

Médecine de précision dans le traitement des cancers pédiatriques

KHALIL BEN HASSINE^{a,*}, Dr FRANCESCO CEPPI^{b,*}, Dr FREDERIC BALEYDIER^{a,c},
Dr ANDRÉ O. VON BUEREN^{a,c}, Pr MAJA BECK POPOVIC^b et Pr MARC ANSARI^{a,c}

Rev Med Suisse 2023; 19: 380-7 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.815.380

Malgré les progrès sur les taux de guérison des cancers pédiatriques, plusieurs défis restent à relever, comme la prise en charge des maladies à mauvais pronostic. L'efficacité des chimiothérapies intensives s'accompagne aussi de risques accrus de toxicités aiguës et chroniques graves. Ainsi, les thérapies ciblant spécifiquement les cellules tumorales, ou inhibant les aberrations moléculaires oncogéniques, pourraient offrir des traitements plus efficaces et moins toxiques pour les cancers pédiatriques. La personnalisation des chimiothérapies grâce à la pharmacogénétique et au dosage de précision pourrait également améliorer l'efficacité et la toxicité des chimiothérapies. Dans cet article de revue, nous décrivons les stratégies de médecine de précision implémentées ou en cours d'évaluation clinique dans le traitement des cancers pédiatriques.

Precision medicine in the treatment of pediatric cancers

Despite the progress in cure rates for pediatric cancers, several challenges remain, such as the management of diseases with poor prognosis. The efficacy of intensified chemotherapies is also accompanied by increased risks of severe acute and chronic toxicities. Thus, therapies specifically targeting tumor cells, or inhibiting oncogenic molecular aberrations, could provide more effective and less toxic treatments for pediatric cancers. Personalization of chemotherapies through pharmacogenetics and precision dosing could also improve the efficacy and toxicity of chemotherapies. In this review, we describe precision medicine strategies implemented or undergoing clinical evaluation in the treatment of pediatric cancers.

INTRODUCTION

Le taux de guérison des patients atteints de cancer pédiatrique dans les pays occidentaux dépasse 80%.¹ Ces progrès² sont principalement dus aux progrès dans les traitements de chimiothérapie intensifiés, à l'implémentation de thérapies ciblées et à une meilleure stratification des pathologies selon des facteurs de risque biologiques. Malgré cela, notamment en raison du manque d'options thérapeutiques curatives, le pronostic de certains cancers pédiatriques reste sombre. De

plus, les toxicités des traitements de polychimiothérapies restent une préoccupation majeure.³ En effet, parallèlement aux toxicités aiguës dont certaines peuvent être létales, des toxicités à long terme telles que des problèmes endocrinologiques, de fertilité, des difficultés cognitives ou des tumeurs secondaires sont observées.⁴ La médecine dite « de précision » que nous présentons dans cet article est un concept innovant permettant de contourner certaines de ces limitations thérapeutiques et donc de contribuer à l'amélioration du pronostic des cancers pédiatriques.

DES THÉRAPIES DE PLUS EN PLUS CIBLÉES

Une meilleure connaissance de la biologie des cancers a permis de progresser dans la compréhension et la classification des cancers, qui ne sont plus uniquement considérés selon leur localisation, leur histologie ou leur stade, mais aussi selon leur profil oncogénétique, c'est-à-dire en fonction des altérations chromosomiques et/ou moléculaires impliquées dans le développement de la maladie. Ainsi, des thérapies inhibant des voies de signalisations oncogéniques, essentiellement représentées par les inhibiteurs de tyrosines kinases sont en constant développement. De plus, des progrès dans la connaissance du rôle antitumoral du système immunitaire ont conduit au développement d'approches thérapeutiques utilisant des mécanismes de l'immunité pour cibler spécifiquement les cellules cancéreuses.⁵

Molécules ciblant les altérations moléculaires

L'imatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase ABL1, a servi de pionnier pour la recherche et le développement des traitements ciblés. Il est indiqué en association avec la chimiothérapie dans le traitement des leucémies lymphoblastiques aiguës à chromosome Philadelphie (LLA *Ph+*) et en monothérapie dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques (LMC), caractérisées par la présence de la translocation t(9;22)(q34;q11) conduisant à l'activation constitutive d'ABL1.⁶ Cette mutation est présente dans 2 à 4% des LLA pédiatriques et 87% des LMC pédiatriques.^{7,8} L'ajout de l'imatinib au traitement de ces leucémies en a transformé le pronostic.^{9,10} Cependant, des formes peu sensibles à l'imatinib ont conduit au développement de nouveaux inhibiteurs.^{11,12} Ainsi, le dasatinib, un inhibiteur d'ABL1 de seconde génération, a permis, en diminuant le risque de rechute, une amélioration de la survie sans événement (71,0 vs 48,9%; p = 0,005) et globale (88,4 vs 69,2%; p = 0,04) des LLA *Ph+*.¹³ Le ponatinib, inhibiteur de dernière génération, est actif dans des formes résistantes de LLA et LMC *Ph+*, notamment celle portant la mutation T315I.

*Plateforme de recherche CANSEARCH en oncologie et hématologie pédiatrique, Faculté de médecine, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, Université de Genève, Centre médical universitaire, 1206 Genève, ^bUnité d'hématologie-oncologie pédiatrique, Service de pédiatrie, Département Femme-mère-enfant, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^cUnité d'oncologie et hématologie pédiatrique, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14

khalil.benhassine@unige.ch | francesco.ceppi@chuv.ch | frederic.baleydiere@hcuge.ch
andre.vonburen@hcuge.ch | maja.beck-popovic@chuv.ch | marc.ansari@hcuge.ch

[†]Ces 2 auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

Cet agent est en cours d'évaluation chez les patients pédiatriques (NCT04501614) après avoir montré de bons taux de réponses objectives (71%) dans cette population.¹⁴

D'autres profils moléculaires ont été décrits dans les LLA tels que celui conduisant à un phénotype dit *Philadelphia-like* (10 à 15% des LLA pédiatriques) en raison d'un profil transcriptomique similaire à celui des LLA *Ph+*.¹⁵ Les anomalies génétiques associées au phénotype *Philadelphia-like* les plus fréquentes sont les réarrangements *CRLF2* avec ou sans mutations *JAK1/2*, activant la voie de signalisation *JAK/STAT*. Cette dernière peut être inhibée par le ruxolitinib.^{16,17} Dans les leucémies myéloïdes aiguës pédiatriques (LMA) des mutations récurrentes de *FLT3*, telles que la duplication interne en tandem (15% des LMA pédiatriques), sont associées à un mauvais pronostic.¹⁸ L'utilisation du sorafénib (inhibiteur non sélectif de *FLT3*) combiné à la chimiothérapie a démontré une amélioration significative de la survie sans événement par diminution du risque de rechute chez les patients présentant cette mutation.¹⁹ D'autres inhibiteurs de *FLT3* utilisés chez l'adulte sont en cours d'évaluation en pédiatrie.

Le **tableau 1** résume des études de thérapies ciblées en cours. Des études comme INFORM ou MAPPYACTS, évaluant l'intérêt clinique d'intégrer dans la décision thérapeutique les résultats du séquençage des tumeurs, sont en cours. Des études de type «Basket trials», fondées sur l'hypothèse que la présence d'un biomarqueur peut prédire la réponse à un traitement ciblé, indépendamment de la localisation et de l'histologie de la tumeur,²⁰ proposent d'allouer prospectivement les patients à des bras de traitement selon le profil mutationnel de leur tumeur. Compte tenu de la rareté de certains profils moléculaires, les études de phase II/III sont parfois difficilement réalisables. Les études «Basket» permettent de contourner cette limite comme l'illustre l'étude AcSé-ESMART.^{20,21} Le recrutement des patients prévoit l'inclusion d'un large éventail de cancers permettant l'évaluation de l'efficacité des médicaments sur plusieurs types de tumeurs. Ce genre d'étude permet également d'évaluer de nouvelles options thérapeutiques dans les cancers rares.²²

L'hétérogénéité des types histologiques de tumeur peut gêner l'interprétation de certains critères d'évaluation des traitements ciblés.^{23,24} Pour cette raison, les essais *Basket* utilisent généralement comme critère d'évaluation principal la réduction volumétrique de la tumeur, moins sensible à cet effet d'hétérogénéité.^{24,25} Différents types de tumeurs, bien qu'exprimant le même biomarqueur, peuvent répondre différemment à une thérapie ciblée donnée.²⁶ Cela peut être dû à un micro-environnement ou à des mécanismes de résistance cellulaire différents. Les concentrations des médicaments dans le microenvironnement tumoral varient selon la localisation de la tumeur et les propriétés physico-chimiques du médicament.²⁶ De plus, les tumeurs présentent fréquemment plusieurs mutations génétiques,²⁷ et il est souvent difficile de déterminer les mutations correspondant à l'événement oncogénique primaire de celles liées à un événement second, et donc de savoir quelle voie de signalisation il est le plus judicieux de cibler en priorité. Il peut donc s'avérer intéressant pour la décision thérapeutique d'intégrer aux études de screening moléculaire des tests *ex vivo* de pharmacosensibilité des cellules tumorales.²⁸

Parmi les études cliniques de phase II rapportées entre 2015 et 2020, environ un patient pédiatrique sur quatre a répondu à un traitement ciblé. Le taux de réponses était de 55,1% dans les tumeurs hématologiques contre seulement 6,4% dans les tumeurs solides,²⁵ probablement lié au fait que la plupart des essais incluent uniquement des patients en rechute ou avec des tumeurs réfractaires. De plus, comme l'a démontré l'étude INFORM, malgré la détection de mutations «ciblables» chez la majorité des patients, les cibles avec une haute prédiction d'efficacité thérapeutique théorique ne sont présentes que chez 9% des patients.²⁹

La disponibilité des traitements ciblés dans des cancers pédiatriques dépend souvent des études cliniques adultes.³⁰ Pourtant, les cancers pédiatriques portent certaines altérations génomiques qui sont rarement observées chez les adultes.²⁷ De plus, les doses efficaces et tolérées chez l'enfant peuvent différer de celles des adultes compte tenu des différences physiologiques fondamentales entre les deux populations, qui ne se limitent pas aux poids ou à la surface corporelle (par exemple, compositions corporelles, maturation de la fonction des organes et des enzymes de métabolisation, etc.). Des simulations avec des modèles *in silico* pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) peuvent permettre de prédire des scénarios de dosages sûrs et efficaces pour les études de phase précoce chez l'enfant.³¹ Les inhibiteurs des tyrosines kinases sont généralement des médicaments à prise orale qui sont potentiellement sujets à la variabilité PK liée à l'absorption et à l'effet de premier passage hépatique et intestinal. Ils sont souvent des substrats de cytochromes et de transporteurs d'efflux,³² avec potentiellement une variabilité d'exposition liée à des variants pharmacogénomiques, à l'ontogénie de ces protéines, et aux interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques.³³ Les études PK futures devront permettre de mieux connaître la variabilité et les marges thérapeutiques de ces traitements chez les enfants.³⁴ Certains de ces médicaments ciblés pourraient nécessiter également un suivi thérapeutique PK pour personnaliser leur dosage.³⁵

Immunothérapie

L'immunothérapie dans les cancers repose sur la mise en évidence des propriétés antitumorales du système immunitaire.^{36,37} Cela a conduit au développement de l'immunothérapie en oncologie autour de deux grands axes principaux: un premier dit «naturel» vise à amplifier la réponse immunitaire antitumorale (vaccins anticancéreux, inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et virus oncolytiques) et un second dit «synthétique» consiste à modifier/rediriger certains effecteurs du système immunitaire vers des cibles exprimées par les cellules tumorales. Parmi ces effecteurs on peut citer les anticorps monoclonaux, les anticorps monoclonaux bispécifiques, et, plus récemment, l'immunothérapie adoptive utilisant des lymphocytes T génétiquement modifiés exprimant des récepteurs antigéniques chimériques ciblant, par exemple, CD19 (cellules CAR-T) dans la LLA-B.³⁸ Seule cette approche d'immunothérapie «synthétique», privilégiée dans les tumeurs pédiatriques ayant généralement une faible charge mutationnelle et donc une capacité réduite à générer les néoantigènes ciblés lors de la réponse immunitaire antitumorale «naturelle», est développée ici.

TABLEAU 1

Études cliniques en oncologie pédiatrique dans lesquelles l'allocation de traitement est guidée par biomarqueur

RP2D: Recommended Phase II dose (doses recommandées pour les études de phase II).

Études	Identifiant clinicaltrials.gov	Types de cancers inclus	Allocation du traitement ciblé	Interventions
Études de profilage clinique incluant différentes histologies de cancers en rechute ou réfractaires				
MAPPYACTS ⁷²	NCT02613962	Tumeurs solides ou hématologiques en rechute ou réfractaires	L'étude n'inclut pas de traitement, mais une option thérapeutique est recommandée par un Tumor Board	<ul style="list-style-type: none"> • Profilage moléculaire d'un échantillon de tumeur et d'un échantillon de sang • Aucun traitement dans le cadre de cette étude, mais recommandation de traitement ou d'enrôlement dans un essai clinique
INFORM ²⁹	NA	Tumeurs solides ou hématologiques en rechute ou réfractaires	Algorithme de priorisation des cibles thérapeutiques selon le type d'altération moléculaire et la pertinence biologique de celle-ci dans la maladie diagnostiquée	<ul style="list-style-type: none"> • Profilage moléculaire d'un échantillon de tumeur et d'un échantillon de sang • Aucun traitement dans le cadre de cette étude, mais recommandation de traitement ou d'enrôlement dans un essai clinique basé sur les résultats donnés par l'algorithme

Études «Basket» (thérapies ciblées selon les profils moléculaires) incluant différentes histologies de cancers en rechute ou réfractaires

AcSé-ESMART (étude de Phase I/II) ²¹	NCT02813135	Tumeurs solides ou hématologiques qui ont progressé sous traitement standard ou qui n'ont pas d'option thérapeutique	Selon l'altération moléculaire détectée. L'allocation est faite par un Tumor Board	<ul style="list-style-type: none"> • Traitements ciblés en monothérapie ou accompagnés d'une chimiothérapie: <ul style="list-style-type: none"> - Bras A (actif): ribociclib (inhibiteur de CDK4/6) + topotécan-témazolomide dans les cancers avec des altérations dans la voie PI3K/AKT/mTOR - Bras B (inactif): ribociclib (inhibiteur de CDK4/6) + évérolimus (inhibiteur de mTOR) dans les cancers avec des altérations dans la voie PI3K/AKT/mTOR - Bras C (actif): adavosertib (inhibiteur de WEE1 kinase) + carboplatine dans les mutations WEE1 - Bras D (actif): olaparib (inhibiteur de PARP) + irinotécan dans les mutations PARP - Bras E (inactif): vistusertib (inhibiteur mTOR) en monothérapie - Bras F (inactif): vistusertib + topotécan-témazolomide - Bras G (inactif): nivolumab + cyclophosphamide ± irradiation dans les tumeurs exprimant PD-L1 et avec une charge mutationnelle élevée - Bras H (inactif): vistusertib + sélumétinib (inhibiteur de MEK1 et MEK2) - Bras I (actif): énasidénib (inhibiteur de IDH2) - Bras J (actif): nivolumab (anti PD1) + lirilumab (anti KIR)
NCI-COG Pediatric MATCH (étude de phase II) ⁷³	NCT03838042	Tumeurs solides récurrentes ou réfractaires, y compris les lymphomes non hodgkiniens et les histiocytoses	Selon l'altération moléculaire détectée. L'allocation est faite par un algorithme	<ul style="list-style-type: none"> • Traitements ciblés en monothérapie: <ul style="list-style-type: none"> - Bras A: larotrectinib dans les fusions <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i>, <i>NTRK3</i> - Bras B: erdafitinib dans les mutations des gènes <i>FGFR</i> - Bras C: tazémétostat dans les mutations <i>EZH2</i>, <i>SMARCB1</i>, <i>SMARCA3</i> - Bras D: samotolisib dans les mutations <i>TSC1</i>, <i>TSC2</i>, ou <i>PI3K/mTOR</i> - Bras E: sélumétinib dans l'activation <i>MAPK</i> - Bras F: ensartinib dans les mutations <i>ALK</i> ou <i>ROS1</i> - Bras G: vémurafénib dans les mutations <i>BRAF V600</i> - Bras H: olaparib dans les mutations <i>ATM</i>, <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>RAD51C</i>, <i>RAD51D</i> - Bras I: palbociclib dans les cancers Rb positifs - Bras J: ulixertinib dans les mutations <i>MAPK</i> - Bras K (inactif): ivosidénib, inhibiteur <i>IDH1</i> - Bras M: tipifarnib dans les altérations <i>HRAS</i> - Bras N: selpercatinib dans les mutations activant <i>RET</i>

Études dans les cancers nouvellement diagnostiqués

BIOMEDE 1.0 (étude de phase II)	NCT02233049	Gliome pontique intrinsèque diffus nouvellement diagnostiqué	Randomisation stratifiée en fonction du moléculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Traitements ciblés en monothérapie: <ul style="list-style-type: none"> - Erlotinib (inhibiteur de EGFR) - Évérolimus (inhibiteur de mTOR) - Dasatinib (inhibiteur de ABL) • Randomisation stratifiée par profil moléculaire: <ul style="list-style-type: none"> - Perte d'expression de PTEN: randomisation entre dasatinib ou évérolimus - Surexpression d'EGFR: randomisation entre dasatinib ou erlotinib - Surexpression d'EGFR et perte d'expression de PTEN: randomisation entre erlotinib, évérolimus ou dasatinib - Surexpression d'EGFR et perte d'expression de PTEN: dasatinib
Total therapy XVII (étude de phase II/III)	NCT03117751	Leucémies lymphoblastiques aiguës et lymphomes	Selon le diagnostic, le profil moléculaire et le stade de la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Chimiothérapie en fonction du diagnostic, du stade de la maladie + agent ciblé en fonction du profil moléculaire: <ul style="list-style-type: none"> - Mutation <i>BCR-ABL1</i>: dasatinib (inhibiteur de ABL) - Mutation <i>JAK/STAT</i>: ruxolitinib (inhibiteur de JAK)

Anticorps monoclonaux

Le rituximab, un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, est le premier approuvé il y a 25 ans pour une utilisation clinique dans les lymphoproliférations B matures de l'adulte.³⁹ Il a démontré son efficacité en pédiatrie, en monothérapie, ou en association avec la chimiothérapie dans le lymphome non hodgkinien et les leucémies B matures de haut risque,⁴⁰ ainsi que dans les syndromes lymphoprolifératifs B post-transplantation.⁴¹ Une série de cas pédiatriques a aussi suggéré que l'administration intrathécale/intraventriculaire du rituximab avait une efficacité thérapeutique avec une toxicité relativement limitée.⁴²

Les anticorps monoclonaux ciblant le disialoganglioside GD2 (dinutuximab), qui est exprimé sur les cellules de neuroblastome (NBL), font l'objet d'essais cliniques depuis plusieurs années.⁴³ En 2010, un essai randomisé et contrôlé a démontré que l'association de cet anticorps avec des cytokines (IL-2 et GM-CSF) améliorerait la survie des patients atteints d'un NBL à haut risque. Il est actuellement administré chez ces patients en première ligne dans le cadre d'un schéma combinant chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie et chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules hématopoïétiques.⁴⁴ D'autres études ont démontré l'efficacité de différents schémas thérapeutiques anti-GD2 en première ligne et pour les récurrences.⁴⁵⁻⁴⁸

Anticorps bispécifiques

Le blinatumomab appartient à une nouvelle classe d'anticorps monoclonaux appelés anticorps bispécifiques. Cet anticorps possède une valence dirigée contre un antigène tumoral (le CD19 exprimé par les cellules leucémiques dans les LLA-B) et une valence dirigée contre le CD3 des lymphocytes T permettant le recrutement de ces derniers au contact des cellules leucémiques afin d'exercer leur rôle cytotoxique sur ces cellules.⁴⁹ Le blinatumomab est le premier anticorps de cette classe et actuellement autorisé pour le traitement des rechutes à haut risque de LLA-B.^{50,51}

Anticorps monoclonaux conjugués à des agents cytotoxiques

Le brentuximab védotin (BV) associe un anticorps anti-CD30 à un agent cytotoxique antimicrotubulaire, la monométhylauristatine E. Suite à des résultats très encourageants d'essais cliniques de phase précoce chez les adultes et les enfants,⁵²⁻⁵⁴ le BV a été approuvé par la FDA en 2011 pour traiter la maladie de Hodgkin de haut risque et récidivante ou réfractaire et le lymphome anaplasique à grandes cellules chez l'adulte. Des études évaluant l'utilisation en première ligne du BV en association à la chimiothérapie sont en cours chez l'enfant.⁵⁵

L'inotuzumab ozogamicine (INO) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD22 (antigène exprimé à la surface des cellules leucémiques dans plus de 90% des LLA-B) et conjugué à la calichéamicine.⁵⁶ Ce puissant agent cytotoxique est alors libéré spécifiquement à l'intérieur des cellules leucémiques après endocytose du complexe CD22/INO limitant ainsi la toxicité de la calichéamicine sur les cellules non tumorales. Une étude de phase II dans les LLA-B pédiatriques réfractaires ou en rechute a montré un taux de réponses de 81,5% (IC 95%: 61,9-93,7) avec parmi les répondants 81,8% (18/22) des patients qui avaient une maladie résiduelle indétectable.⁵⁷ Actuellement, l'INO est testé en

essai clinique de phase III randomisé en première ligne dans la LLA-B de l'enfant (COG et ALLTogether).⁵⁸

Cellules CAR-T

L'utilisation de lymphocytes T autologues génétiquement modifiés pour exprimer le récepteur CAR (Chimeric Antigen Receptor) anti-CD19 a démontré une efficacité dans les essais cliniques de phase précoce dans les LLA-B récidivantes/réfractaires et les lymphomes.^{38,59,60} Leur production implique la récolte de cellules T autologues chez les patients. Ces cellules sont ensuite génétiquement modifiées ex vivo par transduction virale pour exprimer un domaine de reconnaissance de l'antigène CD19 couplé aux domaines de signalisation intracellulaire qui interviennent dans l'activation des cellules T, indépendamment du complexe majeur d'histocompatibilité.⁶⁰ Les résultats préliminaires et l'approbation récente de tisagenlecleucel (Kymriah) par la FDA et Swissmedic laissent entrevoir une transformation radicale prochaine de la prise en charge des LLA-B pédiatriques, ainsi que d'autres cancers pédiatriques. Cependant, malgré ces résultats très prometteurs, plus de 50% des patients avec LLA-B rechutent après l'infusion des cellules CAR-T. Les deux raisons principales de l'échec de ce traitement sont: a) la non-persistance des cellules CAR-T (rechutes CD19+) et b) l'échappement antigénique (rechutes CD19-). Actuellement, de nombreuses études sont en cours pour essayer de pallier ces deux problématiques comme les cellules CAR-T humanisées pour éviter le rejet immunologique, les cellules CAR-T ciblant deux antigènes (CD19 et CD22) ou encore la sélection des lymphocytes de départ pour la production des cellules CAR-T.

L'expérience clinique des cellules CAR-T dans les tumeurs solides chez l'enfant ou l'adulte a donné des résultats moins impressionnants à ce jour. La moindre efficacité des cellules CAR-T dans les tumeurs solides est multifactorielle, allant des propriétés immunosuppressives du microenvironnement tumoral aux difficultés techniques dans l'ingénierie des cellules CAR-T dans ce type de tumeurs, en lien avec l'hétérogénéité antigénique (augmentation du risque de variants, de perte d'antigène et donc d'échappement de la maladie).

VERS LA PERSONNALISATION DES CHIMIOTHÉRAPIES

Parmi les patients traités avec des combinaisons de chimiothérapies, certains ne répondent pas aux traitements et rechutent. De plus, une proportion significative de ces patients présente des effets indésirables à court, moyen ou long termes, responsables d'une morbidité non négligeable.⁶¹ Un des objectifs de la médecine personnalisée est d'identifier les patients les plus susceptibles de développer ces événements indésirables afin de réduire ces risques.⁶² Parmi les avancées majeures dans la médecine personnalisée, deux stratégies sont étroitement liées: la pharmacogénétique et le dosage de précision.

Pharmacogénétique en oncologie pédiatrique

La pharmacogénétique (PGx) fait partie des premières applications cliniques de la génétique. Son but est de comprendre

TABLEAU 2

Recommandations, actuellement disponible sur PharmGKB⁷⁴, de testage pharmacogénomique en pédiatrie pour les agents cytotoxiques

Ces recommandations ont été tirées de la base de données PharmGKB,⁷⁴ selon les critères suivants:

- Le médicament est un agent cytotoxique.
 - Il a une ou plusieurs indications en oncologie pédiatrique selon une recherche dans la base de données UpToDate.⁷⁵ (Des utilisations off-label sont aussi incluses.)
 - Une recommandation de testage pharmacogénétique en pédiatrie, publiée PharmGKB, avec des mesures proposées en cas de génotype à risque.
- CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; CPNDS: Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety; DPYD: Dihydropyrimidine Dehydrogenase; ECG: électrocardiogramme; LLA: Leucémie lymphoblastique aiguë; LMA: Leucémie myéloïde aiguë; NUDT15: Nudix hydrolase 15; RARG: Retinoic Acid Receptor Gamma; TPMT: Thiopurine méthyltransférase; UGT1A6: UDP Glucuronosyltransférase 1A6.

Médicaments	Utilisation(s) en oncologie pédiatrique ⁷⁵	Gènes	Génotype et/ou phénotype fonctionnels	Phénotypes cliniques	Mesures à considérer en cas de génotype à risque	Organismes recommandants
Cisplatine	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphome hodgkinien • Neuroblastome • Ostéosarcome • Médulloblastome • Hépatoblastome • Tumeurs des cellules germinales 	<i>TPMT</i>	Porteur des allèles *2, *3A, *3B ou *3C, liés à une activité diminuée de TPMT	Risque élevé d'oto-toxicité	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation d'agents otoprotecteurs (ex: amifostine, thiosulfate de sodium) • Utilisation d'un protocole alternatif si l'efficacité est équivalente • Monitoring et suivi audiométrique 	CPNDS
Anthracyclines	<p>Daunorubicine</p> <ul style="list-style-type: none"> • LMA • LLA • Lymphomes <p>Doxorubicine</p> <ul style="list-style-type: none"> • LLA • Sarcome d'Ewing • Hépatoblastome lymphomes • Neuroblastome • Ostéosarcome • Rhabdomyosarcome • Tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes 	<i>RARG</i> <i>SLC28A3</i> <i>UGT1A6</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de cardiotoxicité élevé: patients porteurs d'au moins un des allèles <i>RARG rs2229774 A</i> et/ou <i>UGT1A6*4 s17863783 T</i> • Risque de cardiotoxicité modéré: Patients porteurs <i>SLC28A3 rs7853758 A</i> et non porteurs des allèles à risque élevé 	Cardiotoxicité aiguë (allongement de l'intervalle QT) et chroniques (insuffisance cardiaque congestive)	<ul style="list-style-type: none"> • Augmenter la fréquence des monitorings par ECG • Dépistage et prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, obésité, etc.) • Prescription de dexrazoxane • Utilisation d'une anthracycline alternative ou d'un protocole de chimiothérapie alternatif • Considérer l'utilisation d'anthracyclines sous forme liposomale 	CPNDS
5-fluorouracile IV	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatoblastome • Carcinome nasopharyngé 	<i>DPYD</i>	Génotypes liés à une activité réduite de DPYD (score d'activité 1 à 1,5)	Risque élevé de toxicité sévère, voire fatale, des fluoropyrimidines: mucites graves, ulcérations et hémorragies gastro-intestinales, neutropénie, leucopénie, agranulocytose, etc.	Réduire la dose de départ de 50% (> 50% chez les patients homozygotes c.[2846A>T]) et tirer la dose selon le monitoring des toxicités ou par un suivi thérapeutique de l'exposition pharmacocinétique	CPIC
			Génotypes liés à une activité fortement réduite de DPYD (score d'activité 0,5)		<ul style="list-style-type: none"> • Éviter l'utilisation de 5-fluorouracile • En cas d'absence d'alternative thérapeutique, la première dose est basée sur un test de phénotypage de DPYD • Si le phénotypage n'est pas disponible, une dose < 25% de la dose normale peut être considérée, avec un suivi précoce de l'exposition pharmacocinétique 	
			Génotypes liés à une absence d'activité de DPYD (Score d'activité 0)		Éviter l'utilisation de 5-fluorouracile	
Analogues des purines	<p>Mercaptopurine</p> <ul style="list-style-type: none"> • LLA • Leucémie myélomonocytaire juvénile • Leucémie promyélocytaire aiguë <p>Thioguanine</p> <ul style="list-style-type: none"> • LLA • LMA • Gliome mal différencié • Syndrome myélodysplasique chez les patients trisomiques 21 	<i>TPMT</i> <i>NUDT15</i>	Génotypes liés à une capacité métabolique réduite de NUDT15 et TPMT	Leucopénie, neutropénie et myélosuppression potentiellement fatales	Réductions de la dose de départ selon la combinaison de la capacité métabolique de NUDT15 et TPMT Monitoring de la myélosuppression	CPIC

comment les variants génétiques modifiant la fonctionnalité des protéines impliquées dans la PK et la PD des médicaments (phénotype fonctionnel) peuvent impacter les réponses individuelles aux traitements (phénotype clinique)⁶³ et permettre l'adaptation personnalisée des traitements.⁶⁴ La récente étude chez des adultes européens, Ubiquitous pharmacogenomics (U-PGx), démontre une prédiction de diminution de plus de 20% des effets secondaires en cas d'application préemptive des ajustements thérapeutiques recommandés selon la PGx.⁶⁵ Le **tableau 2** résume les tests pharmacogénétiques actuellement recommandés chez les patients pédiatriques traités avec des cytotoxiques. L'intégration de cette approche à la pratique clinique doit être étayée par des niveaux de preuves suffisants et intégrer la balance bénéfique/risque liée à une modification de traitement.⁶⁶

Dosage de précision en oncologie pédiatrique

Le dosage de précision comporte deux volets: a) l'administration a priori de la bonne dose du médicament selon les caractéristiques individuelles du patient (par exemple, âge, poids, variants PGx, fonction rénale ou hépatique) et b) l'adaptation posologique a posteriori selon les paramètres PK ou PD mesurés chez le patient.

Bien que les agents cytotoxiques soient utilisés en pédiatrie depuis de nombreuses années, les preuves cliniques justifiant les dosages administrés, notamment chez les petits enfants et les nouveau-nés, font souvent défaut.⁶⁷ Les études basées sur la modélisation et de simulation PK sont les plus pertinentes pour cela. Grâce à l'estimation a priori de paramètres PK (surtout la clairance), des simulations peuvent permettre d'atteindre la cible thérapeutique dès le début du traitement, comme illustré pour le busulfan par une étude de notre groupe, où les prédictions ont donné 81% des patients dans la cible thérapeutique dès la première dose.⁶⁸

Plusieurs arguments démontrent l'intérêt du dosage de précision par suivi thérapeutique de la PK des agents cytotoxiques en pédiatrie. Les sous-dosages peuvent conduire à un traitement insuffisamment efficace avec un risque accru de rechute alors que les surdosages peuvent entraîner des toxicités graves, voire létales.⁶⁹ De plus, plusieurs de ces agents sont connus pour leur variabilité PK/PD interindividuelle.⁶⁹ Pour le busulfan, une revue de notre groupe a illustré l'importance du suivi PK de cet agent dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques,⁷⁰ du fait de la corrélation entre l'exposition au médicament, l'efficacité et la toxicité. Cet exemple devrait encourager de nouvelles initiatives visant à l'introduction plus large du suivi thérapeutique PK des cytotoxiques en oncologie pédiatrique.⁷¹

CONCLUSION

Le traitement du cancer de l'enfant est en plein développement grâce aux progrès de la médecine de précision. La capacité à traduire l'évolution des connaissances scientifiques en thérapies plus efficaces et moins toxiques est en train de déterminer l'avenir du traitement des cancers de l'enfant. L'analyse moléculaire des tumeurs à la recherche de cibles thérapeutiques ainsi que l'immunothérapie d'une part, et le

développement de la pharmacogénomique d'autre part, vont contribuer à tendre vers une approche thérapeutique individualisée des cancers afin de continuer à améliorer la survie sans événement, ainsi que la qualité de vie des patients.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La médecine de précision et son application dans le traitement des cancers pédiatriques ont pour objectif de proposer des traitements plus efficaces et moins toxiques adaptés à chaque patient
- L'analyse moléculaire des tumeurs à la recherche de mutations oncogéniques permet l'allocation du patient au traitement ciblé le plus adapté à sa maladie, mais aussi la découverte de cibles thérapeutiques prometteuses
- De nouvelles stratégies de recherche clinique sont requises, dans le but d'accélérer l'évaluation de médicaments pour les patients pédiatriques ayant des tumeurs à profils moléculaires rares chez qui les options thérapeutiques sont très limitées
- Différentes modalités de traitement en immunothérapie, engageant le système immunitaire dans une action antitumorale ciblée, montrent des résultats encourageants dans le traitement des cancers pédiatriques
- L'individualisation des traitements cytotoxiques grâce à la pharmacogénomique et au dosage de précision permettra d'optimiser les résultats des chimiothérapies tout en réduisant les risques de toxicités

STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Une recherche bibliographique *Medline* a été conduite afin d'identifier les articles originaux et les revues de littérature publiées en lien avec la thématique de la médecine de précision appliquée à l'oncologie pédiatrique. Les principaux mots-clés utilisés étaient «pediatric oncology», «precision medicine», «personalized medicine». D'autres mots clés plus distinctifs ont été ajoutés à la recherche bibliographique, comme «targeted therapy», «basket trial», «umbrella trial», «INFORM study», «AcSé-ESMART», «MAPPYACTS», «Pediatric MATCH», «pharmacogenetics», «pharmacogenomics», «precision dosing», «dose personalization», «therapeutic drug monitoring», «immunotherapy», «CAR T cell», etc. Des recherches sur des bases de données plus spécifiques ont été conduites sur *UpToDate* pour les recommandations de traitement actuelles dans les cancers pédiatriques ainsi que sur *PharmGKB* pour les annotations pharmacogénomiques et les recommandations de tests pharmacogénétiques actuelles pour les agents chimiothérapeutiques utilisés en oncologie pédiatrique. Cet article ne traite pas des techniques chirurgicales ou d'irradiations, ni des thérapies de soutien (anti-infectieux, immunosuppresseurs, etc.) qui ont aussi une place très importante dans la prise en charge des cancers pédiatriques.

- 1 World Health Organization. CureAll framework: WHO global initiative for childhood cancer: increasing access, advancing quality, saving lives (en ligne). World Health Organization; 2021 (consulté le 24 octobre 2022). Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/handle/10665/347370>
- 2 Butler E, Ludwig K, Pacenta HL, et al. Recent progress in the treatment of cancer in children. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jul;71(4):315-32.
- 3 Ruggiero A, Skinner R, Khaled Zekri WZ. Editorial: Adverse and Toxic Effects of Childhood Cancer Treatments. *Front Oncol* (en ligne). 2021 (consulté le 27 octobre 2022);11. Disponible sur : www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.795664
- 4 Al-Mahayri ZN, AlAhmad MM, Ali BR. Long-Term Effects of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy: Can Recent Findings Inform Old Strategies? *Front Oncol* (en ligne). 2021 (consulté le 26 octobre 2022);11. Disponible sur : www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.710163
- 5 Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol*. 2020 Aug;17(8):807-21.
- 6 Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ, Ravandi F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 Jan 24;20(1):4.
- 7 Karow A, Göhring G, Sembill S, et al. The Cytogenetic Landscape of Pediatric Chronic Myeloid Leukemia Diagnosed in Chronic Phase. *Cancers*. 2022 Mar 28;14(7):1712.
- 8 Hovorkova L, Zaliova M, Venn NC, et al. Monitoring of childhood ALL using BCR-ABL1 genomic breakpoints identifies a subgroup with CML-like biology. *Blood*. 2017 May 18;129(20):2771-81.
- 9 Biondi A, Gandemer V, Lorenzo PD, et al. Imatinib treatment of paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (ESPhALL2010): a prospective, intergroup, open-label, single-arm clinical trial. *Lancet Haematol*. 2018 Dec;5(12):e641-52.
- 10 Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Nov 1;27(31):5175-81.
- 11 *Pui CH. Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia. *Front Med*. 2020 Dec;14(6):689-700.
- 12 Sanchez R, Ayala R, Alonso RA, et al. Clinical characteristics of patients with central nervous system relapse in BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia: the importance of characterizing ABL1 mutations in cerebrospinal fluid. *Ann Hematol*. 2017 Jul;96(7):1069-75.
- 13 Shen S, Chen X, Cai J, et al. Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Mar 1;6(3):358-66.
- 14 Rossoff J, Huynh V, Rau RE, et al. Experience with ponatinib in paediatric patients with leukaemia. *Br J Haematol*. 2020 Apr;189(2):363-8.
- 15 Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol*. 2009 Feb;10(2):125-34.
- 16 Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):1005-15.
- 17 Loh ML, Tasian SK, Rabin KR, et al. A phase 1 dosing study of ruxolitinib in children with relapsed or refractory solid tumors, leukemias, or myeloproliferative neoplasms: A Children's Oncology Group phase 1 consortium study (ADVL1011). *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Oct;62(10):1717-24.
- 18 Qiu KY, Liao XY, Liu Y, et al. Poor outcome of pediatric patients with acute myeloid leukemia harboring high FLT3/ITD allelic ratios. *Nat Commun*. 2022 Jun 27;13(1):3679.
- 19 Pollard JA, Alonzo TA, Gerbing R, et al. Sorafenib in Combination With Standard Chemotherapy for Children With High Allelic Ratio FLT3/ITD+ Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group Protocol AAML1031. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022 Jun 20;40(18):2023-35.
- 20 Mody RJ, Prensner JR, Everett J, Parsons DW, Chinnaiyan AM. Precision medicine in pediatric oncology: Lessons learned and next steps. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Mar;64(3):e26288.
- 21 Gatz SA, Rubino J, Rossoni C, et al. AcSé-ESMART: European Proof of Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors in Children and Adolescents-Arm D: Olaparib and irinotecan. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15 Suppl):10047-10047.
- 22 Cecchini M, Rubin EH, Blumenthal GM, et al. Challenges with Novel Clinical Trial Designs: Master Protocols. *Clin Cancer Res*. 2019 Apr 1;25(7):2049-57.
- 23 Franshaw L, Tsoli M, Byrne J, et al. Predictors of Success of Phase II Pediatric Oncology Clinical Trials. *The Oncologist*. 2019 Aug;24(8):e765-74.
- 24 Simon R. Critical Review of Umbrella, Basket, and Platform Designs for Oncology Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Dec;102(6):934-41.
- 25 Strzebonska K, Wasylewski MT, Zaborowska L, et al. Risk and Benefit for Targeted Therapy Agents in Pediatric Phase II Trials in Oncology: A Systematic Review with a Meta-Analysis. *Target Oncol*. 2021 Jul;16(4):415-24.
- 26 Wu P, Gao W, Su M, et al. Adaptive Mechanisms of Tumor Therapy Resistance Driven by Tumor Microenvironment. *Front Cell Dev Biol* (en ligne). 2021 (consulté le 26 octobre 2022);9. Disponible sur : www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.641469
- 27 Kattner P, Strobel H, Khoshnevis N, et al. Compare and contrast: pediatric cancer versus adult malignancies. *Cancer Metastasis Rev*. 2019 Dec;38(4):673-82.
- 28 Gonzales F, Guilmatre A, Barthélémy A, et al. Ex vivo drug sensitivity profiling-guided treatment of a relapsed pediatric mixed-phenotype acute leukemia with venetoclax and azacitidine. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Oct;69(10):e29678.
- 29 *van Tilburg CM, Pfaff E, Pajtler KW, et al. The Pediatric Precision Oncology INFORM Registry: Clinical Outcome and Benefit for Patients with Very High-Evidence Targets. *Cancer Discov*. 2021 Nov;11(11):2764-79.
- 30 **DuBois SG, Corson LB, Stegmaier K, Janeway KA. Ushering in the next generation of precision trials for pediatric cancer. *Science*. 2019 Mar 15;363(6432):1175-81.
- 31 Bellanti F, Della Pasqua O. Modelling and simulation as research tools in paediatric drug development. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 May;67(Suppl.1):75-86.
- 32 Lankheet NAG, Desar IME, Mulder SF, et al. Optimizing the dose in cancer patients treated with imatinib, sunitinib and pazopanib. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Oct;83(10):2195-204.
- 33 Gao B, Yeap S, Clements A, et al. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Nov 10;30(32):4017-25.
- 34 Janssen JM, Dorlo TPC, Steeghs N, et al. Pharmacokinetic Targets for Therapeutic Drug Monitoring of Small Molecule Kinase Inhibitors in Pediatric Oncology. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Sep;108(3):494-505.
- 35 Clarke WA, Chatelut E, Fotoohi AK, et al. Therapeutic drug monitoring in oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology consensus guidelines for imatinib therapy. *Eur J Cancer*. 2021 Nov;157:428-40.
- 36 Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nat Rev Immunol*. 2017 Feb;17(2):97-111.
- 37 Zitvogel L, Ayyoub M, Routy B, Kroemer G. Microbiome and Anticancer Immunosurveillance. *Cell*. 2016 Apr 7;165(2):276-87.
- 38 Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Oct;371(16):1507-17.
- 39 Keating GM. Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Drugs*. 2010 Jul 30;70(11):1445-76.
- 40 Minard-Colin V, Auperin A, Pillon M, et al. Results of the randomized intergroup trial Inter-B-NHL Ritux 2010 for children and adolescents with high-risk B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and mature acute leukemia (B-AL): Evaluation of rituximab (R) efficacy in addition to standard LMB chemotherapy (CT) regimen. *J Clin Oncol*. 2016 May 20;34(15 Suppl):10507-10507.
- 41 Gross TG, Orjuela MA, Perkins SL, et al. Low-dose chemotherapy and rituximab for posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): a Children's Oncology Group Report. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2012 Nov;12(11):3069-75.
- 42 Ceppi F, Weitzman S, Woessmann W, et al. Safety and efficacy of intrathecal rituximab in children with B cell lymphoid CD20+ malignancies: An international retrospective study. *Am J Hematol*. 2016 May;91(5):486-91.
- 43 Shusterman S, London WB, Gillies SD, et al. Antitumor activity of hu14.18-IL2 in patients with relapsed/refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group (COG) phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Nov 20;28(33):4969-75.
- 44 Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010 Sep 30;363(14):1324-34.
- 45 Ladenstein R, Weixler S, Baykan B, et al. Ch14.18 antibody produced in CHO cells in relapsed or refractory Stage 4 neuroblastoma patients: a SIOPEL Phase 1 study. *MAbs*. 2013 Sep-Oct;5(5):801-9.
- 46 Siebert N, Eger C, Seidel D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ch14.18/CHO in relapsed/refractory high-risk neuroblastoma patients treated by long-term infusion in combination with IL-2. *MAbs*. 2016;8(3):604-16.
- 47 Cheung NKV, Cheung IY, Kushner BH, et al. Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13-cis-retinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Sep 10;30(26):3264-70.
- 48 Navid F, Sondel PM, Barfield R, et al. Phase I trial of a novel anti-GD2 monoclonal antibody, Hu14.18K322A, designed to decrease toxicity in children with refractory or recurrent neuroblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 May 10;32(14):1445-52.
- 49 Hoffman LM, Gore L. Blinatumomab, a Bi-Specific Anti-CD19/CD3 BITE (®) Antibody for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Perspectives and Current Pediatric Applications. *Front Oncol*. 2014 Mar 31;4:63.
- 50 Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Effect of Postinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Mar 2;325(9):833-42.
- 51 Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Mar 2;325(9):843-54.
- 52 Fabbri A, Cencini E, Gozzetti A, Schiattone L, Bocchia M. Therapeutic Use of Brentuximab Vedotin in CD30+ Hematologic Malignancies. *Anticancer Agents Med Chem*. 2017;17(7):886-95.
- 53 Fornecker LM, Lazarovici J, Aurer I, et al. Brentuximab Vedotin Plus AVD for First-Line Treatment of Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma (BReACH): A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023 Jan 10;41(2):327-35. DOI: 10.1200/JCO.21.01281
- 54 Metzger ML, Link MP, Billett AL, et al. Excellent Outcome for Pediatric Patients With High-Risk Hodgkin Lymphoma Treated With Brentuximab Vedotin and Risk-Adapted Residual Node Radiation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*.

- 2021 Jul 10;39(20):2276-83.
- 55 National Cancer Institute. A Randomized Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Newly Diagnosed High-Risk Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) in Children and Young Adults (en ligne). *clinicaltrials.gov*; 2022 (consulté le 21 novembre 2022). Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02166463>
- 56 Dahl J, Marx K, Jabbour E. Inotuzumab ozogamicin in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(4):329-34.
- 57 Pennesi E, Michels N, Brivio E, et al. Inotuzumab ozogamicin as single agent in pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia: results from a phase II trial. *Leukemia*. 2022 Jun;36(6):1516-24.
- 58 Heyman M. ALLTogether1 – A Treatment Study Protocol of the ALLTogether Consortium for Children and Young Adults (0-45 Years of Age) With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) (en ligne). *clinicaltrials.gov*; 2022 (consulté le 21 novembre 2022). Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04307576>
- 59 Gardner RA, Ceppi F, Rivers J, et al. Preemptive mitigation of CD19 CAR T-cell cytokine release syndrome without attenuation of antileukemic efficacy. *Blood*. 2019 Dec 12;134(24):2149-58.
- 60 Ceppi F, Gardner RA. Chimeric Antigen Receptor T Cells for B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer J Sudbury Mass*. 2019 May/June;25(3):191-8.
- 61 Issa AM, Aboushawareb SA, Eisenstat DD, et al. Deliberations about clinical pharmacogenetic testing in pediatric oncology. *Per Med*. 2021 Jul;18(4):399-405.
- 62 *Evans WE, Pui C-H, Yang JJ. The Promise and the Reality of Genomics to Guide Precision Medicine in Pediatric Oncology: The Decade Ahead. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Jan;107(1):176-80.
- 63 Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. *Pharmacogenomics J*. 2006 May-Jun;6(3):162-5.
- 64 Bernsen EC, Hagleitner MM, Kouwenberg TW, Hanff LM. Pharmacogenomics as a Tool to Limit Acute and Long-Term Adverse Effects of Chemotherapeutics: An Update in Pediatric Oncology. *Front Pharmacol (en ligne)*. 2020 (consulté le 7 octobre 2022);11. Disponible sur : www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.01184
- 65 Cecchin E, Roncato R, Guchelaar HJ, Toffoli G. Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx): The Time for Implementation is Now. An Horizon2020 Program to Drive Pharmacogenomics into Clinical Practice. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(3):204-9.
- 66 Picard N, Boyer JC, Etienne-Grimaldi MC, et al. Traitements personnalisés grâce à la pharmacogénétique : niveaux de preuve et de recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPg). *Thérapies*. 2017 Apr;72(2):175-83.
- 67 Nijstad AL, Barnett S, Lalmohamed A, et al. Clinical pharmacology of cytotoxic drugs in neonates and infants: Providing evidence-based dosing guidance. *Eur J Cancer*. 2022 Mar;164:137-54.
- 68 Ben Hassine K, Nava T, Théoret Y, et al. Precision dosing of IV busulfan in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: Results from a multicenter population pharmacokinetic study. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021 Sep;10(9):1043-56.
- 69 Barnett S, Holden V, Campbell-Hewson Q, Veal GJ. Perspectives and Expertise in Establishing a Therapeutic Drug Monitoring Programme for Challenging Childhood Cancer Patient Populations. *Front Oncol (en ligne)*. 2022 (consulté le 24 septembre 2022);11. Disponible sur : www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.815040
- 70 Ben Hassine K, Powys M, Svec P, et al. Total Body Irradiation Forever? Optimising Chemotherapeutic Options for Irradiation-Free Conditioning for Paediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Pediatr*. 2021 Dec 10;9:775485.
- 71 Barnett S, Kong J, Makin G, Veal GJ. Over a decade of experience with carboplatin therapeutic drug monitoring in a childhood cancer setting in the United Kingdom. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Feb;87(2):256-62.
- 72 Berlanga P, Pierron G, Lacroix L, et al. The European MAPPYACTS Trial: Precision Medicine Program in Pediatric and Adolescent Patients with Recurrent Malignancies. *Cancer Discov*. 2022 May 2;12(5):1266-81.
- 73 Allen CE, Laetsch TW, Mody R, et al. Target and Agent Prioritization for the Children's Oncology Group-National Cancer Institute Pediatric MATCH Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017 May 1;109(5):djw274.
- 74 Barbarino JM, Whirl-Carrillo M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB: A worldwide resource for pharmacogenomic information. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2018 Jul;10(4):e1417.
- 75 Fox GN, Moawad N. UpToDate: a comprehensive clinical database. *J Fam Pract*. 2003 Sep;52(9):706-10.

* à lire

** à lire absolument