

NOUVEAUX TRAITEMENTS DANS LES CANCERS DE L'ENFANT

Mathieu Simonin

Au cours de la dernière décennie l'arsenal thérapeutique des cancers pédiatriques s'est grandement étoffé grâce notamment aux développements des thérapies ciblées (anticorps monoclonaux, anticorps bispécifiques et inhibiteurs de voies de signalisation) et l'émergence de l'immunothérapie (inhibiteurs de checkpoint et mise au point des cellules CAR-T pour *Chimeric Antigenic Receptor T*). En raison de leur efficacité majeure corrélée à une toxicité réduite par comparaison avec la chimiothérapie standard, ces nouvelles approches vont conduire à modifier notre algorithme de prise en charge, à la fois en situation de rechute, mais également dans le cadre des traitements de première ligne en oncologie pédiatrique. L'objectif de cette présentation est de dresser un état de lieu des principales avancées thérapeutiques réalisées au cours des dernières années dans le champ de l'oncologie pédiatrique et de préciser dans le même temps certaines spécificités radiologiques associées à ces nouveaux traitements (évaluation de l'efficacité et mise en évidence d'effets secondaires spécifiques).

Une des premières avancées réalisée dans le champ de l'oncologie pédiatrique s'illustre par la mise au point d'anticorps monoclonaux dirigés contre un marqueur de surface exprimé de façon plus ou moins spécifique par les cellules tumorales ; anti-CD20 (rituximab) pour les lymphomes B matures, anti-CD38 (daratumumab) pour les leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée T (LAL-T), anti-GD2 (dinutuximab) pour les neuroblastomes par exemple. Plus récemment nous avons assisté au développement d'anticorps bispécifiques possédant la propriété de se fixer à la fois aux cellules tumorales et aux lymphocytes T effecteurs de la réponse anticancéreuse. Ainsi dans le cas des leucémies aiguës lymphoblastiques B (LAL-B) ces anticorps bispécifiques (blinatumomab) peuvent se fixer au marqueur CD19 exprimé à la surface des lymphoblastes B et au CD3 présent à la surface des lymphocytes T. Ce traitement va bouleverser notre prise en charge des LAL-B, une pathologie qui compte pour 80% des LAL de l'enfant, elle-même représentant la première cause de cancer pédiatrique. Ce traitement a fait la preuve de son efficacité en situation de rechute et va être amené à intégrer, à court terme, le schéma thérapeutique de première ligne des LAL-B pédiatriques (mais également adulte).

Dans le cas de lymphomes B matures on citera le glofitamab, un anticorps bispécifique capable de se fixer à la fois au marqueur CD20 présent à la surface des lymphocytes B (lymphome B diffus à grande cellules et lymphome de Burkitt) et au CD3 des lymphocytes T.

En parallèle s'est développée une autre classe d'anticorps dirigés contre les cellules blastiques (CD22 pour les LAL-B, CD30 pour le lymphome de Hodgkin) couplés à de la chimiothérapie. Après internalisation dans la cellule tumorale, la liaison entre l'anticorps et la molécule de chimiothérapie est clivée conduisant au relargage de cette dernière dans la cellule cible. Cette approche innovante permet ainsi de restreindre les cellules affectées par la chimiothérapie aux seules cellules tumorales exprimant le marqueur de surface cible, assurant ainsi une plus grande spécificité de distribution de la chimiothérapie et conduisant *in fine* à réduire la toxicité induite.

Grâce à cette réduction de toxicité par rapport à la chimiothérapie, notamment sur le plan hématologique, ces traitements peuvent représenter des alternatives prometteuses chez les patients ne pouvant recevoir un schéma thérapeutique classique notamment en cas de survenue de complications sévères (infections graves ou survenue d'une pancréatite aiguë secondaire à l'asparaginase par exemple) ou en cas d'un état préexistant contre-indiquant le recours à des doses usuelles de chimiothérapies (enfant présentant une trisomie 21 par exemple). Leurs mécanismes d'action spécifiques et distincts de la chimiothérapie en font également des armes efficaces chez les patients en situation de maladie réfractaire ou en rechute.

Parmi les immunothérapies dont le développement est le plus récent on retiendra la mise au point des inhibiteurs de checkpoints ou anticorps anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) et anti-PDL1 (atezolizumab). En levant l'inhibition induite par la liaison entre le récepteur PD1 présent à la surface des lymphocytes T et son ligand PDL1 exprimé par les cellules tumorales, ces traitements ont fait la preuve d'une efficacité remarquable dans certaines tumeurs et notamment dans les lymphomes de Hodgkin. Jusqu'ici évalués en situation de maladie réfractaire ou en rechute ces traitements sont amenés à intégrer prochainement l'arsenal thérapeutique des lymphomes de Hodgkin et ce dès la première ligne. Ces traitements posent cependant un certain nombre de questions relatives à la fois aux modalités d'évaluation de leur efficacité mais également en raison de certaines spécificités associées à leur mécanisme d'action (pseudo-progression).

Sur le plan de l'immunothérapie adaptative, le développement récent des CAR T-cell a ouvert un nouveau champ des possibles en oncologie. La modification par génie génétique du récepteur des lymphocytes T démultiplie ainsi les possibilités de cibles oncologiques

potentielles. Si leur utilisation a été évaluée initialement dans le cadre des LAL-B, de nombreux essais sont en cours pour déterminer leur efficacité dans le cadre des tumeurs solides (neuroblastome, ostéosarcome, sarcome d'Ewing et rhabdomyosarcome) mais également dans les lymphomes B matures et dans le lymphome de Hodgkin.

Les thérapies ciblant spécifiquement certaines voies de signalisations sont également en cours de développement. On retiendra les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) comme les anti-ALK dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) présentant un réarrangement de l'oncogène *ALK* (présent dans plus de 90% des LAGC pédiatriques), les inhibiteurs de *BCR::ABL1* dont l'émergence remonte à la fin des années 90 avec la mise au point du de l'Imatinib (Glivec) puis le développement d'ITK de nouvelles générations présentant une efficacité accrue notamment en cas de mutations acquises responsables d'une résistance aux ITK historiques. On notera également le développement des inhibiteurs de l'oncogène *BRAF* qui représentent un espoir thérapeutique majeur pour les patients souffrant d'histiocytose sévère (vemurafenib). D'autres inhibiteurs de voies de signalisation ont été mis au point (ou repositionnés dans le champ de l'oncologie) comme les inhibiteurs de la voie PI3 kinase (temsirolimus), de la voie *JAK/STAT* (ruxolitinib) ou de la voie *RAS/MEK* (trametinib) qui pourraient représenter une piste prometteuse pour certaines tumeurs présentant des dérégulations de voies de signalisations spécifiques.

Si leur place dans l'arsenal thérapeutique actuel et leur profil de tolérance doivent encore être précisés dans les années à venir, il n'en demeure pas moins que ces thérapies innovantes représentent un espoir majeur dans les situations de maladies réfractaires ou en rechute qui restent associées à un pronostic péjoratif dans la majorité des cancers pédiatriques. Ces nouvelles molécules pourraient également constituer une alternative thérapeutique aux chimiothérapies les plus toxiques (anthracyclines notamment) permettant ainsi de réduire le risque d'effets secondaires à long terme, un des enjeux majeurs en oncologie pédiatrique.