

La recherche intégrée en hématologie pédiatrique : enjeux, spécificités de l'enfant et mise en œuvre. Exemple du projet CONECT-AML

Integrated research in pediatric hematology: Challenges, specificities and implementation. Example of the CONECT-AML project

Arnaud Petit^{1,2,3}

¹ Hôpital Armand Trousseau, Service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, 26 Avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris

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

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

<arnaud.petit@aphp.fr>

Résumé. Les cancers pédiatriques et les leucémies aiguës sont des maladies rares, associées à des mécanismes oncogénétiques spécifiques qui justifient des moyens de recherche dédiés pour tenter de guérir les enfants et adolescents présentant des maladies incurables et réduire les séquelles liées aux traitements chez les enfants guéris. Dans le champ des innovations thérapeutiques, l'immunothérapie a permis des avancées spectaculaires dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques pédiatriques, mais des progrès restent à accomplir pour améliorer la prise en charge des patients atteints de leucémies aiguës myéloïdes pédiatriques (LAM). La structuration de la recherche intégrée clinique, biologique et translationnelle, favorisée par une politique ambitieuse, conduite par l'INCa, la SFCE et les associations de patients, offre des leviers de progrès conséquents pour la cancérologie pédiatrique en France. Le projet CONECT-AML, portant sur les LAM pédiatriques, en est un exemple. Plusieurs projets européens (ITCC) et internationaux (ACCELERATE) ont pour objectifs de renforcer l'accès aux nouveaux médicaments et les collaborations internationales.

Mots clés : recherche clinique, recherche translationnelle, pédiatrie, cancérologie

Abstract. Pediatric cancers and acute leukaemias are rare diseases, associated with specific oncogenic mechanisms justifying dedicated research. Immunotherapy has led to spectacular advances in the field of pediatric acute lymphoblastic leukemia, but major efforts still need to improve the outcome of patients with pediatric acute myeloid leukemia (AML). The consolidation of clinical, biological and translational research, led by an ambitious policy conducted by the National Institute for Cancer (INCa), SFCE and patient associations, offers significant progress levers for pediatric oncology in France. The CONECT-AML project on pediatric AML is one example of this policy. Several European (ITCC) and international (ACCELERATE) projects aim to promote access to new drugs and to strengthen international collaborations.

Key words: clinical research, translational research, pediatrics, cancer

Introduction

Les leucémies aiguës de l'enfant sont des maladies rares, touchant annuellement environ 500 enfants de moins de 15 ans et représentent 30 % des cancers pédiatriques [1]. Malgré les progrès thérapeutiques accomplis, certaines formes de leucémies restent incurables et certains traitements intenses sont sources de séquelles à long terme impactant la qualité de vie. Alors que les traitements permettent aujourd'hui des survies et des taux de rechute à cinq ans, respectivement à plus de 90 % et d'environ

15 % pour les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) [2], des progrès restent à accomplir dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) où ces chiffres restent nettement moins favorables, à près de 70 % et 45 %, respectivement [3, 4]. Les ressources thérapeutiques se sont étoffées de manière spectaculaire ces cinq dernières avec l'émergence de l'immunothérapie, notamment dans le traitement des LAL réfractaires ou en rechute, grâce à l'arrivée des anticorps bispécifiques et des CAR-T Cells [5, 6]. Dans les LAM pédiatriques, en dehors du

mtp

Correspondance : A. Petit

gemtuzumab ozogamycin, anticorps monoclonal anti-CD33, actuellement évalué en première ligne dans l'essai international de phase 3 MyeChild01 (tableau 1), l'immunothérapie par CAR-T Cells induit de telles toxicités « off-target » (hors de la cible), qu'une application chez l'humain n'est pas envisageable à court terme [7].

L'effort de recherche pour mieux comprendre et mieux traités les enfants et adolescents atteints de cancers est un enjeu majeur dont s'est saisie l'Assemblée nationale dès 2014 pour proposer un projet de loi de financement spécifique à la cancérologie pédiatrique, dont le texte final a été voté en 2019 [8, 9].

L'objectif de cet article est de présenter les enjeux de la recherche en hématologie pédiatrique, de connaître les outils et dispositifs actuels qui permettent d'y répondre et d'illustrer les approches actuelles pour une recherche collaborative et constructive dans ce domaine, mêlant des équipes différentes, mais également des disciplines scientifiques diverses.

Pourquoi la recherche clinique en hématologie pédiatrique ?

Avoir des données épidémiologiques, cliniques et biologiques fiables

Les leucémies aiguës sont des maladies rares et hétérogènes. Malgré l'expertise des cliniciens prenant en charge ces patients dans des centres spécialisés, l'expérience individuelle d'un médecin ou même d'un centre restera toujours limitée. Afin d'étendre les connaissances nécessaires aux médecins pour prendre la meilleure décision, la première étape de la recherche est de disposer de données fiables, de chiffres clairs permettant d'avoir un profil des patients et de leurs maladies, afin d'évaluer l'efficacité des traitements. Cette mise en commun des données patients à l'échelle d'un pays ou de plusieurs pays permet d'accroître la connaissance sur les maladies dont les présentations sont rares, d'accélérer le partage de cette

connaissance et d'adapter rapidement les stratégies de traitement. En France, le recueil de ces données est assuré à l'échelle des services, qui disposent de leur propre système d'information : à l'échelle nationale, grâce aux protocoles thérapeutiques dans lesquels sont traités la majorité des patients (tableau 1) et au registre national des cancers de l'enfant [10], et à l'échelle internationale, dans le cadre de collaborations internationales [11, 12].

Guérir plus, guérir mieux

Malgré les progrès spectaculaires accomplis dans la prise en charge des leucémies aiguës pédiatriques ces cinquante dernières années, de nombreux défis restent encore à relever : tenter de guérir les actuels patients incurables et réduire l'utilisation des traitements sources de séquelles à long terme. Pour « guérir plus », la médecine est entrée dans une ère prenant davantage en compte l'hétérogénéité génétique de l'individu et l'hétérogénéité génétique de chaque leucémie, afin d'offrir des stratégies thérapeutiques toujours plus adaptée à la singularité de chaque patient traité. Ce concept émergent de « médecine de précision », plus « personnalisée » utilisant davantage de « thérapeutiques ciblées » [13] passe par une meilleure compréhension des mécanismes de transformation leucémique, une meilleure caractérisation génétique des leucémies [2, 14, 15], la mise au point d'outils de suivi de la maladie toujours plus pertinents pour évaluer la qualité de la réponse au traitement [16-18] et une meilleure prise en compte des spécificités pharmacogénétiques et immunologiques de l'individu [19, 20]. L'objectif ultime est de disposer de nouveaux médicaments ou de nouvelles combinaisons thérapeutiques plus efficaces et moins toxiques. Pour « guérir mieux », un suivi prolongé des patients est indispensable pour mieux connaître les effets à long terme des traitements reçus et dépasser l'approche historique limitée aux aspects somatiques, en intégrant les dimensions psychologiques et sociales de la santé, telle que définie par l'Organisation

Tableau 1. Protocoles actuellement ouverts pour le traitement des leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent.

Nom du protocole	National (N)/International (I)	Type de leucémies concernées	N° ClinicalTrials.gov
Traitement de première ligne			
CAALL-F01	N	LAL	NCT02716233
MyeChild01	I	LAM	NCT02724163
EsPhALL 2017-02	I	LAL à Ph1	NCT03007147
Traitement de deuxième ligne			
InteReALL SR 2010	I	LAL	NCT01802814
InteReALL HR 2010	I	LAL	NCT03590171

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM : leucémie aiguë myéloblastique ; Ph1 : chromosome Philadelphie.

mondiale de la santé. En France, le suivi proposé dans la cohorte prospective LEA (Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent), qui a débuté en 2004, a permis de collecter les données de santé de plus de 5 000 patients guéris d'une leucémie aiguë traitée dans l'enfance [21]. Les nombreux travaux réalisés apportent une meilleure connaissance des séquelles à long terme, justifiant le maintien d'un suivi tout au long de la vie afin d'en réduire l'impact potentiel sur la qualité et l'espérance de vie des anciens patients [22, 23].

Particularités de l'enfant et de l'adolescent

Le processus de transformation leucémique est différent de celui des mêmes maladies chez l'adulte

Les leucémies aiguës ne sont pas propres à l'enfant et à l'adolescent, néanmoins, même si le cadre nosologique reste identique, ces maladies sont différentes de celles de l'adulte. Si le modèle de l'hématopoïèse clonale liée à l'âge est bien établi dans le processus de leucémogénèse myéloïde de l'adulte, chez l'enfant le délai d'apparition des maladies est incompatible avec ce phénomène et rend compte de mécanismes de transformation différents. L'adulte acquiert tout au long de sa vie des mutations génétiques « initiatrices » dans les cellules souches hématopoïétiques, qui vont s'accompagner progressivement sur plusieurs années d'autres mutations additionnelles jusqu'à l'émergence de la leucémie [24]. Chez l'enfant atteint de LAM *de novo*, ce profil mutationnel d'hématopoïèse clonale lié à l'âge n'est pas retrouvé et certaines anomalies oncogénétiques, comme les réarrangements du gène *MLL*, lui sont très spécifiques, en particulier chez le très jeune enfant de moins de deux ans [25]. Plusieurs travaux, portant sur les leucémies aiguës lymphoblastiques notamment, ont démontré que le processus de transformation leucémique débutait parfois *in utero* durant la période prénatale [26, 27]. Si certains facteurs environnementaux, notamment infectieux, semblent avoir un impact dans le processus de leucémogénèse lymphoïde [28], la précocité des leucémies et la survenue de certains événements oncogénétiques *in utero*, soulève de manière récurrente la question de la prédisposition génétique aux leucémies.

La précocité des maladies soulève la question de la prédisposition aux leucémies

La prédisposition génétique aux leucémies aiguës est bien connue chez les enfants avec trisomie 21 constitutionnelle. Chez les enfants non trisomiques, la prédisposition est une question récurrente soulevée par les cliniciens et les chercheurs qui nourrit toujours actuellement un axe de recherche très dynamique [29]. D'une part, il ouvre l'espoir de mieux comprendre les mécanismes de

transformation leucémique et ainsi d'identifier des nouvelles cibles thérapeutiques en décryptant les mécanismes de transformation « clés » de la leucémogénèse. Certaines mutations « constitutionnelles » prédisposant aux leucémies sont d'ailleurs des mutations acquises ou « somatiques » qui étaient déjà connues et associées aux leucémies aiguës, renforçant ainsi le rôle déterminant de certains gènes dans le processus de leucémogénèse [30]. D'autre part, l'identification de prédisposition aux leucémies permettra peut-être de mieux reconnaître les patients à risque. Elle permettrait de mettre en place des modalités de surveillance spécifique ou même d'imaginer des stratégies thérapeutiques innovantes capables de cibler la cellule pré-leucémique et ainsi d'empêcher le développement ultérieur de la leucémie [31].

L'accès à l'innovation thérapeutique doit être facilité

L'autre difficulté de la pédiatrie est de convaincre les industriels du médicament et les autorités de régulation que l'enfant n'est pas un petit adulte. Il ne suffit pas de lui donner le même principe actif à une moindre posologie. La recherche industrielle pousse à innover et à développer les médicaments dans des marchés à haut potentiel de bénéfices. De ce fait, elle privilégie des médicaments qui ciblent des processus biologiques propres aux maladies de l'adulte. Dans le contexte pédiatrique, des stratégies thérapeutiques innovantes ciblant des mécanismes biologiques intrinsèques aux cancers et leucémies pédiatriques doivent être spécifiquement développées [32]. Afin de favoriser le développement des médicaments en pédiatrie, en 2007 l'agence européenne des médicaments (EMA pour *European Medicines Agency*) a inscrit dans le règlement européen sur la médecine pédiatrique, le plan d'investigation pédiatrique (PIP pour *Paediatric Investigation Plan*). L'objectif était que toute demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament (ou d'une nouvelle indication, d'une nouvelle forme pharmaceutique ou d'une nouvelle voie d'administration) nécessite d'inclure les résultats d'études conduites dans la population pédiatrique. Néanmoins, des dérogations à cette obligation étaient prévues lorsque le principe actif testé n'avait pas d'indication potentielle chez l'enfant. En échange de cet effort, et même si les études ne montraient aucun bénéfice chez l'enfant, l'industriel pouvait obtenir une dérogation de protection du médicament de six mois avant que celui-ci soit « génériquable » [33]. En dépit de cette réglementation et du fait de l'utilisation exagérée du droit de dérogation, le développement des nouveaux anti-cancéreux chez l'enfant est resté très modeste. Ainsi entre 2012 et 2017, sur 89 médicaments anticancéreux développés chez l'adulte ayant obtenu une dérogation à ne pas faire d'études pédiatriques, l'étude des mécanismes d'action biologique

des médicaments testés identifiait un intérêt potentiel de 48 d'entre eux pour l'oncologie pédiatrique [34]. Cette difficulté rend nécessaire de faire évoluer cette réglementation, en particulier en limitant l'utilisation des dérogations afin de garantir le développement des nouveaux médicaments en cancérologie pédiatrique.

Le consentement à la recherche

La participation à la recherche nécessite l'accord préalable du patient, qu'il s'agisse d'une recherche sur l'humain, comme au cours de l'utilisation d'un nouvel anti-cancéreux, ou qu'il s'agisse d'une recherche sur un prélèvement biologique. Les parents, représentants légaux de l'enfant et de l'adolescent, sont les porteurs de cette décision. Néanmoins, le consentement de l'enfant ou de l'adolescent est toujours recherché dès que son âge lui permet et il ne peut être passé outre son refus de participation [35]. Ses capacités de compréhension sont souvent partielles, mais proportionnelles à son âge [36]. Parmi les facteurs influençant les capacités des enfants et adolescents à pouvoir consentir à la recherche, dont l'âge, le sexe, l'intelligence, l'expérience de la maladie, l'appartenance ethnique et le statut socio-économique, l'âge reste le facteur le plus déterminant [37]. Il est communément admis que cet âge se situe autour de 12 ans [38]. La situation inverse où l'enfant serait consentant et les parents formuleraient un refus, est une question peu ou pas traitée. Si le refus de l'enfant est un droit non contestable, le refus des parents ou d'un des parents, représente une limitation à l'accès aux essais thérapeutiques dont les effets sur l'enfant et l'adolescent ont été peu explorés, alors qu'un impact sur la survie est soulevé par plusieurs études [39, 40].

Quels sont les leviers de la recherche ?

Mener une recherche clinique dynamique dans l'intérêt des patients

Une recherche clinique active et continue permettant aux patients l'accès aux protocoles thérapeutiques semble être un facteur déterminant pour l'allongement de la survie et la réduction de la mortalité liée aux cancers. Plusieurs études, s'intéressant en particulier aux adolescents/jeunes adultes (AJA), ont montré que l'allongement de la survie et la mortalité des patients atteints de cancer sont corrélés au nombre d'essais cliniques disponibles pour cette classe d'âge [39]. Par ailleurs, la participation des patients à un essai thérapeutique a également un impact positif sur la survie, comme cela a été récemment démontré chez les AJA traités pour une LAL en Angleterre [40]. Plusieurs travaux en cancérologie adulte vont dans ce sens, mais cet effet positif n'est pas systématique, comme démontré dans une étude

canadienne récente portant sur les enfants de moins de 14 ans traités pour une LAM. Dans cette étude, la survie des patients inclus dans l'étude n'est pas supérieure à la survie des patients traités selon un traitement standard [41].

Porter une politique de santé ambitieuse

En France, l'Institut National du Cancer (INCa) est l'agence experte en cancérologie chargée par l'état de coordonner les actions de lutte contre le cancer [42]. Elle coordonne et assure le suivi des plans cancers. Dès le premier Plan cancer 2003-2007, la mesure 37 portait sur l'amélioration de la prise en charge des enfants atteints de cancers. À cette fin, l'INCa fut chargé de mettre en place des financements et des programmes de recherche spécifiques, notamment sur le médicament. Dans le deuxième Plan cancer 2009-2013, l'objectif était d'augmenter la participation des patients aux essais cliniques, à hauteur de 60 % dans les cancers de l'enfant. Le troisième Plan cancer 2014-2019, toujours en vigueur, introduit la notion d'une recherche intégrée, couplant aux questions cliniques, une recherche biologique de qualité, pour une recherche translationnelle au plus près des besoins. Plusieurs outils d'incitation à la recherche (*tableau 2*) ont été mis en place et sont coordonnés par l'INCa, conjointement pour certains avec la Direction générale de l'organisation des soins (DGOS).

Structurer et renforcer la communauté des pédiatres oncologues

À l'échelle nationale, les enfants et adolescents atteints de leucémies aiguës sont pris en charge dans l'un des 29 centres spécialisés labellisés par l'INCa, tous membres de la Société française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE). Les pédiatres oncologues en charge de ses patients sont rassemblés au sein du comité leucémies de la SFCE dont les missions sont précisées dans le *tableau 3*. Grâce à la structuration progressive des réunions de concertation interrégionales pédiatriques (RCPPi), impulsée par l'INCa, des RCPPi portant sur les leucémies aiguës se sont mises en place. Dans l'organisation interrégionale CANPEDIF, une RCPPi de phase précoce existe depuis 2013 et est le lieu de discussion de tous les patients en échec ou en rechute. Ce lieu permet d'identifier si un essai thérapeutique serait susceptible de bénéficier à la situation présentée. Notons enfin, qu'en complément des discussions permanentes et informelles des cliniciens, partageant entre eux régulièrement les situations complexes, qu'une RCP nationale de recours existe pour évaluer les indications de certains traitements, comme les CAR-T cells, ou plus récemment pour la prise en charge des LAM pédiatriques.

À l'échelle européenne et à l'échelle mondiale, les membres de la SFCE ont montré leurs capacités à

Tableau 2. Principaux programmes de recherche coordonnés par l'INCa.

Intitulé	Objectifs/Missions
PHRC-K (Programme hospitalier de recherche clinique en cancérologie) Rythme : annuel	– Mesurer l'efficacité : essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyses d'essais comparatifs randomisés – Évaluer la sécurité, la tolérance ou la faisabilité de l'utilisation des technologies de santé chez l'Homme (exemples : études de phase I et I/II, études de phase IV)
PRTK (Programme de Recherche Translationnelle en Cancérologie) Rythme : annuel	– Soutenir des recherches collaboratives concernant des questions scientifiques situées à l'interface entre la recherche exploratoire et la recherche clinique – Accélérer des transferts d'informations des laboratoires de recherche vers les établissements de santé (« <i>benchside to bedside</i> ») – Accélérer des transferts d'informations des établissements de santé vers les laboratoires de recherche (« <i>bedside to benchside</i> »)
CLIP² (Centres labellisés de phase précoce) Rythme : 2010, 2015, 2019 <i>Sur les 16 CLIP² labellisés par l'INCa en 2019, 7 ont la double labellisation adulte et pédiatrique.</i>	– Faciliter la mise à disposition des nouveaux médicaments pour les patients – Renforcer la visibilité et l'attractivité de la recherche clinique française auprès des industriels du médicament en France et à l'étranger – Améliorer la qualité des essais cliniques de phase précoce adulte et pédiatrique en France et en augmenter le nombre – Valoriser la recherche clinique académique en évaluant les molécules dans des indications non couvertes par les plans de développement des laboratoires pharmaceutiques – Proposer des essais cliniques de phase précoce aux patients identifiés dans les programmes de criblage moléculaire
SIRIC (Sites de Recherche Intégrée sur le Cancer) Rythme : 2010, 2012, 2017 <i>Huit SIRIC sont actuellement labellisés, dont certains intègrent des thèmes de cancérologie pédiatrique</i>	– Élaborer et conduire des programmes de recherche intégrée – Mettre en place des programmes de diffusion des connaissances et des nouvelles pratiques
PAIR Pédiatrique (Programmes d'Actions Intégrées de Recherche) Rythme : 2016 <i>Les PAIR sont thématiques. Le PAIR pédiatrie a été lancé en 2016. Trois projets ont été labellisés en 2017.</i>	– Identifier de nouvelles pistes de traitement, en particulier pour les cancers de l'enfant incurables ou réfractaires aux traitements existants – Favoriser l'accès des enfants aux médicaments innovants – Réduire les effets indésirables des traitements et les séquelles à long terme pour les enfants traités pour un cancer

collaborer à plusieurs protocoles (tableau 1) et à participer aux groupes internationaux *I-BFM* (organisée en sous-comités thématiques, qui rassemble plusieurs groupes nationaux), *consortium Ponte di Legno* (réalisant des études internationales sur toutes les entités rares de LAL), au groupe *MyeChild01* (LAM pédiatriques) et plus récemment au consortium *ALLTOGETHER*, pour l'élaboration d'un futur protocole des LAL partagé par 14 pays. Pour promouvoir le développement des nouveaux médicaments pour le traitement des cancers pédiatriques, le consortium européen *Innovative Therapies for Children with Cancer in Europe* (ITCC) a été créé en 2003 [43]. Il regroupe 56 services cliniques dans 14 pays européens. En 2015, la France représentait 50 % des inclusions dans les essais portés par l'ITCC sur les dix dernières années, montrant sa capacité d'organisation, de rassemblement et son dynamisme [44]. Pour dépasser les frontières européennes et renforcer la collaboration internationale, la

plateforme *ACCELERATE* s'est définie comme mission d'améliorer le développement mondial de nouveaux médicaments oncologiques pédiatriques et de devenir une organisation couvrant l'Europe, l'Amérique du Nord et au-delà. Cette plateforme créée en 2013, dans le cadre du projet ENCCA (*European Network for Cancer research in Children and Adolescents*), est soutenue par l'ITCC et par SIOPE (*European Society for Paediatric Oncology*) [45].

Renforcer le lien avec les associations

À côté des initiatives « publiques », la place des associations dans la participation au financement de la recherche est croissante. La SFCE bénéficie depuis de nombreuses années d'un soutien de la Fédération Enfants et Santé, lui permettant de proposer des subventions de recherche via son appel à projet bi-annuel. Depuis quelques années, d'autres associations participent au

Tableau 3. Missions du comité leucémies de la SFCE
(Source : charte de fonctionnement du comité leucémies, décembre 2015).

Mettre en commun les connaissances cliniques et biologiques récentes concernant la pathologie afin que tous les membres du comité puissent en avoir connaissance
Concevoir et activer des essais thérapeutiques dans tous les domaines de la prise en charge globale des différentes leucémies au niveau national et international, participer aux efforts de recherche clinique internationale
Élaborer et coordonner des études de phase I-II dans le but d'évaluer des traitements innovants en relation étroite avec le groupe Pharmacologie de la SFCE, les CLIP ² pédiatriques et le groupe européen « <i>Innovative Therapy in Childhood Cancer</i> » (ITCC)
Développer des études biologiques dans les différentes pathologies
Participer aux enseignements universitaires destinés à des médecins susceptibles de s'occuper d'enfants porteurs de leucémies
Renforcer les liens avec les comités : « suivi à long terme », « lymphome »
Interagir avec d'autres groupes internationaux impliqués dans la prise en charge de ces pathologies
Établir des relations étroites avec les associations et comités de parents et/ou d'anciens patients afin de diffuser les informations sur ces pathologies et leur prise en charge et, à terme, de les associer à la conception des études cliniques

financement de ces appels à projets SFCE. Certaines associations, telles que l'association Laurette Fugain, subventionnent exclusivement des projets en lien avec le thème des leucémies aiguës et se sont pourvues de leur propre conseil scientifique. Afin de favoriser la participation des associations dans la réflexion qu'elle mène, la SFCE a fait évoluer son règlement pour leur offrir des sièges au sein son conseil d'administration et de son conseil scientifique. Plusieurs associations se sont rassemblées au sein de l'UNAPECLE (Union des associations de parents d'enfants atteints de cancer ou leucémie), permettant de porter des projets communs avec la SFCE, comme le portail d'information U-LINK, recensant les essais thérapeutiques pédiatriques ouverts en France, mis en ligne en 2017 [46]. En se structurant et identifiant leurs besoins, les associations occupent une place croissante aux côtés des cliniciens de la SFCE pour faire entendre leurs attentes auprès de l'INCa, du ministère des Solidarités et de la Santé, et des élus du Sénat et l'Assemblée nationale. Ainsi en 2017, s'est constitué le collectif GRAVIR, rassemblant 13 organisations dont la SFCE [47]. Son objectif est

d'alerter l'opinion et les parties prenantes sur l'urgence d'agir plus vite et mieux contre les cancers des enfants et des jeunes. GRAVIR a ainsi participé à l'élaboration du texte de loi, visant à renforcer la prise en charge des cancers pédiatriques par la recherche, le soutien aux aidants familiaux, la formation des professionnels et le droit à l'oubli, voté en février 2019, apportant un financement annuel de 5 millions d'euros dédié à la cancérologie pédiatrique [9].

La recherche intégrée appliquée aux LAM : le projet CONECT-AML

Le Programme d'Actions Intégrées de Recherche (PAIR) consacré au thème de la pédiatrie en 2016, a labellisé le projet CONECT-AML (*COllaborative NEtwork on research for Children and Teenagers with Acute Myeloid Leukemia*) dédié aux LAM pédiatriques [48]. L'un objectif majeur de ce PAIR était d'accroître, à travers la conception et la réalisation des projets scientifiques, la fédération d'équipes de recherche françaises ayant un regard original sur les questions posées à l'interface de la biologie, de la clinique, de l'épidémiologie, des sciences humaines et sociales, de l'économie et de la santé publique.

C'est dans cette perspective, qu'est né CONECT-AML, constituant un réseau d'équipes de chercheurs et de médecins, situées sur l'ensemble du territoire français, dont l'objectif est d'ancrer la recherche française dans une dynamique active et durable, visant à améliorer le pronostic des enfants et adolescents atteints de LAM et de réduire les conséquences à long terme des séquelles présentes chez les anciens patients.

Le projet CONECT-AML est articulé autour de cinq groupes de travail (WP) dont les objectifs sont :

- WP1\ étudier le profil génomique des échantillons leucémiques, rechercher de nouvelles prédispositions et étudier la leucémogénèse myéloïde dans trois contextes de prédisposition connue (neutropénie congénitale, mutation du gène *GATA2*, anémie de Fanconi) ;
- WP2\ étudier l'interaction entre les cellules souches leucémiques et leur microenvironnement dans la moelle osseuse ;
- WP3\ développer des nouveaux modèles expérimentaux pour faciliter l'étude des échantillons leucémiques (modèles de xénogreffes PDX (*Patient-Derived Xenograft*), *drug-testing*) ;
- WP4\ évaluer l'impact d'une prise en charge du syndrome métabolique, chez les anciens patients ;
- WP5\ conduire une réflexion éthique sur les résultats de la recherche et en particulier dans le champ de la génétique, partager les résultats avec les cliniciens et les aider dans leur décision, informer le grand public sur les LAM et sur les résultats de la recherche, élargir les synergies et les collaborations à l'échelle nationale et à l'échelle internationale.

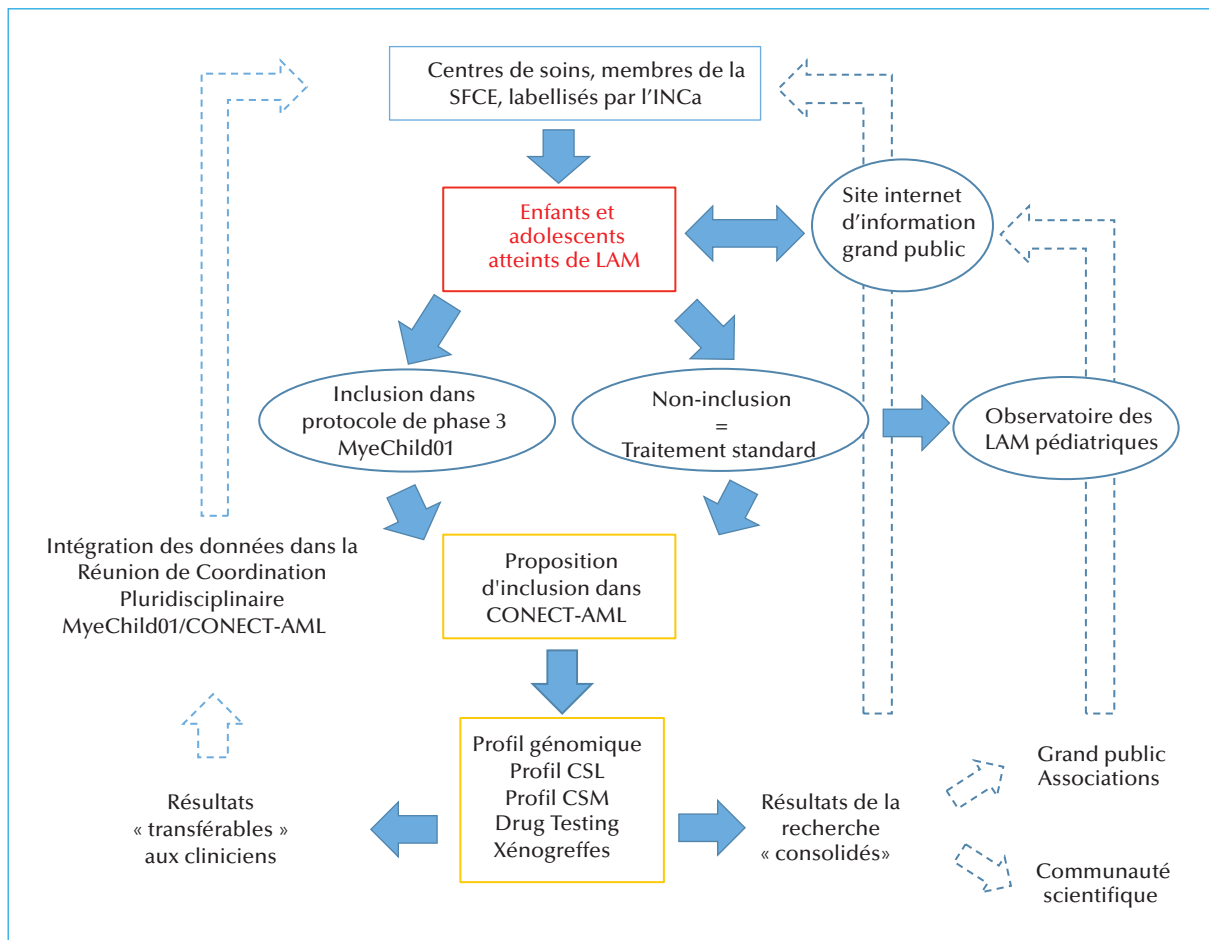


Figure 1. Exemple de recherche intégrée portant sur les leucémies aiguës myéloïdes de l'enfant et de l'adolescent. Tout enfant ou adolescent, pris en charge pour une LAM *de novo*, peut être inclus dans le protocole MyeChild01, ou traité selon le traitement standard. Des explorations biologiques sont réalisées dans le cadre des études ancillaires de CONNECT-AML. Les flèches en pointillé indiquent comment les informations issues de la recherche sont remontées vers les cliniciens, la communauté scientifique ou le grand public. CSL : cellules souches leucémiques ; CSM : cellules souches mésenchymateuses ; *Drug-testing* : la sensibilité des cellules primaires leucémiques du patient est testée sur une vingtaine de médicaments. Les résultats peuvent aider les cliniciens au choix du traitement le plus pertinent en cas de maladie réfractaire.

CONNECT-AML vient ainsi en complément du protocole international thérapeutique de phase 3 *MyeChild01*, offrant ainsi une recherche intégrée du patient vers la recherche, et de la recherche vers le patient (figure 1).

Toute information issue de la recherche potentiellement utile pour le patient est partagée avec son médecin référent et rendu dans le cadre d'une réunion de coordination pluridisciplinaire associant cliniciens, biologistes et chercheurs.

Les connaissances consolidées et publiées sont vulgarisées et mise en ligne sur le site internet du projet (www.connect-aml.fr).

Le comité de pilotage de CONNECT-AML est composé de chercheurs en biologie, de chercheurs éthiciens, de cliniciens et de représentants associatifs permettant un

regard croisé particulièrement enrichissant pour élargir le champ d'exploration du projet d'origine.

Conclusion

La recherche sur les leucémies aiguës pédiatriques repose sur des objectifs communs à l'ensemble de la cancérologie pédiatrique. Tenter de guérir les maladies incurables nécessite de maintenir une recherche dynamique visant à mieux comprendre les mécanismes oncogénétiques impliqués dans les maladies pédiatriques et identifier ainsi de nouvelles cibles thérapeutiques. Cet effort de recherche implique une réglementation sur le médicament favorable à la pédiatrie, l'engagement des

cliniciens et des chercheurs, l'aide des associations, une politique ambitieuse de moyens et le développement de collaborations nationale et internationale pour accélérer l'innovation.

Points à retenir

- Les cancers et les leucémies aiguës pédiatriques sont des maladies rares, associées à des mécanismes oncogénétiques spécifiques, nécessitant une recherche dédiée pour identifier des nouvelles cibles thérapeutiques.
- Les LAM pédiatriques restent des maladies dont la survie est très inférieure aux LAL.
- La place de l'immunothérapie dans les LAL est bien établie, mais reste émergente dans les LAM.
- La SFCE, les associations de parents et l'INCA sont engagés pour promouvoir une recherche active, translationnelle et intégrée, visant à accélérer l'innovation en cancérologie pédiatrique.
- CONECT-AML est un programme d'actions intégrées de recherche portant sur les LAM pédiatriques.

Remerciements

CONECT-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 : l'auteur déclare 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. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015 ; 373(16):1541-52.
3. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, *et al.* Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012 ; 120 : 3187-205.
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. Gore L, Locatelli F, Zugmaier G, *et al.* Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 2018 ; 8(9):80.
6. Dourthe M-É, Yakouben K, Chaillou D, Lesprit E, Dalle J-H, Baruchel A. CAR-T cells: Indications actuelles en pédiatrie et perspectives de développement. *Bull Cancer (Paris)* 2018 ; 105 : S147-57.
7. Williams BA, Law A, Hunyadkurti J, Desilets S, Leyton JV, Keating A. Antibody therapies for acute myeloid leukemia: Unconjugated, toxin-conjugated, radio-conjugated and multivalent formats. *J Clin Med* 2019 ; 8.(8).
8. Lagarde J-C. Rapport de M. Jean-Christophe Lagarde sur la proposition de loi de M. Jean-Christophe Lagarde et plusieurs de ses collègues relative au financement de la recherche oncologique pédiatrique par l'industrie pharmaceutique (1187) [Internet]. 2014 [cité 1 sept 2019]. Disponible sur : <http://www.assemblee-nationale.fr/14/rapports/r2377.asp>.
9. Loi n° 2019-180 du 8 mars 2019 visant à renforcer la prise en charge des cancers pédiatriques par la recherche, le soutien aux aidants familiaux, la formation des professionnels et le droit à l'oubli. 2019-180 mars 8, 2019.
10. RNCE (Registre national des cancers de l'enfant) [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur : <http://rnce.vjf.inserm.fr/index.php/fr>.
11. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, *et al.* Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 2949-62.
12. Pieters R, De Lorenzo P, Ancliffe P, *et al.* Outcome of infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the Interfant-06 Protocol: Results from an international phase III randomized study. *J Clin Oncol* 2019 ; 37(25):2246-56.
13. Tran TH, Shah AT, Loh ML. Precision medicine in pediatric oncology: Translating genomic discoveries into optimized therapies. *Clin Cancer Res* 2017 ; 23(18):5329-38.
14. Kolb EA, Meshinchi S. Acute myeloid leukemia in children and adolescents: Identification of new molecular targets brings promise of new therapies. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2015 ; 2015 : 507-13.
15. 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.
16. van Dongen JJM, van der Velden VHJ, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: Need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015 ; 125(26):3996-4009.
17. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, *et al.* Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia : results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11(6):543-52.
18. Selim AG, Moore AS. Molecular Minimal Residual Disease Monitoring in Acute Myeloid Leukemia: Challenges and Future Directions. *J Mol Diagn* 2018 ; 20(4):389-97.
19. Al-Mahayri ZN, Patrinos GP, Ali BR. Pharmacogenomics in pediatric acute lymphoblastic leukemia: promises and limitations. *Pharmacogenomics* 2017 ; 18(7):687-99.
20. Ajrouche R, Rudant J, Orsi L, *et al.* Childhood acute lymphoblastic leukaemia and indicators of early immune stimulation: The Estelle study (SFCE). *Br J Cancer* 2015 ; 112 : 1017-26.

21. Berbis J, Michel G, Baruchel A, et al. Cohort Profile: The French childhood cancer survivor study for leukaemia (LEA Cohort). *Int J Epidemiol* 2015 ; 44 : 49-57.
22. Oudin C, Auquier P, Bertrand Y, et al. Metabolic syndrome in adults who received hematopoietic stem cell transplantation for acute childhood leukemia: An LEA study. *Bone Marrow Transpl* 2015 ; 50 (11):1438-44.
23. Saultier P, Auquier P, Bertrand Y, et al. Metabolic syndrome in long-term survivors of childhood acute leukemia treated without hematopoietic stem cell transplantation: An L.E.A. study. *Haematologica* 2016 ; 101(12):1603-10.
24. Martignoles J-A, Delhommeau F, Hirsch P. Genetic hierarchy of acute myeloid leukemia: From clonal hematopoiesis to molecular residual disease. *Int J Mol Sci* 2018 ; 19.(12).
25. Marceau-Renaut A, Duployez N, Ducourneau B, et al. Molecular profiling defines distinct prognostic subgroups in childhood AML: A report from the french ELAM02 study group. *HemaSphere* 2018 ; 2(1):e31.
26. Wiemels J, Cazzaniga G, Daniotti M, et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet* 1999 ; 354(9189): 1499-503.
27. Wiemels JL, Xiao Z, Buffler PA, et al. In utero origin of t (8;21) AML1-ETO translocations in childhood acute myeloid leukemia. *Blood* 2002 ; 99(10):3801-5.
28. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2018 ; 18(8):471-84.
29. Saida S. Predispositions to leukemia in down syndrome and other hereditary disorders. *Curr Treat Options Oncol* 2017 ; 18(7):41.
30. Pui C-H, Nichols KE, Yang JJ. Somatic and germline genomics in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol* 2019 ; 16(4):227-40.
31. 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.
32. Pearson ADJ, Herold R, Rousseau R, et al. Implementation of mechanism of action biology-driven early drug development for children with cancer. *Eur J Cancer* 2016 ; 62 : 124-31.
33. Smith R. Regulation (EC) No 764/2008 of the European Parliament and of the Council. In : Core EU Legislation [Internet]. London : Macmillan Education UK ; 2015 [cité 8 sept 2019]. p. 183-6. Disponible sur : http://link.springer.com/10.1007/978-1-137-54482-7_19.
34. Pearson ADJ, Pfister SM, Baruchel A, et al. From class waivers to precision medicine in paediatric oncology. *Lancet Oncol* 2017 ; 18(7): e394-404.
35. Code de la santé publique - Article L1122-2. Code de la santé publique.
36. Chappuy H, Doz F, Blanche S, Gentet J-C, Tréluyer J-M. Children's views on their involvement in clinical research. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 50(5):1043-6.
37. Hein IM, Troost PW, Lindeboom R, et al. Key factors in children's competence to consent to clinical research. *BMC Med Ethics* 2015 ; 16(1):1-6.
38. Hein IM, Vries MCD, Troost PW, Meynen G, Goudoever JBV, Lindauer RJL. Informed consent instead of assent is appropriate in children from the age of twelve : Policy implications of new findings on children's competence to consent to clinical research. *BMC Med Ethics* 2015 ; 16(1):1-7.
39. Unger JM, Cook E, Tai E, Bleyer A. Role of clinical trial participation in cancer research: Barriers, evidence, and strategies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016 ; 35 : 185-98.
40. Hough R, Sandhu S, Khan M, et al. Are survival and mortality rates associated with recruitment to clinical trials in teenage and young adult patients with acute lymphoblastic leukaemia? A retrospective observational analysis in England. *BMJ Open* 2017 ; 7(10):e017052.
41. Truong TH, Pole JD, Barber R, et al. Enrollment on clinical trials does not improve survival for children with acute myeloid leukemia: A population-based study. *Cancer* 2018 ; 124(20):4098-106.
42. Institut National du Cancer : Missions et domaines d'intervention [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Qui-sommes-nous/Missions>.
43. Innovative therapies for children with cancer [Internet]. Innovative Therapies for Children with Cancer in Europe. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur : <http://www.itcc-consortium.org/home.php>.
44. Vassal G, André N, Leblond P, et al. Accès aux essais précoces de nouveaux médicaments anticancéreux pour les enfants et les adolescents en France. *Rev Oncol Hematol Pédiatr* 2015 ; 3(2): 62-9.
45. Accelerate Platform - ITCC-SIOPE [Internet]. Accelerate Platform. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.accelerate-platform.org/>.
46. Le concept U-Link. U-Link [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur : <http://u-link.eu/>.
47. Collectif GRAVIR - Accueil [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.facebook.com/collectifgravir/>.
48. CONECT AML – Réseau collaboratif de recherche sur les leucémies aiguës myéloïdes [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.conect-aml.fr/>.