3 ou leucémies aiguës à promyélocytes

Les LAM3 sont rares chez l'enfant représentant moins de 10 cas par an en France. Les cellules leucémiques de LAM3 ont des caractéristiques biologiques spécifiques. Le risque majeur de cette maladie est dû à une coagulation intravasculaire disséminée quasi constante au diagnostic, qui peut menacer la vie. Les formes hyperleucocytaires sont définies dans ce groupe par un nombre de globules blancs supérieurs à 10 G/L. La révolution thérapeutique a été apportée par l'acide tout-trans rétinolique, dérivé de la vitamine A, en combinaison avec la chimiothérapie [40, 41], puis plus récemment par son association chez l'adulte à l'arsenic sans chimiothérapie, sur six mois de traitement permettant d'obtenir une guérison dans quasiment 100 % des cas [42].

Les perspectives thérapeutiques

L'immunothérapie en traitement d'entretien par interleukine 2 n'a pas montré d'intérêt dans l'étude ELAM 02, en dehors d'un possible effet sur le sous-groupe des LAM CBF [4]. L'utilisation de CART-cells ou lymphocytes génétiquement modifiés en vue d'un effet anti-leucémique direct est une perspective possible dans les LAM [43].

Parmi les autres agents thérapeutiques possibles, on peut citer les inhibiteurs de tyrosine kinase dont l'intérêt pourrait exister dans certaines formes de LAM en particulier celles s'accompagnant d'une mutation *FLT3-ITD*, les agents déméthylants, les inhibiteurs du protéasome, les anti-BCL2... [23]. Certaines molécules sont en essais précoces ou phase 3 chez l'adulte ou chez l'enfant.

Conclusion

Les LAM pédiatriques sont des maladies rares associées à une biologie spécifique. Les enjeux sont multiples : augmenter le taux de guérison, réduire le risque de rechute et améliorer la qualité de vie des patients guéris. Un effort de recherche conséquent est nécessaire pour mieux comprendre ces maladies et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. En France, le projet CONECT-AML, qui rassemble plus d'une dizaine d'équipes de recherche, s'est constitué pour répondre à cet objectif. L'avenir du traitement pour la prise en charge des LAM pédiatriques repose sur les collaborations internationales, avec des essais randomisés et probablement, un traitement adapté à

certains sous-types de LAM en fonction de leur profil génétique.

Points à retenir

- Les LAM de l'enfant de moins de 15 ans touchent environ 65 à 85 patients par an.
- Les anomalies génétiques associées aux LAM pédiatriques sont différentes des anomalies associées aux LAM des patients adultes.
- Le traitement repose sur une chimiothérapie anti-leucémique associée désormais à une immunothérapie par gemtuzumab ozogamicine.
- La greffe de cellules souches hématopoïétiques est indiquée dans les LAM de pronostic défavorable et en cas de rechute.
- Le taux de survie à cinq ans actuel est de l'ordre d'environ 70 %. Des progrès doivent être accomplis pour réduire le risque de rechute.

Remerciements

CONNECT-AML (COLlaborative Network for Children and Teenagers with Acute Myeloid Leukemia) est financé par une subvention de l'Institut National du Cancer, la Ligue contre le cancer et la fondation ARC (InCa-ARC-LIGUE_11905). Il reçoit également des financements complémentaires de l'Association Laurette Fugain, l'Association RHME et l'association « les 111 des arts ». Le SIRIC CURAMUS bénéficie du soutien financier apporté par l'Institut National du Cancer, le Ministère des Solidarités et de la Santé et l'Inserm (INCA-DGOS-Inserm_12560).

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, *et al.* Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 2004 ; 13(2):97-103.
2. Blais S, Boutroux H, Pasquet M, *et al.* Is acute myeloblastic leukemia in children under two years of age a specific entity? A report from the french ELAM02 study group: PF270. *Hemasphere* 2019 ; 3.
3. Lacour B, Goujon S, Guissou S, *et al.* Childhood cancer survival in France, 2000-2008. *Eur J Cancer Prev* 2014 ; 23(5):449-57.
4. 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(6):e159.
5. Porter CC, Druley TE, Erez A, *et al.* Recommendations for surveillance for children with leukemia-predisposing conditions. *Clin Cancer Res* 2017 ; 23(11):e14-22.
6. Le Deley M-C, Leblanc T, Shamsaldin A, *et al.* Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *J Clin Oncol* 2003 ; 21(6):1074-81.
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985 ; 103(4):620-5.
8. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, *et al.* Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995 ; 9(10):1783-6.
9. Grimwade D, Walker H, Oliver F, *et al.* The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998 ; 92(7):2322-33.
10. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, *et al.* Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2016 ; 374(23):2209-21.
11. Bolouri H, Farrar JE, Triche T, *et al.* The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. *Nat Med* 2018 ; 24(1):103-12.
12. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 ; 127(20):2391-405.
13. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, *et al.* Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. *Cancer* 2016 ; 122(24):3821-30.
14. Marceau-Renaut A, Duployez N, Ducourneau B, *et al.* Molecular Profiling Defines Distinct Prognostic Subgroups in Childhood Acute Myeloid Leukemia: A Report from the French ELAM02 Study Group. 2017.
15. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2015 ; 373(12):1136-52.
16. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol* 2017 ; 35(9):934-46.
17. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, *et al.* Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2012 ; 366(12):1079-89.
18. Döhner H, Estey E, Grimwade D, *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017 ; 129(4):424-47.
19. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, *et al.* Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2018 ; 131(12):1275-91.
20. Hirsch P, Mamez AC, Belhocine R, *et al.* Clonal history of a cord blood donor cell leukemia with prenatal somatic JAK2 V617F mutation. *Leukemia* 2016 ; 30(8):1756-9.
21. Loken MR, Alonzo TA, Pardo L, *et al.* Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group. *Blood* 2012 ; 120(8):1581-8.

22. Gamis AS, Alonzo TA, Perentesis JP, Meshinchi S, Committee COGAML. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013 ; 60(6): 964-71.
23. Rubnitz JE, Inaba H. Childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2012 ; 159(3):259-76.
24. Woods WG, Kobrin N, Buckley JD, et al. Timed-sequential induction therapy improves postremission outcome in acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 1996 ; 87(12):4979-89.
25. Woods WG, Neudorf S, Gold S, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2001 ; 97(1):56-62.
26. Capizzi RL, Poole M, Cooper MR, et al. Treatment of poor risk acute leukemia with sequential high-dose ARA-C and asparaginase. *Blood* 1984 ; 63(3):694-700.
27. Wells RJ, Woods WG, Lampkin BC, et al. Impact of high-dose cytarabine and asparaginase intensification on childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1993 ; 11(3):538-45.
28. Béhar C, Suci S, Benoit Y, et al. Mitoxantrone-containing regimen for treatment of childhood acute leukemia AML and analysis of prognostic factors: Results of the EORTC Children Leukemia Cooperative Study 58872. *Med Pediatr Oncol* 1996 ; 26(3):173-9.
29. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, et al. Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia: results of a prospective randomized trial. LAME 89/91. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2774-82.
30. Gibson BE, Wheatley K, Hann IM, et al. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005 ; 19(12):2130-8.
31. Felix A, Leblanc T, Petit A, et al. Acute Myeloid Leukemia With Central Nervous System Involvement in Children: Experience From the French Protocol Analysis ELAM02. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018 ; 40(1):43-7.
32. Michel G, Leverger G, Leblanc T, et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs aggressive post-remission chemotherapy for children with acute myeloid leukemia in first complete remission. A prospective study from the French Society of Pediatric Hematology and Immunology (SHIP). *Bone Marrow Transplant* 1996 ; 17(2): 191-6.
33. Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Gamis AS. Predictors and short-term outcomes of hyperleukocytosis in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica* 2012 ; 97(11):1770-3.
34. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2004 ; 22(21):4384-93.
35. Ducassou S, Rivaud D, Auvrignon A, et al. Invasive Fungal Infections in Pediatric Acute Myelogenous Leukemia. *Pediatr Infect J* 2015 ; 34 : 1262-4.
36. Appelbaum FR, Bernstein ID. Gemtuzumab ozogamicine for acute myeloid leukemia. *Blood* 2017 ; 130(22):2373-6.
37. Aladjidi N, Auvrignon A, Leblanc T, et al. Outcome in children with relapsed acute myeloid leukemia after initial treatment with the French Leucemie Aigue Myeloïde Enfant (LAME) 89/91 protocol of the French Society of Pediatric Hematology and Immunology. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 4377-85.
38. Kaspers GJ, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 599-607.
39. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak MN, et al. The prognostic significance of early treatment response in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of the international study Relapsed AML 2001/01. *Haematologica* 2014 ; 99 : 1472-8.
40. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999 ; 94(4): 1192-200.
41. Testi AM, Pession A, Diverio D, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: results from the International Consortium for Childhood APL. *Blood* 2018 ; 132(4):405-12.
42. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013 ; 369(2):111-21.
43. Tasian SK. Acute myeloid leukemia chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy: how far up the road have we traveled? *Ther Adv Hematol* 2018 ; 9(6):135-48.