



**HAL**  
open science

# Biomarqueurs en oncologie pédiatrique, leurs intérêts dans le développement des médicaments

Hélène Geuring

► **To cite this version:**

Hélène Geuring. Biomarqueurs en oncologie pédiatrique, leurs intérêts dans le développement des médicaments. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297980

**HAL Id: hal-03297980**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297980v1>**

Submitted on 23 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

2019

---

FACULTE DE PHARMACIE

# THESE

Présenté et soutenue publiquement

le 13 Décembre 2019,

sur un sujet dédié à :

**Biomarqueurs en oncologie pédiatrique, leurs  
intérêts dans le développement des médicaments**

Pour obtenir

le **Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

Par Mademoiselle **Hélène GEURING**

Née le 24 février 1993 à Laxou (54)

## Membres du Jury

Président : M. Jean-Louis MERLIN, PU-PH Biologie Cellulaire - Université de Lorraine

Directrice : Mme Marie-Yvonne DOUSTE-BLAZY, Docteur en médecine – Directeur Médico-Scientifique en Pédiatrie – Laboratoire Servier

Co-directeur : M. Julien PERRIN, MCU-PH Hématologie biologique - Université de Lorraine

Juge : M. Pascal CHASTAGNER, PU-PH Oncohématologie pédiatrique – CHU Nancy

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2019-2020**

***DOYEN***

Raphaël DUVAL

***Vice-Doyen***

Julien PERRIN

***Directrice des études***

Marie SOCHA

***Conseil de la Pédagogie***

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Présidente, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

***Commission de la Recherche***

Présidente, Caroline GAUCHER

***Chargés de Mission***

***Communication***

Marie-Paule SAUDER

***Innovation pédagogique***

Alexandrine LAMBERT

***Référente ADE***

Virginie PICHON

***Référente dotation sur projet (DSP)***

Marie-Paule SAUDER

***Responsabilités***

***Filière Officine***

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

***Filière Industrie***

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Filière Hôpital***

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

***Pharma Plus ENSIC***

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Pharma Plus ENSAIA***

Xavier BELLANGER

***Pharma Plus ENSGSI***

Igor CLAROT

***Cellule de Formation Continue et Individuelle***

Luc FERRARI

***Commission d'agrément des maîtres de stage***

François DUPUIS

***ERASMUS***

Mihayl VARBANOV

***DOYENS HONORAIRES***

***PROFESSEURS EMERITES***

Chantal FINANCE

Jeffrey ATKINSON

Francine PAULUS

Max HENRY

Claude VIGNERON

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Philippe MAINCENT

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Francine PAULUS

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Gabriel TROCKLE

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Colette ZINUTTI

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ

82

Thérapie cellulaire

Béatrice DEMORE

81

Pharmacie clinique

Jean-Louis MERLIN

82

Biologie cellulaire

Jean-Michel SIMON

81

Economie de la santé, Législation pharmaceutique

Nathalie THILLY

81

Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Ariane BOUDIER <sup>H</sup>

85

Chimie Physique

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON

86

Pharmacologie

Igor CLAROT

85

Chimie analytique

Joël DUCOURNEAU

85

Biophysique, Acoustique, Audioprothèse

Raphaël DUVAL

87

Microbiologie clinique

Béatrice FAIVRE

87

Hématologie, Biologie cellulaire

Luc FERRARI

86

Toxicologie

Pascale FRIANT-MICHEL

85

Mathématiques, Physique

Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

#### **MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

#### **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT <sup>H</sup>	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF <sup>⊘</sup>	85	<i>Informatique</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	86	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL <sup>H</sup>	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>

Anne SAPIN-MINET <sup>¶</sup>	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT <sup>¶</sup>	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIUO <sup>¶</sup>	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

¶ *En attente de nomination*

<sup>¶</sup> *Maître de conférences titulaire HDR*

\* *Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 ; *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# **SERMENT DE GALIEN**

**En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession**

**De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens**

**De coopérer avec les autres professionnels de santé**

**Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT  
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».

## Remerciements

Je souhaite adresser mes remerciements à toutes les personnes, qui d'une manière ou d'une autre, m'ont accordé leur aide et ont contribué à l'élaboration de ce travail ainsi qu'à la réussite de mes études.

Aux membres du jury :

### **Monsieur Jean-Louis Merlin,**

Je vous remercie très sincèrement de me faire l'honneur de bien vouloir présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma franche reconnaissance.

### **Madame Marie-Yvonne Douste-Blazy,**

Je vous remercie chaleureusement d'avoir eu la patience de m'encadrer, toujours de façon bienveillante et professionnelle. Merci également d'avoir eu confiance en moi pour la réalisation de ce travail, ainsi que durant mon stage et mon alternance au sein de Servier. Merci enfin, pour votre investissement quotidien pour la profession, celui-ci est plus que précieux.

### **Monsieur Julien Perrin,**

Vous avez été tout d'abord mon professeur d'hématologie, puis mon maître de stage au CHRU de Nancy et pour finir mon directeur de thèse. Quel parcours ! Quelle aventure ! Durant ces années vous m'avez toujours épaulé sans jamais perdre espoir dans mon travail et c'est en partie grâce à vos remarques que cette thèse ne ressemble pas à un « magazine santé plus ». J'ai pour vous un profond respect et une grande admiration. Pour ce directeur « en carton » que vous n'avez jamais été, pour votre bienveillance et vos conseils, je vous remercie du fond de mon cœur.

### **Monsieur Pascal Chastagner,**

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de mon jury de thèse et de juger ce travail en tant que chef du service d'oncohématologie pédiatrique du CHRU de Nancy à l'hôpital d'enfants. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de mon entière gratitude.

Je souhaitais adresser mes plus sincères remerciements pour leur participation à ce travail à **Gaëlle Rolland-Valogne** qui s'est impliqué très activement dans ce projet.

**Je tenais également à remercier :**

Mes parents, **Papa** et **Maman**, pour m'avoir appris à vivre tout simplement. On peut sauter plus haut, aller plus loin, montrer plus de courage, mais il ne faut jamais, jamais, oublier d'être simple. Vous êtes l'essence même de ma réussite, je vous dois chaque pas que j'ai fait dans ma vie, chaque choix, chaque décision que j'ai prise. Vous m'avez permis de toujours rêver, de faire confiance en la vie, un grand ami à nous a dit un jour : « On rêve trop souvent les yeux fermés, il faut plutôt rêver les yeux ouverts » (Mike Horn). Merci pour me laisser mes yeux ouverts. C'est quelque chose ça... la vie !

A mes frères et ma sœur,

**Pierre**, pour rester le p'tit de la famille qui m'a toujours donné son soutien discret, pour toutes ces années passées en ta présence. Depuis le jour où je t'ai ouvert le front avec un caillou dans le ruisseau de Belmont, j'ai su que tu me soutiendrais pour toujours, peu importe mes gestes. Et je te souhaite une grande réussite dans tes futurs projets.

**Jean Marc**, pour avoir été le premier à sauter comme un fou et avoir crié de joie quand j'ai eu le concours de pharmacie. Pour être mon parrain qui veille sur moi (même si parfois, c'est de loin...).

**Isabelle**, pour être ma grande sœur qui a toujours su prendre soins de moi. Malgré nos différences je sais que tu veilles sur moi et me soutiens.

**Ma Petite Mamie**, pour me soutenir continuellement même en m'appelant Aline ou Odile de temps en temps.

**Mes grands-parents et arrières grands-parents maternels et paternels**, à ceux que j'ai connu, et à ceux que je n'ai pas pu connaître. Merci de veiller sur moi, je pense fort à vous, j'aurais voulu que ces moments passés ensemble durent un peu plus longtemps

Merci également à toute ma grande famille, mes **neveux**, ma **nièce**, mes **oncles**, mes **tantes**, mes **cousins** et **cousines**,

**Nicolas et Alexandre**, pour votre soutien au quotidien, nos discussions autour d'un verre de vin (ou de quelques bouteilles)

**Aline and Lawrence**, I really appreciate every moment I spend with you. Thank you again for introducing me to a part of the world during our trip to the US

**Coffee**, pour être le meilleur ami de l'homme

**Martin**, pour avoir voulu relire cette thèse en temps et en heure et pour n'avoir pas réussi (parce que sinon ça n'aurait pas été vraiment toi). Tu me soutiens chaque jour dans chaque projet que j'entreprends, même les plus fous, y compris gravir le Kili ! Et je garde les yeux grands ouverts pour nos futurs projets. Je te remercie pour vouloir toucher les étoiles avec moi, tout simplement. Je t'Aime.

**A la famille de Martin** pour votre gentillesse, et votre bienveillance. Merci pour ces moments partagés.

**Rolande**, parce qu'au fond, tu as toujours fait partie de la famille. Pour m'avoir aidé à grandir, en prenant soin de moi jour après jour de mes 4 ans à encore aujourd'hui. Je crois que j'aurais toujours besoin d'une nounou.

A mes amis de longue date,

**Lyza**, ma meilleure amie depuis la 5<sup>ième</sup> du collège Notre-Dame, pour avoir toujours pris le temps de m'écouter, me soutenir et même parfois me dire que je m'étais trompé. Malgré les années, les situations géographiques différentes tu es toujours resté pour moi ma meilleure amie. « Hakuna Matata ».

A mes amis, qui ont croisé mon chemin et qui ont apporté un plus à ma vie, je vous dédie ce refrain qui m'a toujours tenu à cœur :

« Tu es de ma famille. De mon ordre et de mon rang. Celle que j'ai choisi, celle que je ressens. Dans cette armée de simples gens. Tu es de ma famille. Bien plus que celle du sang. Des poignées de secondes. Dans cet étrange monde. Qui te protège si l'on tombe » (Une thèse sans JJ ne serait pas vraiment ma thèse)

**Mathilde**, pour m'avoir soutenue dès la PACES

**Camille, Sébastien et (Pongo)**, pour avoir des amis en or qui traverse le temps

**Camille et Carole**, pour avoir découvert Rome avec moi et pour une saint Patrick mémorable

**Clément**, pour être insupportable au quotidien et un très mauvais coach minceur

**A la bande parigot tête de veau, Orlane, Ben, Anne-Claire, Gabi, Inès, Alex et Marie-Hélène** pour que je puisse me plaindre au quotidien de ma vie parisienne avec un cocktail trop cher

**Team Niase et Baffes, Claire**, pour avoir été ma présidente, notre amitié a pris 2 min à se créer un jour devant l'asso et depuis ce jour j'ai toujours su que je pouvais compter sur toi. **Anne Claire**, mon binôme de TP, pour toutes ces années de fac passait chaque jour à tes côtés, pour toutes ces soirées (et leurs lendemains en TP), pour tous ces délires, je te souhaite le meilleur à venir dans tes projets

**Mathieu**, pour ces fous rires et ces discussions qui ne prennent jamais fin.

**A mes Collègues de travail** (enfin stage et alternance) **de Servier, Alice, Gwen, Hassan, Louise, Marine, Floriane, Tiphonie, Marjolaine ...** pour tous les cafés et les repas à la cantine et ces pauses interminables du vendredi

L'ensemble des gens qui ont composé mes différents bureaux, à l'**AAEPN**, à l'**ALEPI**. Cela n'a pas toujours été facile avec vous, mais vous m'avez tous fait murir et vous m'avez tous beaucoup apporté au niveau humain, merci !

L'ensemble des gens avec qui j'ai partagé du temps et un mandat, **Claire, Charlotte, Justine, Kada, FX, Arsène, Hugo, Léa, Beslan, Hugo, Sarah ...** la liste est longue et j'en oublie probablement. Merci de m'avoir tant apporté et de m'avoir supporté.

Et enfin merci à l'ensemble des personnes, non citées ci-dessus, qui ont croisé mon chemin et qui ont apporté un plus à ma vie !

A ma thèse, je lui dédie ce message : « Pour moi, les jours difficiles sont simplement des jours où les choses sont moins faciles qu'hier. Et peut-être plus faciles que demain. Mais je considère qu'aucune épreuve n'est véritablement difficile, tant que je lui survis. A cœur vaillant, rien d'impossible »

# Table des matières

Introduction.....	9
Partie 1 : Les cancers pédiatriques .....	11
1) Epidémiologie des cancers pédiatriques .....	11
a) Incidence de survenue des cancers pédiatriques .....	12
b) Incidence de survenue de cancers selon l'âge .....	17
2) Types de cancers .....	19
a) Les cancers hématologiques .....	20
b) Les cancers solides .....	23
3) Pronostic des cancers pédiatriques.....	27
4) Spécificité des cancers pédiatriques .....	34
5) Etiologie des cancers pédiatriques.....	35
a) Facteurs de risque intrinsèques : démographiques et ethniques .....	35
b) Facteurs de risque extrinsèques environnementaux .....	36
c) Les facteurs de risque intrinsèques génétiques.....	38
6) Traitements actuels .....	39
a) La chirurgie .....	39
b) La radiothérapie .....	39
c) La chimiothérapie.....	40
d) L'immunothérapie .....	41
e) Les thérapies ciblées .....	43
7) Les effets secondaires des traitements chez l'enfant.....	44
a) Les effets secondaires à court terme .....	45
b) Les effets secondaires à long terme .....	47
Partie 2 : Les biomarqueurs en cancérologie pédiatrique .....	52
1) Définition du biomarqueur .....	52
2) Classification des biomarqueurs selon leur nature biochimique.....	53

3) Classification des biomarqueurs selon leur fonction .....	55
a) Le biomarqueur de diagnostic.....	57
b) Le biomarqueur de surveillance .....	57
c) Le biomarqueur pharmacodynamique ou de réponse .....	58
d) Le biomarqueur prédictif .....	59
e) Le biomarqueur pronostique .....	60
f) Le biomarqueur de sécurité / toxicité .....	60
g) Le biomarqueur de risque ou de susceptibilité .....	61
h) Le biomarqueur compagnon .....	62
4) Rôle des biomarqueurs dans le développement des médicaments .....	63
5) Intérêt des biomarqueurs dans le développement des médicaments .....	66
Partie 3 : Les biomarqueurs dans le développement pédiatrique oncologique .....	68
1) Le contexte du développement pédiatrique oncologique .....	68
a) Les essais cliniques pédiatriques en oncologie .....	68
b) Contexte de la vision des biomarqueurs en oncologie pédiatrique.....	73
2) Mise en pratique de l'utilisation des biomarqueurs dans le développement pédiatrique oncologique.....	76
a) La médecine de précision .....	76
b) Le <i>master protocole</i> , son utilisation dans les essais pédiatriques .....	80
c) L'application des biomarqueurs dans la pratique d'essais pédiatriques en oncologie à propos de deux exemples.....	83
3) Discussion concernant les challenges des biomarqueurs en cancérologie pédiatrique .....	91
a) Les défis de la réglementation des différents biomarqueurs .....	91
b) Les défis techniques des différents biomarqueurs.....	95
Conclusion.....	105

## Liste des Tableaux

Tableau I : Classification des sous-groupes d'âge dans la population pédiatrique en Europe d'après l'ICH 11 (1).....	11
Tableau II : Evolution de l'incidence des cancers pédiatriques entre 2000-2004 et 2010-2014, en France métropolitaine (7). .....	17
Tableau III (modifié) : Nombre de cancers pédiatriques patients-années et incidence globale des cancers pédiatriques en fonction du sous-groupe d'âge (4). .....	18
Tableau IV : Les différentes tumeurs du système nerveux central .....	24
Tableau V : Les différentes tumeurs du système nerveux sympathique .....	25
Tableau VI : Taux de survie à 5 ans pour les différentes tranches d'âge, selon les différentes classes de tumeurs en France sur la période 2000-2008 (3) .....	30
Tableau VII : Tableau récapitulatif des effets secondaires à court terme des traitements anti-cancéreux chez l'enfant. ....	45
Tableau VIII : Définitions des biomarqueurs selon le NIH en 2001 et définitions de leur fonction plus étendue par la FDA en 2018 .....	56
Tableau IX : Les différents biomarqueurs oncologiques connus chez l'adulte et leur utilisation chez l'enfant (78)(79)(80) .....	74
Tableau X : Représentation des traitements cibles appariés .....	87
Tableau XI : Histologie des différentes tumeurs des patients inclus .....	89
Tableau XII : Les 7 bras de l'essai AcSé ESMART .....	90

## Liste des Figures

Figure 1 : La variation de l'incidence globale de survenue des cancers pédiatriques entre les différentes régions du monde entre 2001 et 2010 (4). .....	13
Figure 2 : Projection annuelle de l'incidence globale des cancers pédiatriques entre 2015 et 2030 (6). .....	15
Figure 3 : Projection annuelle de l'incidence globale des cancers pédiatriques par zones géographiques entre 2015 et 2030 (6). .....	15
Figure 4 : Taux d'incidence des cancers en France métropolitaine, durant les périodes 2000-2004 et 2010-2014 (pour un million d'enfants) (7). .....	19
Figure 5 (modifiée) : Le système hématopoïétique avec les 4 grands groupes d'hémopathies .....	21
Figure 6 : Répartition des différents cancers pédiatrique en pourcentage en fonction des sous-groupes d'âge de la population pédiatrique (10). .....	27
Figure 7 : Estimation de la survie à 5 ans par pays (entre 2015-2019) (13) .....	28
Figure 8 : Mortalité des cancers pédiatriques dans différentes régions du monde désignées par l'OMS, selon les estimations de GLOBOCAN 2012 et GBD 2016 (14). .....	29
Figure 9 (modifiée) : Taux de mortalité par million selon l'âge en France métropolitaine, pour la période 2009 – 2013 (7). .....	31
Figure 10 : Evolution des taux de mortalité pour la leucémie, le lymphome et les tumeurs de l'encéphale en France métropolitaine chez les enfants de moins de 15 ans (pour un million d'enfants) (7). .....	32
Figure 11 : Le lymphome d'Hodgkin selon l'âge, le sexe et le continent d'origine de la population (15). .....	33
Figure 12 : Différentes étapes de la dérégulation du système immunitaire lors du processus tumoral et thérapies utilisés à chaque étape (26). .....	42
Figure 13 : Intégration des biomarqueurs dans le processus de découverte et de développement des médicaments (64). .....	64
Figure 14 (modifiée) : Evolution de la médecine « traditionnelle » vers celle de précision. ....	77
Figure 15 (modifiée) : Modèles d'essais centrés sur le patient pour des traitements de médecine de précision (86). .....	78

Figure 16 : Organigramme de l'étude MAPPYACTS (92) .....	84
Figure 17 : Distribution des patients en fonction du type de cancers (92). .....	85
Figure 18 : Altérations génétiques majeures jugées potentiellement actionnables en fonction des types de cancers pédiatriques. ....	86
Figure 19 : Traitements reçus basés sur les recommandations du CMTB .....	87

## Liste des abréviations et acronymes

AcSé ESMART : European Proof of Concept Therapeutic Stratification trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumor in children and adolescents

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ARNm : Acide Ribonucléique Messenger

AYAs : Adolescents and Young Adults

BO : Bronchiolite Oblitérante

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CDDF : Cancer Drug Development Forum

CE : Conformité Européenne

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CLIP<sup>2</sup> : Centres Labellisés INCa de Phase Précoce

CLP : Common Lymphoïd Precursor

CMP : Common Myeloid Precursor

CMTB : Clinique du MTB

CNAs : Copy Number Aberrations

CNV : Copy Number Variation

COG : Children Oncology Group

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRS : Cytokine Release Syndrome

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

DIPG : Diffuse Intrinsic Pontine Glioma

DLTs : Dose Limiting Toxicity

DMDIV : Dispositif Médical de Diagnostic *In Vitro*

DM : Dispositif Médical

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EMA : Agence Européenne du Médicament

FDA : Food and Drug Administration

GBD : Global Burden of Disease Study

HCT : Hematopoietic Cell Transplantation

IACR : International Association of Cancer Registries

ICGC : International Cancer Genome Consortium

ICH : The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

IICC : International Incidence of Childhood Cancer

INCa : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ITCC : Innovative Therapies for Children with Cancer

I-131 MIBG : Iode-131 Métaïodobenzylguanidine

LAL : Leucémie Aigüe Lymphoïde

LAM : Leucémie Aigüe Myéloïde

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

MAPPYACTS : MoleculAr Pediatric and Young Adult Cancer Treatment Stratification

MTB : Molecular Tumor Board

NIH : National Institute of Health

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PD : Pharmacodynamie

PDCO : Paediatric Committee

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

PIM : Proof In Mechanism

POC : Proof Of Concept

PSA : Prostate Specific Antigen

RHNE : Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant

RNCE : Registre National des Cancers de l'Enfant

RNTSE : Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant

RP2D : Recommended Phase II Dose

SA : Scientific Advises (conseils scientifiques)

SACHA : Secured Access to innovative medicines for CHildren with cAncer

SIOPE : Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique

SIRIC : Sites de Recherche Intégrée en Cancérologie

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

SNV : Single Nucleotide Variant

TEP : Tomographie par Emission de Positrons

TRND : Thérapeutique pour les Maladies Rares et Négligées

UE : Union Européenne

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

WES : Whole Exome Sequencing

## Introduction

La population pédiatrique (0-18 ans) représente environ 25 % de la population Européenne. Les cancers pédiatriques, quoique rares, représentent une cause majeure de mortalité chez les enfants. Malgré les progrès importants qui ont permis d'améliorer le pronostic de nombreux cancers, le besoin d'innovation et la mise au point de thérapies plus ciblées restent aujourd'hui essentiels.

En 2007, l'EMA (Agence Européenne du Médicament) a mis en place une nouvelle réglementation : le Règlement CE n°1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre relatif aux médicaments à usage pédiatrique. Cette première étape a permis d'accroître la mise en place d'essais cliniques pédiatriques lorsqu'ils étaient nécessaires, sans pour autant freiner le développement clinique adulte. De nouveaux traitements ont ainsi pu être étudiés au préalable chez l'enfant dans le but d'établir un rapport bénéfice / risque favorable avant leur mise sur le marché. Cependant, ce développement repose essentiellement sur la base d'un développement à l'origine « adulte ».

Or, le médecin canadien, Sir William Osler (1849-1919), déclarait que « *la variabilité est une des lois de la vie, et comme deux visages ne sont jamais les mêmes, deux corps ne sont pas pareils et deux individus ne réagissent pas de la même manière à la même condition anormale que nous appelons maladie* ».

Ce concept met en avant la nécessité de considérer chaque personne individuellement, plus particulièrement encore les enfants qui sont trop souvent considérés comme de « petits adultes ». La recherche et le développement de nouvelles thérapies et de nouveaux concepts pour traiter les enfants sont donc indispensables.

Ce travail de thèse essaiera de démontrer la nécessité de développer de nouvelles approches thérapeutiques en cancérologie chez l'enfant, de démontrer de façon plus robuste l'activité de ces nouveaux médicaments. Pour cela, ce travail insistera sur la place indispensable et récente de nouveaux biomarqueurs adaptés à la cancérologie pédiatrique tant dans le développement de thérapies innovantes plus ciblées que dans la prise en charge de ces challenges thérapeutiques persistants.

Nous dresserons tout d'abord un panorama de l'épidémiologie des cancers pédiatriques dans le monde puis en France. Nous déterminerons les différents types de cancers pédiatriques puis nous nous pencherons sur leur pronostic mondial et national, ce qui nous permettra de décrire les spécificités des cancers pédiatriques. Nous présenterons leur étiologie, les traitements actuels et les effets secondaires qui en découlent dans la population pédiatrique. Dans un second temps, nous définirons les biomarqueurs selon leur nature ainsi que leur fonctionnalité. Ceci nous permettra de décrire leurs rôles dans le développement clinique ainsi que leurs intérêts. Dans un troisième temps, nous décrirons les biomarqueurs, plus spécifiquement au sein du développement oncologique pédiatrique. Nous redéfinirons le contexte du développement pédiatrique oncologique pour, ensuite, montrer une mise en pratique de l'utilisation des biomarqueurs dans le développement pédiatrique avec deux exemples concrets. Enfin, nous discuterons des challenges concernant l'avenir des biomarqueurs en cancérologie pédiatrique.

## Partie 1 : Les cancers pédiatriques

### 1) Epidémiologie des cancers pédiatriques

Les cancers touchent la population pédiatrique (enfants âgés de 0 à 18 ans) plus rarement que la population adulte. Cette population comporte des différences au niveau de son développement biologique, psychologique et psychosocial, de plus, cette évolution n'est pas linéaire avec l'âge. Du fait de l'hétérogénéité et de cette population pédiatrique, l'ICH 11 (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) a établi une classification de celle-ci par tranches d'âges en fonction de leur évolution comme décrit dans le Tableau I.

Tableau I : Classification des sous-groupes d'âge dans la population pédiatrique en Europe d'après l'ICH 11 (1)

Sous-groupes	Âge
Nouveau nés à terme	0 – 27 jours
Nourrissons	28 jours – 23 mois
Enfants	2 – 11 ans
Adolescents	12 – 18 ans

Il est évidemment faux de considérer cette population comme de « petits adultes » tant le développement y est différent au niveau de leur maturation et de leur croissance, ce qui en fait une population spécifique et unique.

En outre, un sous-groupe d'âge est particulier dans la population pédiatrique : ce sont les AYAs (Adolescents and Young Adults). Leur groupe d'âge se situe entre 15 ans et 39 ans, représentant ainsi un vaste groupe hétérogène qui s'étend de la « pédiatrie » jusqu'à « l'adulte ». Cette population présente une fréquence de cancers plus rare, mais un pronostic plus défavorable que les autres sous-groupes

de la population pédiatrique. Les AYAs constituent un défi majeur pour le développement des médicaments et leur intégration au sein des essais cliniques.

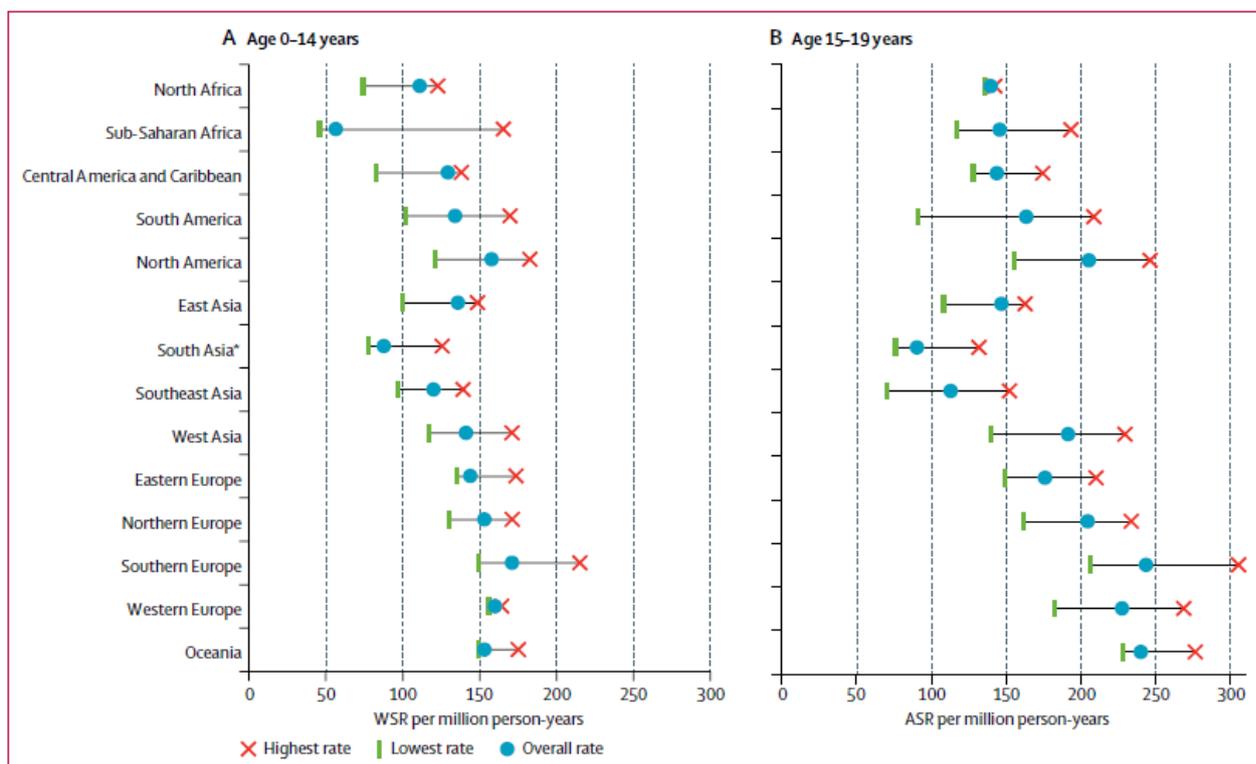
#### a) Incidence de survenue des cancers pédiatriques

La survenue des cancers chez les enfants est plus faible que chez les adultes, ils représentent moins de 1% des cancers de la population générale (2).

Cette rareté des cancers pédiatriques est présente partout dans le monde, avec une incidence comprise entre 70 et 160 millions d'enfants âgés de 0 à 14 ans. Pour autant, elle représente l'une des principales causes de mortalité chez les enfants et les adolescents du monde. En France, environ 300 000 enfants âgés de 0 à 19 ans font l'objet d'un diagnostic de cancer chaque année (3).

Depuis la publication « *International Incidence of Childhood cancer* », volume 1 (IICC-1) en 1988 et IICC-2 en 1998, aucune donnée comparable à l'échelle internationale sur l'incidence des modèles de cancer pédiatriques n'a été publiée. Pour remédier à ce problème, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), en collaboration avec l'International Association of Cancer Registries (IACR), a coordonné une étude afin d'évaluer l'incidence des cancers pédiatriques dans le monde, et les résultats complets ont été publiés dans IICC-3. La tranche d'âge cible pour l'IICC-3 est de 0 à 19 ans, contre 0 à 14 ans pour les publications de IICC-1 et IICC-2.

Dans « *International Incidence of Childhood cancer* » volume 3, la figure 1, ci-dessous, résume la variation de l'incidence globale de survenue des cancers pédiatriques selon les différentes régions géographiques du monde. Il est intéressant de noter que la plupart des incidences sont corrélées avec le niveau socioéconomique du pays.



Les données ont pour origine : les enfants âgés de 0 à 14 ans, à partir de l'ensemble de données pédiatriques (A) et de 15 à 19 ans, à partir de l'ensemble de données générales (B). Ne sont inclus que des registres comprenant plus de 100 cas lors de l'évaluation des taux les plus bas et les plus élevés. ASR : taux âge-spécifique. WSR : Taux standardisé par l'âge (population standard mondiale). \* L'Asie du Sud ne comprend que les données de l'Inde.

Figure 1 : La variation de l'incidence globale de survenue des cancers pédiatriques entre les différentes régions du monde entre 2001 et 2010 (4).

Dans les deux groupes d'âges, l'incidence globale varie en fonction de la région géographique.

Pour le groupe des 0 à 14 ans, l'incidence varie de moins de 100 millions de patients par an (en Afrique subsaharienne, chez les enfants amérindiens aux États-Unis et dans l'Asie du Sud), à plus de 150 millions de patients par an (pour certaines sous-populations d'Amérique du Nord, d'Europe, et en Océanie).

Chez les enfants âgés de 15 à 19 ans, l'incidence la plus basse a été observée en Asie du Sud, tandis que la plus élevée a été observée dans certaines populations majoritairement caucasiennes en Amérique du Nord, en Europe et en Océanie.

Les faibles taux d'incidence observés dans les régions à faible développement socio-économique peuvent être expliqués par le manque de diagnostic et de prise en

charge par un le traitement ou par un arrêt de traitement, ainsi que par le manque de structure d'enregistrement des données qui diminue également la quantité et la qualité des données recueillies.

Dans les zones possédant des installations de traitement supérieures plus développées, le nombre de cas identifiés se rapproche de la réalité grâce à une détection plus fine et plus accessible (amélioration de la qualité des technologies de détection du cancer et diminution de leur caractère invasif ; la prise de sang par rapport à une biopsie).

Pour l'Afrique, la réduction de l'incidence annuelle des cancers s'explique par le choix des registres utilisés. Celui de l'Afrique du Sud représente 70% des données du continent. De la même manière, la mise en place d'un traitement antirétroviral dans certaines régions affectées par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) a contribué à diminuer l'incidence du sarcome de Kaposi, qui représentait plus d'un tiers des cancers pédiatriques en Ouganda dans les années 80 (4)(5).

En 2019, une étude d'estimation totale de l'incidence globale des cancers pédiatriques a été publiée (6). Cette étude a permis de développer un modèle de simulation pour l'incidence des cancers infantiles dans 200 pays du monde en tenant compte des tendances de croissance démographique, de la variation géographique, etc.

Le modèle a été calibré pour être compatible avec les données épidémiologiques par une approche bayésienne pour laquelle les données observées sont fixes et les paramètres du modèle (l'incidence du cancer et les probabilités d'accès au système de santé et d'aiguillage) sont des variables aléatoires.

Cette étude présente une estimation de l'incidence totale des cancers pédiatriques (diagnostiqués et non diagnostiqués) dans chaque pays en 2015 et permet une projection de cette donnée jusqu'en 2030.

L'étude a estimé qu'il y aura 6 à 7 millions de nouveaux cas de cancers pédiatriques dans le monde entre 2015 et 2030. Durant cette période, environ 44% de ces cancers ne pourront pas être diagnostiqués (figure 2).

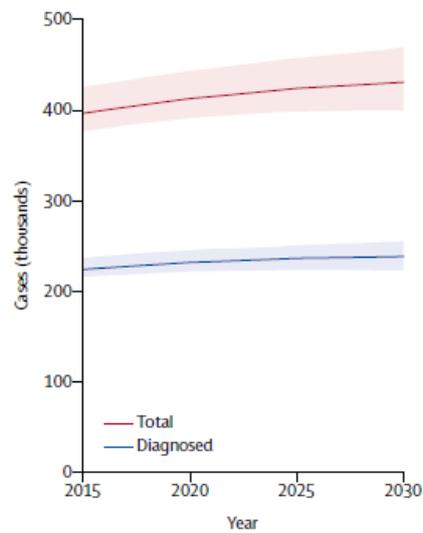


Figure 2 : Projection annuelle de l'incidence globale des cancers pédiatriques entre 2015 et 2030 (6).

La figure 3 représente l'estimation de la variation de l'incidence au niveau démographique du nombre de cas de cancers chez les enfants en fonction de la géographie.

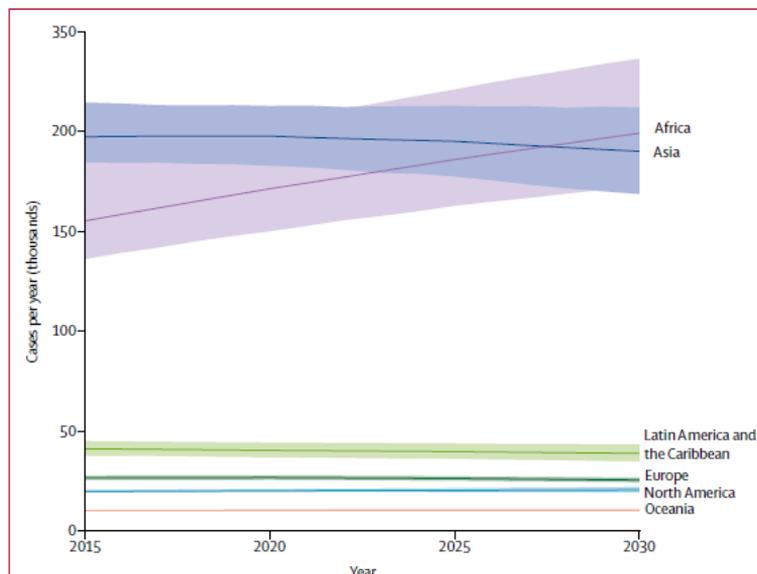


Figure 3 : Projection annuelle de l'incidence globale des cancers pédiatriques par zones géographiques entre 2015 et 2030 (6).

Cette estimation montre une certaine stabilité de l'incidence des cancers dans la plupart des régions du monde, voire même une légère diminution en Asie. L'Afrique constitue cependant une exception ; la population d'enfants âgés de 0 à 14 ans devrait passer de 485 millions en 2015 à 625 millions en 2030, cette augmentation démographique va probablement entraîner une augmentation du nombre de lymphomes, ce qui amènera par conséquent une augmentation du nombre total de cancers pédiatriques.

Pour l'Europe, les cancers pédiatriques représentent 35 000 nouveaux cas par an, dont 1700 nouveaux cas par an en France.

En France, la surveillance des tumeurs de l'enfant se fait par le Registre National des Cancers de l'Enfant (RNCE). Ce registre est issu de la réunion de 2 registres :

- le Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RHNE), créé en 1995 pour recenser le nombre de leucémies et de lymphomes chez les enfants de moins de 15 ans.

- le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE), qui recense les cancers non-hématologiques.

Ces registres permettent de manière continue et exhaustive de suivre les nouveaux cas de cancers chez les enfants, en France.

C'est à l'aide de ces registres qu'est décrite l'évolution de l'incidence des cancers pédiatriques entre 2000 - 2004 et 2010 - 2014 en France métropolitaine (Tableau II).

Tableau II : Evolution de l'incidence des cancers pédiatriques entre 2000-2004 et 2010-2014, en France métropolitaine (7).

Diagnostic	France métropolitaine 2000-2004			France métropolitaine 2010-2014			Taux d'évolution annuel (%)
	N	Tsd/m	IC95%	N	Tsd/m	IC95%	
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	2445	45,8	[43,9-47,6]	2593	46,1	[44,3-47,9]	0,1%
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	987	16,4	[15,4-17,5]	929	14,8	[13,9-15,8]	-1,1%
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et	2046	37,3	[35,6-38,9]	2224	38,7	[37,1-40,3]	0,4%
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	717	14,5	[13,4-15,5]	714	14	[12,9-15,0]	-0,4%
V. Rétinoblastomes	245	5,1	[4,5-5,7]	235	4,7	[4,1-5,3]	-0,9%
VI. Tumeurs rénales	479	9,6	[8,7-10,5]	486	9,2	[8,4-10,0]	-0,5%
VII. Tumeurs hépatiques	71	1,4	[1,1-1,7]	95	1,8	[1,5-2,2]	2,8%
VIII. Tumeurs malignes osseuses	412	6,7	[6,0-7,3]	419	6,5	[5,9-7,2]	-0,3%
IX. Sarcomes des tissus mous et extra-osseux	538	9,8	[8,9-10,6]	561	9,9	[9,0-10,7]	0,1%
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	341	6,2	[5,5-6,8]	306	5,3	[4,7-5,9]	-1,7%
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	289	4,8	[4,2-5,3]	328	5,2	[4,6-5,7]	0,9%
XII. Autres tumeurs malignes	14	0,3	[0,1-0,4]	24	0,5	[0,3-0,7]	5,8%
<b>TOTAL SANS LES HCL</b>	<b>8584</b>	<b>157,7</b>	<b>[154,3-161,0]</b>	<b>8914</b>	<b>157</b>	<b>[153,3-159,9]</b>	<b>-0,1%</b>
HCL	36	0,7	[0,5-1,0]	36	0,8	[0,5-1,0]	1,5%
<b>TOTAL AVEC LES HCL</b>	<b>8620</b>	<b>158,4</b>	<b>[155,0-161,8]</b>	<b>8950</b>	<b>157</b>	<b>[154,0-160,6]</b>	<b>-0,1%</b>

N : nombre de nouveaux cas sur la période. Tsd/m : Taux pour un million d'enfants, standardisé sur la population mondiale [9]. IC95% : intervalle de confiance à 95%  
HCL : histiocytoses à cellules de Langerhans  
Source : RNCE, exploitation ORS-Île-de-France

L'incidence des cancers pédiatriques est globalement stable, 6 types de cancers ont une incidence diminuée en moyenne de 0,82%, alors que 6 autres types de cancers montrent une incidence augmentée en moyenne de 1,68%. Le taux d'évolution des incidences des cancers est compris entre -1,7%, pour les « tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques », et +5,8% pour les « autres tumeurs malignes ». Cette dernière augmentation est principalement due aux progrès des méthodes de diagnostic.

#### b) Incidence de survenue de cancers selon l'âge

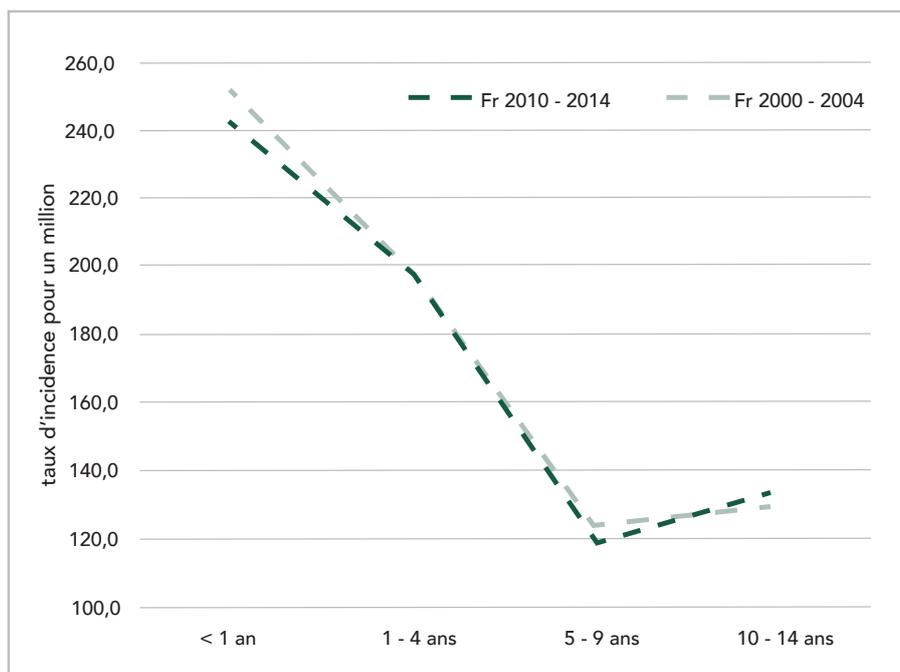
« *International Incidence of Childhood cancer* », volume 3 (4) a décrit l'incidence globale des cancers en fonction de différents groupes d'âge. Le tableau III, ci-dessous présente ces données en fonction de 2 bases de données ; la base de données pédiatriques (regroupant les enfants âgés de 0 à 14 ans) et la base de données générales (regroupant les enfants âgés de 0 à 19 ans).

Tableau III (modifié) : Nombre de cancers pédiatriques patients-années et incidence globale des cancers pédiatriques en fonction du sous-groupe d'âge (4).

	Base de données pédiatrique (enfants âgés 0 à 14 ans)			Base de données générales (enfants âgés de 0 à 19 ans)		
	Nombres de cas	Million de personne par an	Incidence par million	Nombres de cas	Million de personne par an	Incidence par million
0 – 4 ans	127 096	676	187,9	93 559	475	197,1
5 - 9 ans	74 175	690	107,6	54 370	487	111,6
10 – 14 ans	83 378	729	114,4	62 438	519	120,3
15 – 19 ans				100 860	544	185,3

Ce tableau montre une augmentation de l'incidence des cancers chez les enfants âgés de 0 à 4 ans et âgés de 15 à 19 ans, contrairement aux enfants âgés de 5 à 14 ans qui voient cette incidence diminuer.

En France, toujours d'après les registres définis ci-dessus, le taux de survenue des cancers selon l'âge durant les mêmes périodes a pu être mis en évidence, ci-dessous par la figure 4.



Source : RNCE, exploitation ORS-île-de-France

Figure 4 : Taux d'incidence des cancers en France métropolitaine, durant les périodes 2000-2004 et 2010-2014 (pour un million d'enfants) (7).

La variabilité de l'incidence en fonction de l'âge définie par cette figure est conforme à la littérature internationale : une incidence plus élevée chez les enfants de moins de 5 ans que pour ceux de 5 à 14 ans.

## 2) Types de cancers

Deux grands types de cancers pédiatriques peuvent être définis :

- les cancers de type « liquide », qui regroupent tous les cancers du système hématopoïétique.
- les cancers de type « solide », qui regroupent tous les autres types de cancers.

## a) Les cancers hématologiques

Les cancers hématologiques sont des cancers qui vont affecter une cellule à partir des lignées cellulaires sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes) à un moment donnée de son parcours, pendant sa différenciation, que ce soit au tout début ou à la toute fin de celle-ci. En fonction du moment de différenciation et du type de lignée cellulaire, on aura différentes hémopathies.

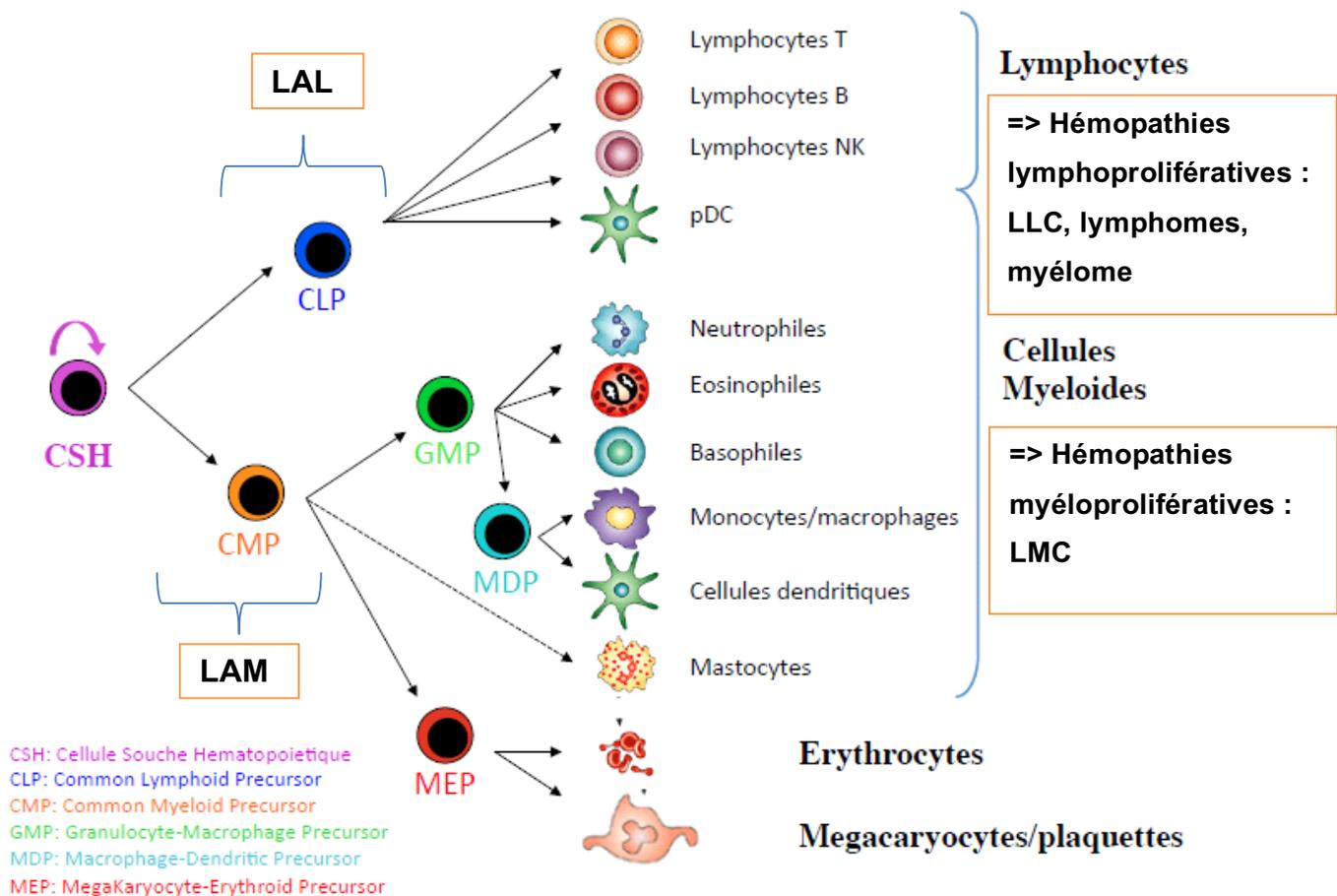
Chacune de ces familles recouvre une multitude d'entités distinctes dont le pronostic et la stratégie thérapeutique peuvent être très différents. Cette diversité trouve son origine dans l'hématopoïèse, le système de production et de renouvellement des cellules sanguines et des cellules impliquées dans les réponses immunitaires.

Les cancers hématologiques représentent 40% des cancers de l'enfant chez les moins de 15 ans.

Il existe plus d'une cinquantaine d'hémopathies différentes. Elles se différencient par 3 paramètres :

- la lignée cellulaire impliquée : érythroïde, myéloïde, lymphoïde...
- le stade de la maturation de la cellule impliquée
- la localisation de cette cellule impliquée

Ci-dessous, la figure 5 représente le système hématopoïétique avec les 4 grands groupes d'hémopathies : les hémopathies lymphoïdes aiguës, les hémopathies lymphoprolifératives, les hémopathies myéloïdes aiguës, les hémopathies myéloprolifératives.



LAL : Leucémie aigüe lymphoïde ; LAM : Leucémie aigüe myéloïde ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; LMC : leucémie myéloïde chronique.

Figure 5 (modifiée) : Le système hématopoïétique avec les 4 grands groupes d'hémopathies

A l'initiation du processus de différenciation, la cellule souche hématopoïétique (CSH) située au niveau médullaire peut se différencier en 2 lignées progénitrices distinctes : lymphoïdes (CLP : common lymphoïde precursor) et myéloïdes (CMP : common myeloid precursor).

La lignée lymphoïde est la plus fréquemment impliquée dans les hémopathies pédiatriques (environ 80% des cas de leucémies et 23% de l'ensemble des cancers). Les hémopathies lymphoïdes peuvent se développer à partir d'une cellule au début de la différenciation ou à la fin de la différenciation :

- les hémopathies lymphoïdes aigües ou immatures : touchent la lignée au début de sa différenciation, donc à partir de cellules progéniteurs médullaire. Ce sont

des hémopathies à prolifération rapide, car les cellules ont de grandes capacités d'auto renouvellement, de multiplication et de différenciation.

Les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) présentent un pic d'incidence entre 2 et 3 ans, leur pronostic est bon, avec un taux de survie à 5 ans d'environ 90%.

- les hémopathies lymphoïdes chroniques : concernent la lignée lymphoïde à la fin de sa différenciation impliquant donc des cellules matures des lymphocytes T, lymphocytes B, plasmocytes ...

Les hémopathies lymphoproliférative regroupent :

- Les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), et les myélomes qui n'existent pas chez les enfants.
- Les lymphomes qui représentent 10% des cas de cancers, se répartissent de façon égale entre les lymphomes Hodgkiniens qui comportent les cellules de Sternberg (environ 86 nouveaux cas par an en France) et les lymphomes non Hodgkiniens, (environ 100 nouveaux cas par an en France). Ils ont de très bons pronostics, leur taux de survie est de 93% (8).

Les hémopathies myéloïdes sont plus rares chez les enfants. Tout comme la lignée lymphoïde, elles peuvent être de nature aiguë ou chronique.

- Les hémopathies myéloïdes aiguës ou immatures :

Il s'agit des leucémies aiguës myéloïdes (LAM), qui représentent 4% de l'ensemble des cancers pédiatriques (75 nouveaux cas par an en France). Elles sont de pronostic défavorable, avec un taux de survie à 5 ans de 64% (8).

- Les hémopathies myéloïdes chroniques :

Elles impliquent les cellules en fin de différenciation, matures qui se traduiront par des hémopathies de type myéloprolifératives comme par exemple, la leucémie myéloïde chronique (LMC) qui compte moins de 10 cas par an dans la population pédiatrique.

**Au total, les hémopathies malignes représentent 40% des cancers chez l'enfant de moins de 15 ans. Les leucémies qui représentent environ 30% de ces cancers pédiatriques, et qui sont très majoritairement aiguës avec notamment la LAL (la plus fréquente) et les lymphomes, qui représentent environ 10% des cancers pédiatriques.**

#### b) Les cancers solides

Les tumeurs solides représentent 60% des cas de cancers chez l'enfant de moins de 15 ans, environ 1100 nouveaux cas par an en France. Les cancers solides sont la conséquence d'une prolifération de cellules malignes autres que celles issues du système d'hématopoïétique.

Chez les enfants, les cancers solides regroupent principalement :

- les tumeurs du système nerveux central (8)(9)

Les tumeurs du système nerveux central représentent 25% de l'ensemble des cancers solides. Les cellules prolifératives cancéreuses se développent au niveau du cerveau et de la moelle épinière. Elles correspondent à un ensemble de tumeurs très diverses, subdivisées elles-mêmes en fonction de leur degré de malignité et de leur localisation qui influent sur leur taux de survie à 5 ans. Dans le Tableau IV ci-dessous, nous détaillerons trois types de tumeurs qui représentent à elles seules la grande majorité des tumeurs cérébrales.

Tableau IV : Les différentes tumeurs du système nerveux central

Type de tumeur	Localisation de la tumeur	Description de la tumeur	Taux de survie à 5 ans
Les tumeurs gliales (astrocytomes ou gliomes)	Ce sont les tumeurs les plus fréquentes des tumeurs cérébrales. La plupart des astrocytomes se propagent dans tout le cerveau et se mêlent au tissu normal, ils peuvent aussi se retrouver dans le LCR mais ils sont rarement hors du cerveau et de la moelle épinière	Constituées de cellules du tissu du tissu de soutien du SNC (la glie centrale) appelées astrocytes.	Regroupent des tumeurs de type et de pronostic très divers
Tumeurs embryonnaires	Ces tumeurs représentent environ 20 % des tumeurs cérébrales. Présent dans l'ensemble du corps. Essentiellement chez les jeunes enfants.	Constituées de cellules immatures semblables à celles dérivées de l'ébauche embryonnaire ou blastème.	Regroupent des tumeurs de type et de pronostic très divers.
Épendymomes	Ces tumeurs représentent environ 10 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales. Situées à l'arrière de l'encéphale supérieur dans le cervelet, moins souvent dans la région sustentorielle, et rarement dans la moelle épinière	Constituées de cellules épendymaires issues de la paroi des espaces ou des ventricules dans le cerveau.	Regroupent des tumeurs de type et de pronostic très divers.

- les tumeurs du système nerveux sympathique

Les tumeurs du système nerveux sympathique représentent 8% de l'ensemble des tumeurs solides chez l'enfant. Ces tumeurs sont décrites dans le tableau V ci-dessous.

Tableau V : Les différentes tumeurs du système nerveux sympathique

Type de la tumeur	Localisation de la tumeur	Description de la tumeur	Taux de survie à 5 ans
Neuroblastomes	Présentes dans l'ensemble du corps. Essentiellement chez les jeunes enfants.	Constituées de cellules immatures provenant du tissu neuro-ectodermique (c'est-à-dire de type embryonnaire dérivant des crêtes neurales).	Les formes localisées ont un pronostic à 90 %. Les formes métastatiques ont un pronostic de 30 %.
Ganglioneurome	Maturation spontanée d'un ganglioneuroblastome Localisées au niveau du médiastin postérieur, de la médullosurrénale et du rétropéritoine extra surrénalien (parfois aussi dans le cou et le pelvis). Essentiellement chez les nourrissons et les jeunes enfants.	Ce sont des tumeurs neuro – ectodermiques, comme le Neuroblastome	100%

#### - les sarcomes des tissus mous et extra-osseux

Les tumeurs des tissus mous et extra-osseux représentent 6,3% de l'ensemble des tumeurs solides chez l'enfant. Ce sont des tumeurs issues des tissus mous du corps tels que les tissus adipeux et musculaires, les tissus fibreux, les vaisseaux sanguins ou lymphatiques et les nerfs. Il en existe plus de 50 types regroupés en fonction du type d'origine. L'un des plus fréquents chez l'enfant est le rhabdomyosarcome. Il touche davantage les garçons que les filles et survient le plus souvent au niveau de la tête et du cou, plus rarement dans la région génito-urinaire ou les membres, mais peut cependant concerner toutes les parties du corps.

Le taux de survie des sarcomes des tissus mous et extra-osseux à 5 ans est de 71%.

#### - les tumeurs rénales (7)

Les tumeurs rénales sont à 97% des néphroblastomes, c'est-à-dire constituées de cellules immatures semblables à celles dérivées du blastème, ou autres tumeurs non épithéliales. Leur pronostic vital est très bon avec un taux de survie à 5 ans de plus de 92%.

Pour conclure, les cancers les plus fréquents chez les enfants sont les leucémies lymphoblastiques, les lymphomes, et les tumeurs du système nerveux central. Cependant, leur fréquence est fortement corrélée avec l'âge des patients. La figure 6 ci-dessous représente les différents pourcentages de survenue des principaux cancers principaux de l'enfant dans le monde en fonction de leur sous-groupe d'âge.

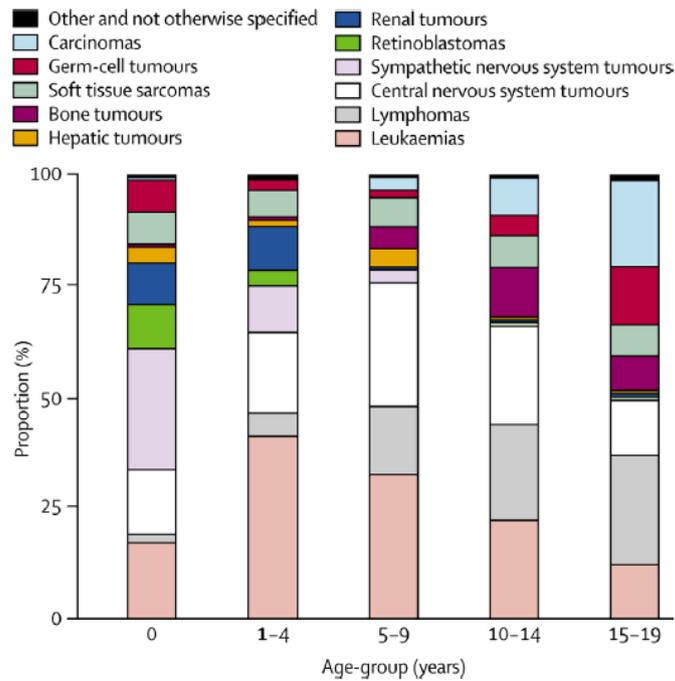


Figure 6 : Répartition des différents cancers pédiatrique en pourcentage en fonction des sous-groupes d'âge de la population pédiatrique (10).

### 3) Pronostic des cancers pédiatriques

Les cancers pédiatriques représentent la 2<sup>ième</sup> cause de mortalité chez les enfants de 1 à 14 ans après les accidents et restent la 1<sup>ière</sup> cause de mortalité chez les enfants de moins de 1 an (7). Leur taux de survie s'est nettement amélioré ces dernières années, aujourd'hui leur survie est estimée à plus de 80% à 5 ans. Ce chiffre est représentatif des pays à revenus élevés, car dans de nombreux pays à revenus faibles ou intermédiaires, environ 20% seulement aboutissent à une guérison (11)(12). De plus, les deux tiers de ces enfants rétablis souffriront de séquelles de la maladie ou des traitements associés. Ce sont près de 500 patients de moins de 18 ans qui décéderont des suites de leur pathologie, soit entre un et deux enfants chaque jour en France.

En 2019, une étude d'estimation au niveau mondiale de la survie au cancer chez les enfants a été publiée (13). Cette étude a utilisé un modèle de simulation de la survie

des cancers pédiatriques dans 200 pays en tenant compte des facteurs cliniques et épidémiologiques, y compris la ligne de traitement utilisée en fonction du pays, par rapport à la disponibilité de la chimiothérapie, de la radiothérapie et de la chirurgie. Pour s'assurer que les résultats du modèle étaient compatibles avec les données de survie déclarées, le modèle a été calibré à partir des estimations des études CONCORD-2 et CONCORD-3 utilisant une approche de calcul bayésienne approximative.

L'étude a pu ainsi estimer la survie à 5 ans pour les cas diagnostiqués de cancers pédiatriques dans chaque pays entre 2015-2019 (figure 7 ci-dessous).

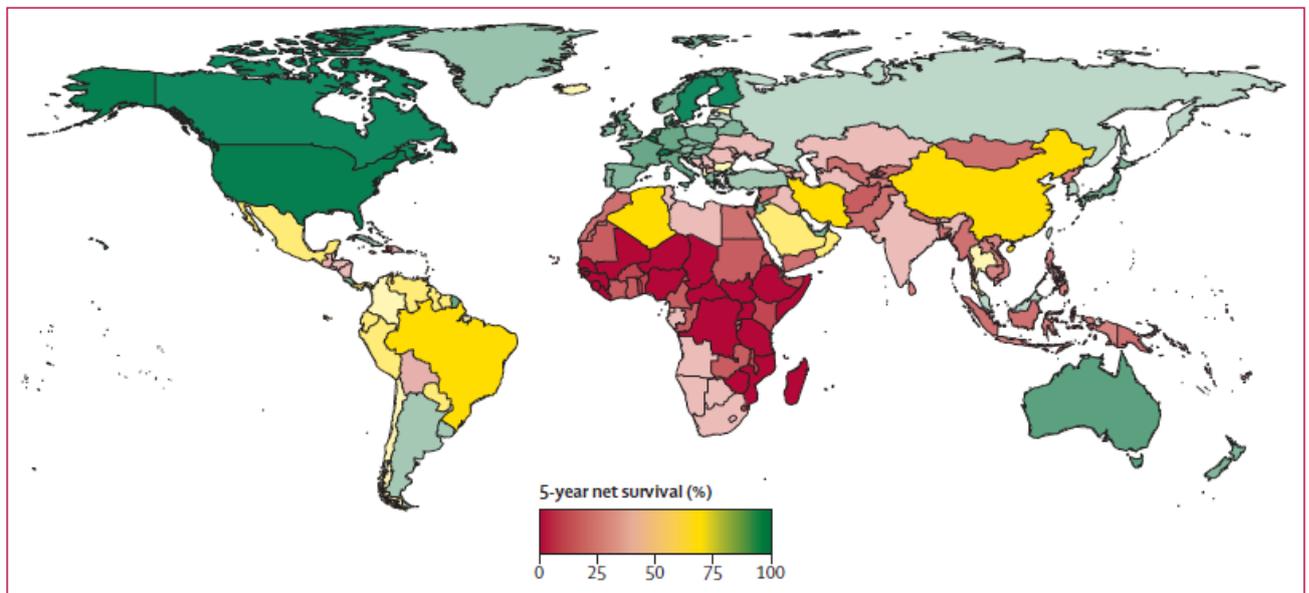


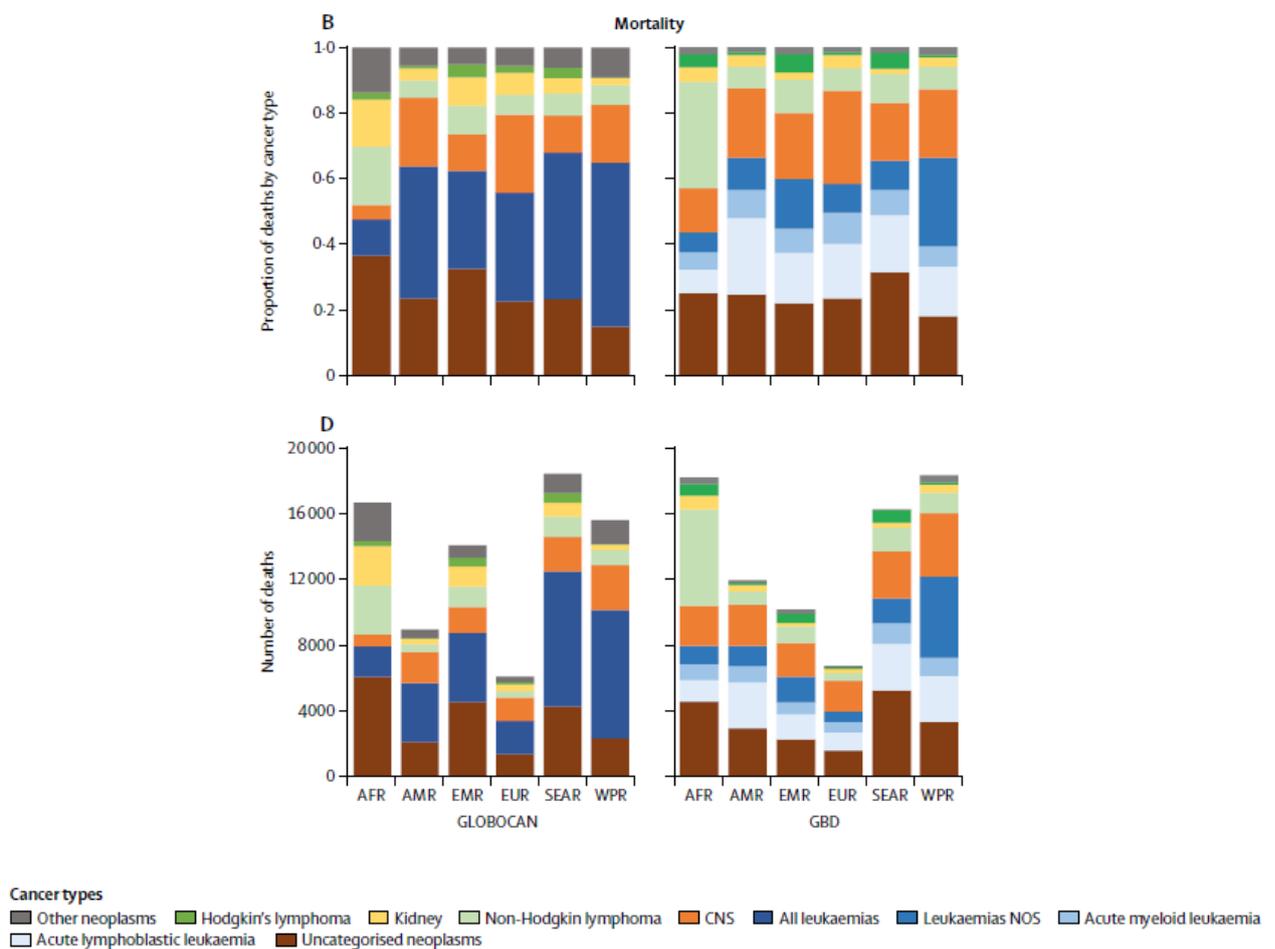
Figure 7 : Estimation de la survie à 5 ans par pays (entre 2015-2019) (13)

La survie globale de tous types de cancers pédiatriques confondus diagnostiqués en 2015 a été estimée à 37,4% avec de grandes disparités géographiques, allant de 8,1% pour l'Afrique de l'Est à 83% pour l'Amérique du Nord.

Cette large variation s'explique notamment par une grande disparité dans l'accès aux traitements, mais aussi dans le suivi du patient ainsi que la qualité des soins. De plus, cette variation est aussi fonction de la nature de chaque cancer (13).

Les taux de mortalité par cancer chez les enfants étaient plus élevés il y a 50 ans ; dans 80% des cas aujourd'hui la pathologie peut être traitée avec succès, mais cela ne concerne que les populations qui peuvent avoir accès à ces traitements. Et seulement 10% des enfants dans le monde vivent dans les pays où les soins et les traitements sont accessibles et efficaces.

La figure 8 montre la mortalité des cancers pédiatriques dans différentes régions du monde désignées par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), selon les estimations de GLOBOCAN 2012 et GBD 2016 (Global Burden of Disease Study).



AFR–Africa. AMR–Americas. EMR–Eastern Mediterranean. EUR–European. SEAR–Southeast Asia. WPR–Western Pacific

Figure 8 : Mortalité des cancers pédiatriques dans différentes régions du monde désignées par l'OMS, selon les estimations de GLOBOCAN 2012 et GBD 2016 (14).

La proportion de décès par type de cancer et le nombre total de décès étaient similaires pour cinq des six régions à l'exception notable de la région africaine, où le sarcome de Kaposi (seulement disponibles dans le GLOBOCAN) et les lymphomes non-Hodgkinien sont rapportés comme les plus communs.

En France, les registres définis dans la partie 1.a ont permis d'identifier le taux de survie à 5 ans. Le tableau VI ci-dessous, présente le taux de survie à 5 ans au sein des différentes tranches d'âges, selon les différentes classes de tumeurs sur la période 2000 – 2008.

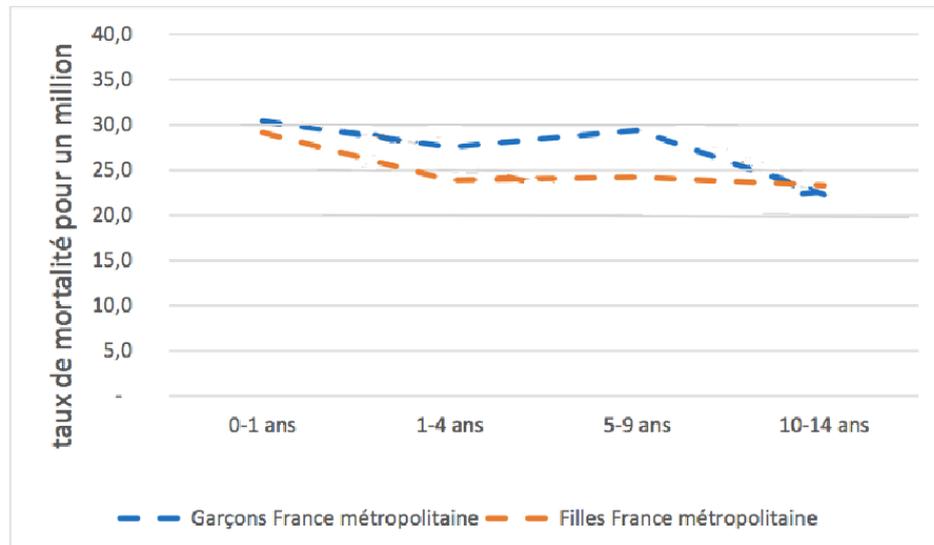
Tableau VI : Taux de survie à 5 ans pour les différentes tranches d'âge, selon les différentes classes de tumeurs en France sur la période 2000-2008 (3)

Groupes diagnostiques selon l'ICCC	N	Survie à 5 ans (%)				
		< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	4 438	60,6 [[54,0-66,5]	88,6 [87,1-90,0]	87,7 [85,7-89,4]	78,4 [75,5-80,9]	84,5 [83,4-85,6]
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	1 794	91,8 [76,7-97,3]	89,7 [84,9-93,0]	93,8 [91,3-95,5]	93,1 [91,3-94,6]	92,8 [91,5-94,0]
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	3 648	59,3 [53,0-65,1]	68,6 [65,8-71,3]	71,6 [68,9-74,1]	79,3 [76,6-81,7]	71,9 [70,4-73,4]
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	1 270	89,8 [86,8-92,2]	65,5 [61,3-69,3]	58,8 [49,9-66,7]	60,4 [43,5-73,6]	74,1 [71,6-76,5]
V. Rétinoblastomes	455	99,5 [96,5-99,9]	98,2 [95,4-99,3]	100	100	98,9 [97,3-99,5]
VI. Tumeurs rénales	883	87,0 [79,8-91,7]	94,2 [91,8-95,9]	92,2 [86,9-95,4]	77,3 [59,7-88,0]	92,0 [90,0-93,6]
VII. Tumeurs hépatiques	1 487	87,2 [71,9-94,5]	87,9 [78,0-93,5]	71,4 [40,6-88,2]	54,0 [30,0-73,0]	81,5 [74,1-86,9]
VIII. Tumeurs malignes osseuses	742	66,7 [5,4-94,5]	65,8 [49,7-77,8]	76,0 [69,9-81,1]	74,5 [70,0-78,4]	74,4 [71,0-77,5]
IX. Sarcomes des tissus mous et extraosseux	979	71,3 [61,4-79,1]	73,0 [67,6-77,7]	73,5 [67,5-78,6]	65,2 [59,4-70,5]	70,6 [67,6-73,4]
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	600	87,6 [81,1-92,0]	94,4 [88,6-97,3]	95,0 [87,2-98,1]	92,7 [88,6-95,4]	92,2 [89,7-94,1]
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	493	95,0 [69,5-99,3]	88,6 [72,4-95,6]	93,1 [86,1-96,7]	92,7 [89,3-95,1]	92,6 [89,9-94,6]
XII. Autres tumeurs malignes	29	100	75,0 [46,3-89,8]	100	57,1 [17,2-83,7]	75,7 [55,7-87,6]
<b>Total</b>	<b>15 479</b>	<b>80,6</b> [78,6-82,4]	<b>81,7</b> [80,6-82,7]	<b>81,4</b> [80,1-82,6]	<b>82,0</b> [80,8-83,1]	<b>81,6</b> [81,0-82,2]

Source: Registre national des hémopathies malignes de l'enfant et Registre national des tumeurs solides de l'enfant, 2000-2008.  
ICCC: International classification of childhood cancer, N: nombre de cas

Le taux de survie à 5 ans est d'environ 80% toutes tranches d'âges confondues. Cependant, ce taux évolue en fonction du type de tumeurs et de l'âge de la population. Par exemple, le taux de survie est de 60% en cas de tumeur du système nerveux central chez un enfant de moins de 1 an, en revanche, il sera meilleur (80%) si cet enfant a plus de 10 ans.

La mortalité en France est décrite par la figure 9, ci-dessous, qui illustre le taux de mortalité par million selon l'âge en France métropolitaine, pour la période 2009 – 2013.



Sources : CepiDC, INSEE, exploitation ORS-Ile-de-France

Figure 9 (modifiée) : Taux de mortalité par million selon l'âge en France métropolitaine, pour la période 2009 – 2013 (7).

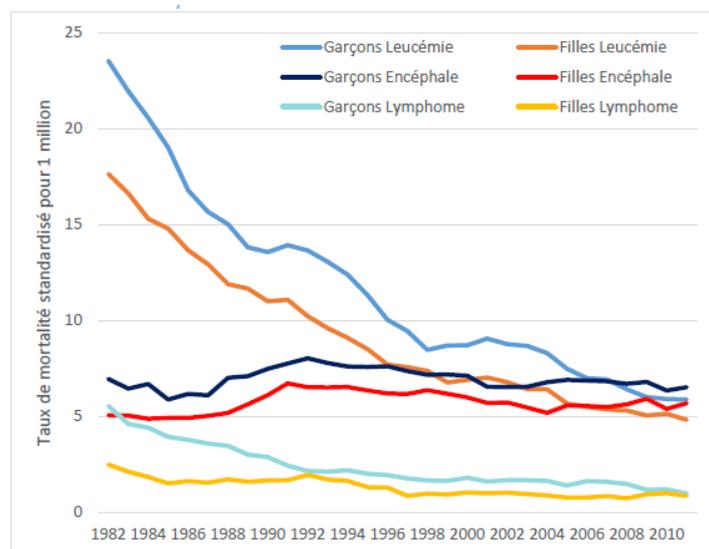
La mortalité est plus élevée chez les garçons avant qu'ils atteignent la tranche d'âge 10-14 ans. Ensuite, le taux de mortalité devient quasiment identique pour les filles et les garçons. Concernant l'évolution avec l'âge, le taux de mortalité est le plus élevé lors de la première année de vie de l'enfant, il diminue ensuite pour se stabiliser, voire augmenter à nouveau entre 5 et 9 ans.

Chez les nourrissons, cela peut s'expliquer par leur condition physique fragile, mais aussi par le manque de thérapeutiques adéquates pour soigner cette population. En revanche chez les 5-9 ans c'est le manque de suivi du traitement qui peut être mis en cause, et possiblement une population qui est souvent sous diagnostiquée.

Le taux de mortalité possède des caractéristiques spécifiques à différents cancers en fonction de la tranche d'âge du patient concerné. Par exemple, les tumeurs embryonnaires (neuroblastomes, rétinoblastomes ...) présentent un taux de mortalité élevé chez les enfants de moins de 5 ans, puisque ces tumeurs ne concernent que cette tranche d'âge. Par ailleurs, pour les leucémies, la mortalité est plus élevée chez

les enfants de moins de 1 an, et de plus de 10 ans. Pour le sarcome osseux, la mortalité est plus importante au moment de la croissance pubertaire au début de l'adolescence.

Le taux de mortalité groupé masque toutefois un taux de mortalité différente pour chaque cancer en fonction du sexe. La figure 10, ci-dessous, représente l'évolution des taux de mortalité pour la leucémie, le lymphome et les tumeurs de l'encéphale chez les enfants de moins de 15 ans.



Taux glissant sur 5 ans standardisés sur la population mondiale OMS

Sources : CepiDC, INSEE, exploitation ORS-Île-de-France

Figure 10 : Evolution des taux de mortalité pour la leucémie, le lymphome et les tumeurs de l'encéphale en France métropolitaine chez les enfants de moins de 15 ans (pour un million d'enfants) (7).

Exemple : Le lymphome d'Hodgkin : distribution en fonction de l'âge, du sexe et du continent d'origine chez la population enfants et adultes dans le monde.

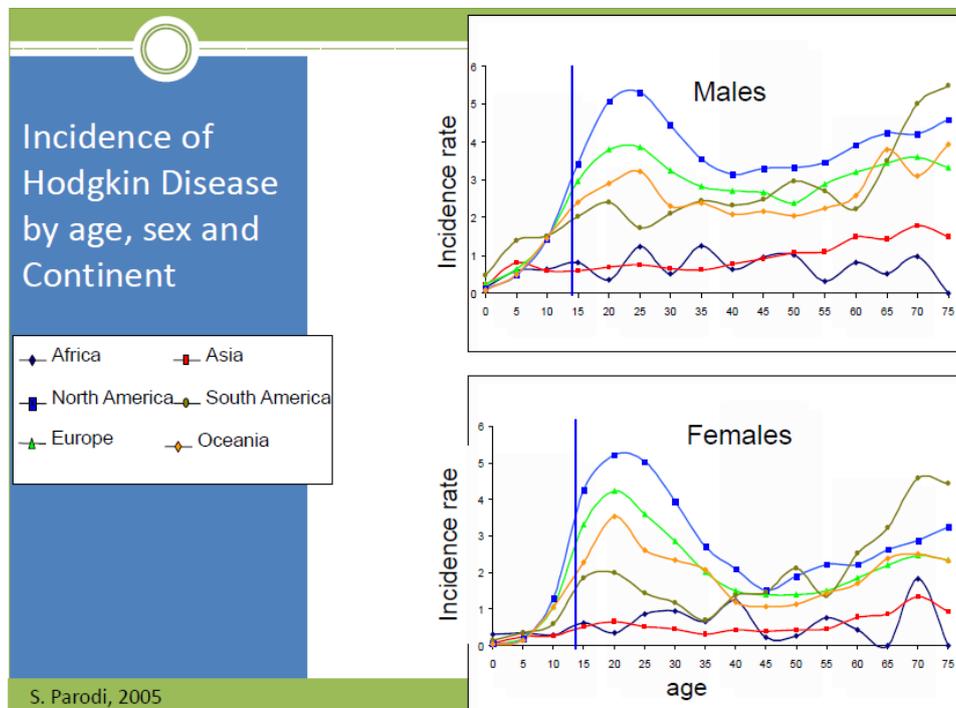


Figure 11 : Le lymphome d'Hodgkin selon l'âge, le sexe et le continent d'origine de la population (15).

Cet exemple permet de montrer que dans le cas du lymphome Hodgkinien les incidences de mortalité varient en fonction de l'âge, du sexe et du continent : l'incidence est plus élevée chez les nourrissons d'Amérique du Sud jusqu'à 10 ans, puis l'incidence devient plus élevée chez l'enfant d'Amérique du Nord. Pour les filles l'incidence est plus élevée chez le nourrisson en Afrique jusqu'à 5 ans, puis l'incidence devient plus élevée pour l'Amérique du Sud chez les enfants de 5 ans à 7 ans environ, et pour finir l'incidence devient plus élevée pour les enfants d'Amérique du Nord à partir de 7 ans.

**Pour conclure, d'après les précédentes données, les cancers pédiatriques sont toujours présents malgré une stabilisation de leur incidence et de leur mortalité depuis 10 ans. De plus, la population pédiatrique est une population très hétérogène qui présente plusieurs facteurs très différents tels que l'âge, le sexe, la situation géographique, influant ainsi sur les différents types de cancers.**

#### 4) Spécificité des cancers pédiatriques

Comme rapportés précédemment, les cancers de l'enfant et de l'adolescent sont plus rares que chez l'adulte et ne sont pas similaires : ils se distinguent de par leurs caractéristiques cliniques et pathologiques, leur évolution rapide et de par leur biologie :

- Les caractéristiques cliniques et pathologiques des cancers pédiatriques :

Les cancers pédiatriques sont le plus souvent d'origine blastémique c'est-à-dire provenant d'un amas de cellules du mésoblaste (troisième feuillet embryonnaire) qui sont indifférenciées et qui sont à l'origine de la mise en place de nouveaux tissus, de nouveaux organes, lors du développement de l'embryon. En revanche le cancer adulte le plus fréquent est le carcinome ; cancer qui se développe à partir des cellules d'un épithélium ; c'est-à-dire à partir des tissus qui recouvrent les surfaces externes (peau, muqueuse des orifices) et internes (tube digestif, glandes) de l'organisme.

- L'évolution rapide des cancers pédiatriques :

Les cellules provenant du blastème qui ont de grandes capacités d'auto renouvellement, de multiplication et de différenciation, ce qui implique que la plupart des cancers pourront progresser ou involuer très rapidement. Cette progression n'est pas proportionnelle à la gravité du cancer, elle correspond à la forte proportion de cellules en division dans la tumeur. L'arrêt spontané de croissance ou la régression d'une tumeur peuvent exister comme c'est le cas pour certains neuroblastomes du très jeune nourrisson.

- La biologie des cancers pédiatriques :

Les caractéristiques génétiques que des cancers pédiatriques sont également différentes de celles de l'adulte. Les altérations génétiques sont le plus souvent dues aux mutations somatiques (c'est-à-dire secondairement acquises, et non liées à une prédisposition génétique). Chez les enfants ces mutations n'existent que très rarement. Parfois, les mutations sont transmises par l'hérédité, ce sont alors des mutations constitutionnelles ou germinales, qui déterminent les prédispositions génétiques. Chez les enfants, près de 50 syndromes de prédisposition génétique au cancer ont été déterminés, mais ils n'expliquent que 5 à 10% des cas. Par exemple, le rétinoblastome (tumeur solide de la rétine) est provoqué par une mutation germinale. De même, la trisomie 21 est une maladie génétique provoquée elle aussi par une mutation germinale, mais qui entraînera elle, une augmentation du risque de leucémie (16).

## 5) Etiologie des cancers pédiatriques

Plusieurs études ont permis de mieux connaître l'étiologie des cancers, les mécanismes et causes de la cancérogénèse, c'est-à-dire les étapes de transformations d'une cellule normale en une cellule cancéreuse. Cependant, les causes de cette transformation restent toujours très mal connues chez l'enfant.

De nombreuses études ont été ou sont menées pour identifier les facteurs de risque chez l'enfant afin de comprendre les possibles causes de survenue des cancers.

### a) Facteurs de risque intrinsèques : démographiques et ethniques

Les facteurs de risque intrinsèques démographiques et ethniques tel que le sexe, l'âge, l'origine ethnique jouent un rôle important dans la survenue des cancers pédiatriques.

Comme expliqué précédemment, l'âge de l'enfant peut être considéré comme un potentiel facteur de risque intrinsèque.

Le facteur de risque de l'âge peut s'expliquer par leur condition physique plus au moins vulnérable, mais aussi par la prolifération cellulaire du développement tissulaire de leur organisme qui peut induire une plus ou moins grande susceptibilité physiologique à certains agents physico-chimiques. Ces différences d'incidence peuvent aussi s'expliquer par la disponibilité des traitements en fonction de l'âge du patient.

Le sexe est aussi considéré comme un facteur de risque de survenue du cancer. L'incidence de survenue des cancers pédiatriques, tous confondus, est supérieure chez les garçons (17). Des différences peuvent être précisées en fonction du cancer concerné. Par exemple, le rapport hommes-femmes varie de 1,04 à 1,64, respectivement, dans les cas de neuroblastome et de tumeurs des cellules germinales chez les enfants de 0-19 ans, mais il varie considérablement aussi selon le groupe d'âge et le diagnostic plus spécifique. En revanche, le néphroblastome est plus fréquent chez la femme (17).

L'origine ethnique est également un facteur de risque intrinsèque.

En effet, la leucémie aigüe aux Etats-Unis est environ 10% plus élevée chez les enfants hispaniques que chez les enfants caucasiens (17). L'impact du facteur ethnique sur la survenue des cancers pédiatrique n'est pas encore clairement défini, mais certaines publications font la corrélation entre la génétique de l'enfant et son origine ethnique. A noter que l'origine ethnique joue aussi un rôle dans la mortalité. En effet, aux Etats-Unis par exemple, elle est inférieure chez les enfants noirs, asiatiques, et hispaniques.

#### b) Facteurs de risque extrinsèques environnementaux

Les facteurs de risque environnementaux regroupent ceux qui portent sur l'exposition indirecte (parfois le père mais essentiellement la mère), et ceux qui portent sur l'exposition directe de l'enfant.

L'exposition indirecte repose essentiellement sur la mère et concerne plus spécifiquement le déroulement de sa grossesse. Par exemple, le régime alimentaire qu'elle a suivi durant sa grossesse ; il n'est pas recommandé de manger trop salé,

ou de manger des viandes / poissons fumés car cela apporte plusieurs dérivés N-nitrosés passant la barrière placentaire et pouvant induire, chez des modèles animaux expérimentaux des tumeurs cérébrales. Trois études cliniques réalisées aux Etats-Unis ont constaté ce lien, en faveur d'un rôle de l'exposition aux composés N-nitrosés dans ces tumeurs. En revanche, cette association n'a pas été retrouvée dans une étude française (18).

Les examens radiologiques durant la grossesse peuvent être mis en cause ; l'étude de Doll et Wakeford de 1997 a montré qu'une exposition *in utero* de plus de 10 milliGrays induirait un sur-risque de 40% de tumeurs cérébrales chez les enfants (19).

D'autres facteurs d'exposition indirecte sont potentiellement mis en cause tels que des infections maternelles, l'âge relativement avancé de la mère lors de la grossesse (20), le tabagisme actif ou passif... (18)(21).

L'exposition environnementale quant à elle peut être directe, elle concerne alors directement le nourrisson comme par exemple son poids à la naissance. Des études ont analysé le poids à la naissance des nouveaux nés ; un poids faible ou un poids plus élevé que la normale augmenterait le risque de leucémie myéloïde aigüe (20).

La plupart des études sur les risques environnementaux ne sont pas fiables, ni statistiquement pertinentes. Tout d'abord, il est souvent complexe de mesurer les expositions sur une population à faible effectif, comme la population pédiatrique, il est donc difficile de générer des résultats statistiquement significatifs. Par ailleurs, il est difficile de pouvoir rassembler les informations nécessaires pour réaliser ces études comme par exemple le régime alimentaire, les traitements, ou les diverses consommations (tabac, alcool ...) lors de la grossesse de la mère. Les biais peuvent être très importants et aucune conclusion précise et fiable n'est alors possible. Tous ces items sont un frein important qui empêche l'incrimination de facteurs environnementaux particuliers.

### c) Les facteurs de risque intrinsèques génétiques

Les facteurs de risque génétiques sont les plus connus. Ils sont dus à des mutations de l'ADN, une aneuploïdie chromosomique, ou à des modifications épigénétiques. Chez les enfants, contrairement aux adultes, les mutations somatiques n'existent que très rarement. Seules les mutations germinales existent et elles ne représentent que 5 à 10% des cas de cancers pédiatriques. Chez les enfants, ce sont environ 50 syndromes de prédisposition génétique de l'enfant au cancer qui ont été déterminés.

La plupart des modifications génétiques chez les enfants ont pour origine l'hématopoïèse fœtale (17). Le rétinoblastome est l'exemple le plus classique résultant d'une anomalie génétique héréditaire car environ 40% d'entre eux sont héréditaires. Il survient à partir de deux mutations dans le gène suppresseur de tumeur RB1. La première mutation est pré-zygotique c'est-à-dire une mutation de la lignée germinale chez l'un des parents. La transmission est autosomique dominant. La deuxième mutation se produit alors dans les cellules rétinoblastiques, ce qui provoque la formation d'un rétinoblastome (22).

Certaines pathologies chromosomiques peuvent être aussi associées à la survenue de cancers pédiatriques. Par exemple, la Trisomie 21 augmente le risque de survenue de certains cancers pédiatriques tel que les leucémies. En revanche, ce risque est diminué pour les neuroblastomes et les tumeurs de Wilms. Cela pourrait s'expliquer par certains gènes présents sur le chromosome 21 qui seraient protecteurs vis-à-vis de ces types de tumeurs.

En conclusion, le professeur Gilles Vassal, chercheur à l'Institut Gustave Roussy explique que « *comprendre pourquoi le cancer est apparu reste un objectif majeur de la recherche, en effet les facteurs majeurs qui permettent d'expliquer et de comprendre la genèse de ces maladies chez les adultes ne concernent pas l'enfant : l'enfant ne fume pas, l'enfant ne boit pas, il n'a pas 50 ans de régime alimentaire inadapté derrière lui, il n'a pas été exposé suffisamment au soleil pour en subir les conséquences Et, excepté dans les 5% des cas où le cancer survient dans un contexte de prédisposition génétique, nul n'est actuellement capable de savoir pourquoi le cancer est apparu.* »

## 6) Traitements actuels

Les traitements actuels ont permis une évolution considérable dans la prise en charge des patients pédiatriques. Les cancers pédiatriques ont pour la plupart une évolution rapide qui engage une forte proportion de cellules dans les cycles de division, mais c'est justement cet aspect qui leur permet d'être très sensibles aux chimiothérapies et de la radiothérapie. Les traitements par chimiothérapie et radiothérapie ont considérablement évolué ces dernières années, la connaissance de ces traitements est de plus en plus précise, et a permis de réduire considérablement le taux de mortalité des cancers pédiatriques. La première ligne de traitement des cancers tels que les leucémies, les lymphomes, les sarcomes ... nécessite de la chimiothérapie. Dans les cancers solides, comme les neuroblastomes, il est parfois nécessaire d'effectuer un acte chirurgical au préalable mais dans un second temps une chimiothérapie, là encore, sera prévue.

### a) La chirurgie

La chirurgie est un traitement majeur pour le cancer. Elle a longtemps été le seul traitement pour les tumeurs solides. Elle a pour objectif de retirer la tumeur, les ganglions et / ou les éventuelles métastases associées. Elle est le plus souvent accompagnée d'un autre traitement tel que la chimiothérapie ou la radiothérapie. La chirurgie est donc un traitement effectué le plus souvent après un traitement néoadjuvant (le but d'un traitement néoadjuvant est de réduire la taille de la tumeur avant de pratiquer une opération chirurgicale ou une radiothérapie qu'il rend ainsi plus faciles et moins mutilantes). La chirurgie est pratiquée de la même manière, avec les mêmes objectifs, pour les cancers adultes ou pédiatriques.

### b) La radiothérapie

La radiothérapie est un traitement plus locorégional (agit directement sur la zone tumorale). Elle consiste à utiliser des rayonnements en agissant sur le mécanisme de la division cellulaire pour éradiquer les cellules cancéreuses au moment de leur

division. La radiothérapie a pour but de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant les tissus sains et les organes avoisinant la zone tumorale.

Il existe plusieurs types de rayonnements :

- Le rayonnement externe, les rayons sont émis par un accélérateur linéaire qui se situe à proximité du patient. Ces rayons traversent la peau et atteignent les cellules cancéreuses.
- Le rayonnement interne, ou curiethérapie, les sources radioactives sont directement injectées à l'intérieur du patient dans un implant mis en place préalablement.

Ces rayons internes ou externes sont de plusieurs types qui sont définis par rapport à leur taux de pénétration, lui-même corrélé à leurs énergies respectives. Par exemple, dans la radiothérapie externe se sont les rayons X qui sont les plus utilisés (90% des cas), ainsi que les électrons. Le traitement par radiothérapie peut être utilisé seul ou en association avec une chirurgie ou un traitement médicamenteux (chimiothérapie, thérapie ciblée...).

La radiothérapie est souvent indispensable pour les tumeurs non-opérables ou avec une forte agressivité locorégionale mais ses effets secondaires à long terme conduisent à en limiter le plus possible l'indication en pédiatrie (23).

### c) La chimiothérapie

La chimiothérapie est le traitement standard, utilisé depuis des années pour traiter les cancers adultes et pédiatriques. Les traitements de chimiothérapie dite « conventionnelle » agissent sur les mécanismes de la division cellulaire pour éradiquer les cellules cancéreuses en intervenant soit dans l'évolution des cellules, soit au niveau de la division de ces cellules. Le traitement est administré en cycles, chaque période de traitement est suivie d'une phase de repos pour permettre à l'organisme de récupérer. Elle peut avoir plusieurs objectifs : réduire la taille d'une tumeur pour ensuite permettre l'ablation chirurgicale de la tumeur, ou pour faire disparaître les micro-métastases de la tumeur. La chimiothérapie est l'un des seuls traitements possibles dans les cancers métastatiques ou étendus.

Ils existent de nombreux médicaments de chimiothérapie avec différents effets secondaires associés. Les médicaments utilisés dépendent de l'organe ou de la partie du corps à traiter, lorsque le cancer est métastatique c'est le traitement correspondant à la tumeur primitive qui est utilisé. La chimiothérapie peut associer plusieurs molécules (polychimiothérapie) qui sont parfois plus efficaces qu'une seule molécule (monochimiothérapie) (24).

Malgré l'efficacité de la chimiothérapie, les médicaments qui sont utilisés ainsi que leur dosage provoquent beaucoup d'effets secondaires, et causent d'importants dommages annexes dans les tissus ou organes sains de l'enfant ; principalement car l'enfant est encore en phase de croissance et de maturation.

#### d) L'immunothérapie

L'immunothérapie est un traitement visant à stimuler le système immunitaire. Ce traitement peut être global, il s'agit de l'immunothérapie non spécifique, qui vise à stimuler tout le système immunitaire sans cibler uniquement les cellules tumorales. L'immunothérapie peut aussi cibler spécifiquement les cellules tumorales. Deux signaux sont perçus par le système immunitaire : les cellules cancéreuses qui libèrent des signaux moléculaires associés à un agent pathogène ou à un dommage mais aussi des antigènes « étrangers » résultant de mutations des gènes. Ces signaux vont stimuler le système immunitaire inné et adaptatif qui va coordonner une réponse de défense contre ces signaux. En retour, les cellules tumorales peuvent neutraliser la réponse immunitaire en régulant des marqueurs de surface de la présentation de l'antigène par différents systèmes. Au fil du temps, le cancer pourra échapper ainsi au système immunitaire.

Le but du traitement est donc de faire reconnaître les cellules du non-soi par les cellules du soi de notre système immunitaire (25).

La dérégulation du système immunitaire peut intervenir à différentes étapes du processus tumoral (figure 12).

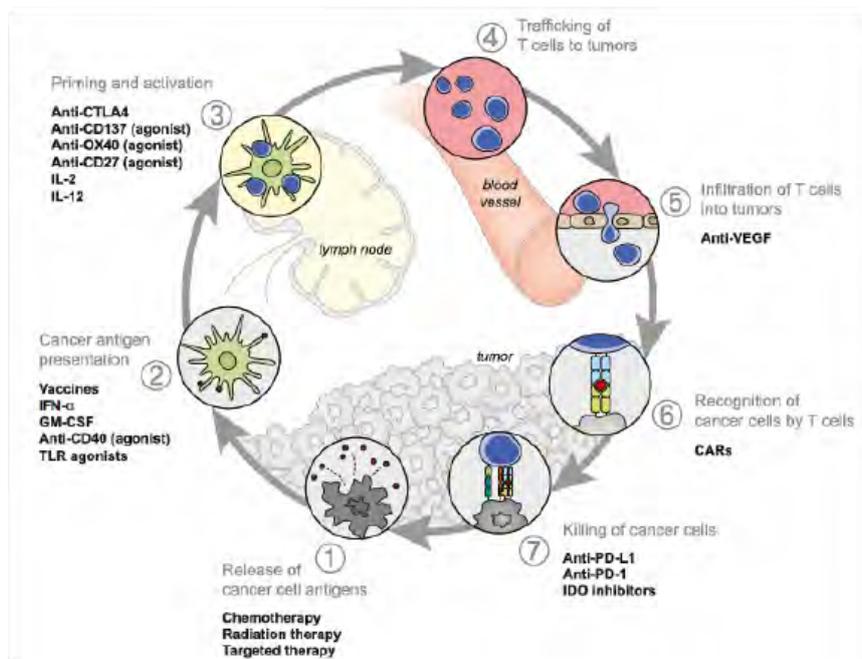


Figure 12 : Différentes étapes de la dérégulation du système immunitaire lors du processus tumoral et thérapies utilisés à chaque étape (26).

L'effet indésirable majeur de ce type de thérapie est le CRS (cytokine release syndrome). Il est dû à l'attaque soudaine du système immunitaire contre une proportion massive de cellules cancéreuses, qui vont, en mourant, déverser beaucoup de substances toxiques dans le sang et les systèmes lymphatiques, engendrant d'importants effets secondaires et notamment un syndrome inflammatoire systémique (27).

L'intérêt des stratégies immunothérapeutiques a été démontré par le Blinatumomab dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire. Le Blinatumomab est un anticorps monoclonal bispécifique qui se lie spécifiquement à la protéine CD19 exprimée à la surface des cellules de la lignée B, et à la protéine CD3 exprimée à la surface des cellules T. Il active les cellules T endogènes et provoque l'élimination spécifique des cellules B malignes et saines exprimant le CD19 (28). De nombreuses autres stratégies immunothérapeutiques sont actuellement développées et évaluées dans des études cliniques en phase précoce (29).

Cependant, ces développements prometteurs sont moindres par rapport à la réussite de l'immunothérapie oncologique chez l'adulte. Ce résultat peut être dû en partie à la charge mutationnelle significativement plus faible dans les cancers pédiatriques, ce qui limite le nombre de cibles. Certaines données démontrent aussi que les tumeurs solides représentent un défi contrairement aux tumeurs hématologiques en raison de leur microenvironnement qui protège les cellules tumorales des attaques immunothérapeutiques. Par conséquent, des combinaisons de plusieurs immunothérapies sont à considérer. Par ailleurs, un des problèmes majeurs reste de pouvoir identifier un ou des biomarqueurs permettant d'identifier les patients susceptibles de bénéficier de l'immunothérapie (25).

#### e) Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont des traitements qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs caractéristiques phénotypiques.

Les thérapies ciblées sont établies par les caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient ou du type de tumeur. La première étape est d'établir le profil génomique, cytogénétique ou phénotypique de la tumeur. La mise en évidence d'un biomarqueur permet d'identifier au mieux les patients porteurs ou non de cette altération pathologique.

Cependant, dans le cancer de l'enfant la thérapie ciblée doit prendre en compte plusieurs considérations dues à la spécificité de la population pédiatrique. Premièrement l'altération génomique somatique de la tumeur chez l'enfant est beaucoup plus faible que chez l'adulte, et le spectre de mutation est beaucoup plus hétérogène chez l'enfant. La faible incidence des tumeurs pédiatriques rend difficile la mise en place d'un essai clinique pouvant démontrer un potentiel significatif de la thérapie.

Deuxièmement, les mutations génomiques qui sont actuellement connues dans les cancers pédiatriques ne sont pas ciblées par les médicaments disponibles. L'aspect économique et éthique entrave l'évolution des traitements chez les enfants (30). Par exemple, le Crizotinib, un inhibiteur d'ALK, a obtenu une dérogation pour ne pas fournir d'étude pédiatrique ou de PIP (Plan d'Investigation Pédiatrique) lors de son

dépôt d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché, reçue en 2012). Cette dérogation est due au fait que le Crizotinib est un médicament indiqué dans le cancer du poumon chez l'adulte, pathologie inexistante chez l'enfant. Or, ALK est une cible présente aussi dans les pathologies malignes de l'enfant telles que les lymphomes anaplasiques à grandes cellules et les neuroblastomes. Ne pas avoir eu de développement pédiatrique concomitamment à celui de l'adulte est donc regrettable, compte tenu du potentiel du réarrangement ALK et de l'absence d'alternative dans ces pathologies chez l'enfant. Depuis la mise en place de la régulation européenne pédiatrique (2007), des évolutions au sein du règlement pédiatrique européen ont été apportées et une prochaine révision est prévue en 2020. En 2013, l'Institut Gustave Roussy a lancé l'essai clinique AcSé Crizotinib (Accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes) composé d'un programme de diagnostic moléculaire et d'un essai de phase II avec le Crizotinib. Les résultats présentés à ASCO 2018 montrent que le Crizotinib apporte un bénéfice dans d'autres types de cancers y compris dans des tumeurs très rares chez l'enfant. Un tel exemple de délai entre essais cliniques adultes et pédiatriques va donc devenir heureusement beaucoup plus rare (31).

Les thérapies ciblées font partie de ce qu'on appelle la « Médecine de Précision ». Ce terme fait référence à une médecine qui repose sur des traitements développés sur les bases d'une meilleure connaissance des mécanismes biologiques conduisant à l'apparition et au développement des tumeurs et donc spécifiques de certains groupes de patients. Elle sera développée dans la partie 3 de cette thèse.

## 7) Les effets secondaires des traitements chez l'enfant

La chimiothérapie et la radiothérapie sont les deux principaux traitements en pédiatrie. Ces traitements ont néanmoins certaines limites. Ces deux traitements fonctionnent par destruction de toutes les cellules à croissance rapide, cellules cancéreuses mais aussi certaines cellules saines. Les effets secondaires sont divers et variés, et de gravité variable, ils peuvent aller de la fatigue passagère, à des manifestations majeures sur différents organes (cœur, reins...). Il est par ailleurs difficile d'anticiper la tolérance du patient face aux traitements (32)(33).

a) Les effets secondaires à court terme

Tableau VII : Tableau récapitulatif des effets secondaires à court terme des traitements anti-cancéreux chez l'enfant.

<p>Troubles au niveau des cellules sanguines</p>	<p>Leucopénie : diminution du nombre de globules blanc dans le sang. Ce qui implique une augmentation des infections et, par conséquent, une augmentation de la température.</p> <p>Anémie : diminution du nombre de globules rouges, impliquant une diminution du taux d'hémoglobine dans le sang. Cela entraîne une sensation de fatigue chronique, une pâleur (en particulier au niveau des paupières inférieures), des vertiges, un essoufflement à l'effort, des troubles de la concentration et de la mémoire, une accélération du rythme cardiaque et des maux de tête.</p> <p>Thrombocytopénie : diminution du nombre de plaquettes dans le sang. Cela entraîne des apparitions d'ecchymoses, de pétéchies, des saignements inhabituels des gencives ou du nez, du sang dans l'urine, dans les selles, des vomissements de sang, saignements vaginaux, des maux de tête constants, vision légèrement floue ou changements du niveau de conscience.</p>
<p>Troubles digestifs</p>	<p>Nausées / vomissements : leur survenue peut être précoce ou retardée par rapport à l'administration du traitement.</p> <p>Diarrhée : entraîne un risque de déshydratation qui, associée à d'autres symptômes comme des vomissements, de la fièvre, peut-être un indicateur de gravité.</p> <p>Gustatif : une modification du goût peut survenir durant toute la durée du traitement. Ce symptôme peut être lié à une mycose buccale.</p>

<p>Troubles neurologiques</p>	<p>Douleurs : effet secondaire courant suite à l'ingestion de certains médicaments. Elle se traduit par des maux de tête, des myalgies, des maux d'estomac, des arthralgies ...</p> <p>Lésions nerveuses : toxicité au niveau des nerfs qui se manifeste par des fourmillements, en particulier au niveau des mains et des pieds, une diminution de la sensibilité, des sensations de brûlures, des engourdissements...</p>
<p>Troubles de la peau, des muqueuses, troubles capillaires</p>	<p>Peau : des éruptions cutanées peuvent survenir, une sécheresse cutanée (cet effet est surtout présent lorsque l'enfant a déjà reçu des radiations avant la chimiothérapie). La radiothérapie seule, peut provoquer des symptômes similaires ainsi que des cloques, une desquamation, et un gonflement dans la zone de traitement (33).</p> <p>Mucite : l'inflammation peut toucher l'ensemble des muqueuses, et notamment celle de la bouche. L'atteinte de cette dernière se caractérise par l'apparition d'aphtes pouvant entraîner une surinfection de la cavité buccale. L'inflammation peut aussi entraîner une irritation des conjonctives, responsable de larmoiements, et/ou de la muqueuse nasale.</p> <p>Alopécie : peut-être complète ou partielle. Elle peut être associée à des douleurs au niveau du cuir chevelu.</p>
<p>Asthénie</p>	<p>Fréquente dans les jours qui suivent l'administration du traitement. Cette fatigue peut avoir des causes variées et parfois intriquées. Elle peut être liée directement ou indirectement à d'autres effets indésirables : anémie, déshydratation en rapport avec une diarrhée et/ou des vomissements, mais également à la pathologie cancéreuse en elle-même.</p>

## b) Les effets secondaires à long terme

Les effets secondaires à long terme sont des effets indésirables qui surviennent après le traitement, ces effets ne se font sentir que bien après la dernière prise du traitement, ce délai allant de plusieurs mois à plusieurs années.

Chez les enfants, les effets à long terme ont des conséquences plus lourdes que chez l'adulte car ils touchent leur développement cognitif, physique et psychologique. Les enfants vont développer des troubles de l'apprentissage, des cardiomyopathies, une infertilité, voire des cancers secondaires.

Comme pour les effets secondaires à court terme, les effets secondaires à long terme peuvent varier d'un enfant à l'autre en fonction du type de traitement, de sa durée, du sexe et de l'âge du patient ainsi que de son état général de santé.

Ces effets secondaires à long terme peuvent s'exprimer :

- Par des troubles physiques

- Troubles Cardiaques

Les maladies cardiovasculaires contribuent à la morbidité et à la mortalité précoces chez tous les survivants du cancer infantile traités par un traitement cardiotoxique, tels que les anthracyclines et / ou les radiations pulmonaires. Ces maladies peuvent inclure une cardiomyopathie ou une insuffisance cardiaque, une maladie coronarienne, un accident vasculaire cérébral, une atteinte du péricarde, des arythmies, des troubles valvulaires (34)...

Par exemple, plusieurs études indiquent que les anthracyclines et les inhibiteurs de la tyrosine kinase ont été déclarés cardiotoxiques. Les anthracyclines telles que la doxorubicine, la daunorubicine et l'épirubicine sont parmi les agents chimiothérapeutiques couramment utilisés pour traiter les cancers hématologiques et les tumeurs solides. Depuis les années 1970, les patients recevant plus de 500mg/m<sup>2</sup> de traitements à base d'anthracyclines déclaraient des effets cardiotoxiques à court terme. Aujourd'hui, les nouveaux protocoles, avec un meilleur dosage de la chimiothérapie, plus limités et plus ciblés ont réduit les symptômes cardiovasculaires aigus à moins de 1%. Cependant, la cardiotoxicité des

anthracyclines ne se limite pas aux effets aigus et l'étude des patients survivants a permis d'établir une forte corrélation avec des complications cardiotoxiques à long terme : plus de 50% des patients pédiatriques survivants, traités avec des anthracyclines, ont montré une cardiotoxicité progressive. Le taux de survivants insuffisants cardiaques varie de 1 à 16% selon les études, et ce taux continu d'augmenter en lien avec l'augmentation du nombre de survivants. (35).

#### - Troubles Pulmonaires

Les complications pulmonaires demeurent une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les survivants à long terme d'HCT (Hematopoietic cell transplantation). Par exemple, une des complications peut correspondre à la bronchiolite oblitérante (BO) : une affection pulmonaire obstructive chronique irréversible, qui peut survenir des mois ou des années après la HCT allogénique. Le traitement de la BO reste difficile et de nombreux patients atteints de BO développent une maladie pulmonaire au stade terminal (36).

#### - Troubles endocrinaux

Hypothyroïdie : les survivants exposés à une irradiation du cou, avec certains toxiques tel que des agents alkylants à forte dose, risquent de développer une hypothyroïdie primaire (37)(38). Des taux élevés de dysfonctionnements thyroïdiens irréversibles ont été rapportés après un traitement à I-131 MIBG (l'iode-131 métaïodobenzylguanidine) (39)(40)(41). Un dysfonctionnement de la thyroïde peut entraîner un impact négatif sur la croissance s'il n'est pas traité de manière adéquate.

Hormone de croissance : une diminution de la croissance est un phénomène courant pendant le traitement chez les enfants atteints de cancer, mais la plupart des enfants sont en mesure de connaître une croissance de rattrapage une fois le traitement terminé. Dans certains cas, comme après l'exposition au rayonnement crânien ou rachidien, la petite taille peut devenir permanente. Chez tous les patients, il a été démontré que 24 Gy d'irradiation crânienne entraînaient une diminution de la hauteur moyenne d'environ 5 à 10 cm (42).

Hypogonadisme-fertilité : un problème spécifique de la pédiatrie et pouvant impacter la future vie de l'enfant concerne sa fertilité. En effet, chez les garçons, la radiothérapie du bas de l'abdomen, du bassin ou des testicules, ou l'utilisation des certains agents alkylants lors de la chimiothérapie peuvent entraîner une infertilité (43)(44)(45). Ces traitements peuvent aussi entraîner une modification des taux d'hormones et ainsi affecter la puberté et le fonctionnement sexuel. Chez les filles, le même problème peut se déclarer, la chimiothérapie ou la radiothérapie de l'abdomen, du pelvis ou de la colonne vertébrale inférieure peuvent affecter les ovaires. Cela peut entraîner une infertilité, des règles irrégulières, ainsi qu'une ménopause précoce...(46)(47)(48).

Diabète : les survivants d'un neuroblastome, exposés aux radiations abdominales, présentaient un risque de diabète accru de 6,9 fois par rapport aux survivants de neuroblastome sans antécédents de radiations abdominales (49).

- Ototoxicité

Provoque des lésions dans l'oreille interne, donc sur la cochlée ou sur le nerf auditif. Fonctionnellement, l'ototoxicité peut générer des baisses d'audition, des surdités ou des acouphènes. Compte tenu de l'utilisation répandue de la chimiothérapie à base de platine pour le traitement du neuroblastome, la perte auditive profonde est un problème omniprésent, en particulier chez les personnes âgées de moins de 5 ans, près de 90% patients touchés, lorsqu'ils sont exposés à ces agents : cisplatine, carboplatine ou platine. (50)(51)(52).

- Troubles rénaux

Les données sur le dysfonctionnement rénal chez les patients atteints de neuroblastome sont contradictoires. Une récente revue Cochrane des dysfonctionnements rénaux précoces et tardifs chez les survivants du cancer infantile traités par des traitements néphrotoxiques, notamment le cisplatine, le carboplatine, l'ifosfamide, la radiothérapie impliquant la région rénale et / ou la néphrectomie, a révélé une prévalence des effets indésirables rénaux allant de 0 à 84% dans toutes les études. Aucune conclusion définitive n'a pu être tirée

concernant la prévalence de la dysfonction rénale ou ses facteurs de risque après l'administration de ces traitements potentiellement néphrotoxiques (53).

- Cancers secondaires

Les tumeurs malignes secondaires sont des tumeurs malignes histologiquement distinctes développées chez des patients initialement traités pour une tumeur primitive. L'incidence cumulée des cancers secondaires chez les patients ayant eu par le passé un cancer infantile dépasse les 20%, 30 ans après le diagnostic du cancer primitif. Les cancers secondaires sont la principale cause de mortalité tardive sans récurrence. En exemple, les tumeurs malignes secondaires de type cancers solides sont plus élevées lorsque l'exposition aux radiations se produit à un plus jeune âge et augmente avec la dose totale de radiation reçues. Certains des cancers secondaires solides bien établis, liés aux radiations, comprennent le cancer du sein, le cancer de la thyroïde, les tumeurs au cerveau, les sarcomes ... (54)(55)

- Par des troubles cognitifs et psychologiques

En plus des effets secondaires physiques, il a été démontré que les enfants atteints de neuroblastomes étaient à risque accru de problèmes psychologiques et avaient une qualité de vie altérée. Une cohorte de 859 survivants du neuroblastome, diagnostiqués entre 1970 et 1999 et âgés de moins de 18 ans, a été suivie sur 5 ans. Cette étude décrit une augmentation de la prévalence de l'anxiété, de la dépression, de comportements entêtés, de déficit de l'attention, ainsi qu'un retrait social chez 16% des patients. Cependant, il n'a pas été démontré que l'intensité du traitement était relié aux conséquences psychologiques (56)(57)(58).

Une étude bibliographique a été réalisée pour déterminer de possibles conséquences cognitives sur des patients pédiatriques. Cette étude a interrogé la littérature scientifique de 7 bases de données de janvier 2005 à août 2008 pour identifier les articles regroupant des données sur le niveau scolaire d'adultes ayant survécu à un cancer pédiatrique : 14 études ont été incluses. Cette étude n'a pas rapporté de résultat clair sur de possibles conséquences à long terme du cancer pédiatrique au niveau cognitif. Cependant certaines études peuvent suggérer que

certains cancers, principalement ceux du SNC (système nerveux central) ont un impact sur le développement cognitif des patients pédiatriques(59)(60)(61). Cela pourrait être dû à l'exposition du crâne de l'enfant aux radiations (62).

Des traitements standards sont utilisés pour soigner les cancers pédiatriques. Mais les cancers pédiatriques sont de différents types et la population pédiatrique est très hétérogène. Malgré une amélioration de la prise en charge des patients par certaines avancées thérapeutiques (meilleur dosage de la chimiothérapie notamment), ce sont plus de 20% de patients qui restent sans espoir thérapeutique, et 40% de patients qui garderont des séquelles de leur traitement. Ces effets secondaires physiques nécessiteront une évaluation au cours du temps. Les patients, malgré leur rémission, seront toujours considérés comme des personnes à risques et seront sujets à un suivi plus approfondi. Patricia Blanc, la maman de Margaux, fondatrice de « Imagine for Margo » déclare « il faut guérir plus, mais aussi guérir mieux ». Cela nécessite une meilleure identification des tumeurs en particulier au niveau moléculaire, ce qui permettra de proposer des thérapies innovantes et ciblées. Dans cette démarche l'utilisation de biomarqueur est primordial.

## Partie 2 : Les biomarqueurs en cancérologie pédiatrique

Malgré une meilleure connaissance des mécanismes de la cancérogénèse ainsi que l'utilisation de cibles moléculaires plus précises en thérapeutique, plus de 90% des nouveaux médicaments en oncologie qui entrent en développement clinique chez l'adulte n'auront pas d'autorisation sur le marché (63). Ces nombreux médicaments échouent pour la plupart au dernier stade pour différents problèmes tels que la difficulté à déterminer l'efficacité, le manque de sécurité, ou encore des facteurs confondants dans les résultats cliniques.

Ces différents problèmes se retrouvent dans le développement de médicaments onco-pédiatriques auxquels s'ajoute l'hétérogénéité, tant de la population pédiatrique que celle des cancers en eux-mêmes. Pour obtenir des traitements plus efficaces il faut prendre en compte le patient individuellement.

Afin d'augmenter l'effet des traitements anti-cancéreux avec un rapport bénéfice/risque favorable, et ceci dans un temps de développement plus rapide, la FDA (Food and Drug Administration) propose une stratégie passant par l'identification de biomarqueurs au cours du développement des médicaments (64).

### 1) Définition du biomarqueur

Le NIH (National Institute of Health) a défini le biomarqueur comme « une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques ou de réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique » (65)(66).

Cette définition implique la disponibilité de technologies permettant de quantifier le biomarqueur d'intérêt, de manière précise et avec fiabilité, de façon à permettre l'utilisation la plus large possible.

Les biomarqueurs sont essentiels en recherche académique et industrielle, dans le développement clinique et industriel et *in fine* dans la pratique médicale courante.

## 2) Classification des biomarqueurs selon leur nature biochimique

Le concept de biomarqueur n'est pas récent, même si cette appellation n'est apparue que tardivement. En effet, on mesurait déjà des paramètres physiologiques tels que la température corporelle pour déterminer une possible réaction infectieuse, la glycémie pour surveiller le taux de sucre dans le sang, ces exemples décrivent le concept de biomarqueurs. Ainsi, l'utilisation de biomarqueur était essentiellement corrélée aux paramètres physiologiques, biochimiques ou moléculaires qui pouvaient être facilement détectés dans un tissu ou un fluide biologique, tels que le sang, l'urine, la salive ...

Aujourd'hui dans le développement des médicaments, le terme de biomarqueur s'élargit et apparaissent de nouvelles classifications selon leur nature biochimique ou leurs différentes fonctions.

Il existe 4 types de biomarqueurs selon leur nature moléculaire :

- Génomique et Transcriptomique

La génomique est l'étude du génome constitué d'ADN (acide désoxyribonucléique) et la transcriptomique est celle l'ensemble des ARNm (acide ribonucléique messenger) produits lors du processus de transcription d'un génome. Bien que de nature moléculaire différente, on les regroupe sous le terme générique de pharmacogénomique, l'étude qualitative et/ou quantitative des acides nucléiques ADN et ARN en relation avec la réponse à un médicament donné (67)(68).

L'étude des variations génétiques a deux principaux domaines d'application : établir une corrélation entre une variation génétique et une pathologie et établir une corrélation entre une variation génétique et des niveaux de réponse à un traitement. La pharmacogénomique fonctionnelle vise donc à déterminer la fonction et l'expression des gènes séquencés grâce à leurs produits d'expression (ex : nombre de copies d'ARNm produites) dans différentes conditions (avant et après stimulation) ou selon l'origine du tissu (tissu sain, tissu pathologique, tissu d'origine anatomique variable...). La découverte de mutations de l'ADN (germinales ou somatiques) peut également permettre de déterminer le traitement optimal.

La pharmacogénomique s'appuie sur le séquençage du génome humain et plus particulièrement sur la découverte de courtes mutations (changement de bases de l'ADN entre individus), les SNP (Single Nucleotide Polymorphism). Les SNP constituent la forme la plus importante de variations génétiques dans le génome humain (90% de toutes les différences entre individus). Ces polymorphismes sont stables, très abondants et distribués uniformément dans l'ensemble du génome.

Enfin, la pharmacogénomique est également utilisée dans d'autres domaines tels que la toxicogénomique, qui étudie la relation entre l'expression du génome et les effets indésirables des médicaments ou des substances toxiques sur les cellules, les tissus, les organes et les liquides biologiques. Cette toxicogénomique, tout comme la pharmacogénomique, repose sur la modification de l'expression d'un gène suite à son exposition à un toxique (sur-expression ou sous-expression). Dans le développement des médicaments la toxicogénomique a une grande importance car elle permet de suivre la toxicité du médicament au cours des essais cliniques et donc d'établir le profil de sécurité du médicament.

- Protéomique

La protéomique est l'étude et l'analyse de l'ensemble des protéines produites par un organisme, un fluide biologique, un organe, une cellule ou même un compartiment cellulaire afin de comprendre leur structure et leur fonction. L'ensemble des protéines est nommé « protéome ». Contrairement au génome, le protéome est dynamique et complexe (importance de la structure 3-D des protéines par exemple). La protéomique étudie les variations des taux d'expression des différentes protéines en fonction du temps, de leur environnement, de leur réponse à un traitement, de leur état de développement, de leur état physiologique et pathologique, de l'espèce d'origine à un « instant t ». La protéomique permet alors d'obtenir une vision la plus proche possible de la physiologie cellulaire de l'individu.

Il sera possible d'étudier le protéome dans l'apparition de maladie et ainsi de fournir une description moléculaire phénotypique des maladies. La protéomique permettra de découvrir et valider les biomarqueurs protéomiques utiles au diagnostic de maladies, au suivi de leur évolution ou à l'évaluation de l'efficacité d'un traitement (69).

- Métabolomique

La métabolomique est l'étude et l'analyse de l'ensemble des métabolites primaires (sucres, acides aminés, acides gras, etc.) et des métabolites secondaires produits par un organisme, un fluide biologique, un organe, une cellule ou même un compartiment cellulaire en aval de l'expression des gènes et des activités protéiques. Cet ensemble de métabolites est nommé « métabolome ». Le métabolome est dynamique, il évolue au cours de la vie, même de la journée (rythme circadien), au rythme des mutations, des modifications de l'organisme et des maladies associées (70).

### 3) Classification des biomarqueurs selon leur fonction

La classification des biomarqueurs a évolué au cours du temps. Le tableau VIII ci-dessous présente les définitions selon le NIH et la FDA (Food and Drug Administration). Le premier proposait en 2001 une définition de leur fonction plus étendue que celle de la FDA mais cette dernière a en revanche établi en 2018 des définitions plus précises concernant les différentes fonctions des biomarqueurs (tableau VIII) (65)(71).

Tableau VIII : Définitions des biomarqueurs selon le NIH en 2001 et définitions de leur fonction plus étendue par la FDA en 2018

Dénomination NIH (2001)	Définition NIH (2001)	Dénomination de la FDA (2018)
Biomarqueur de type 0	Marqueur biologique de la progression de la maladie corrélé à un paramètre clinique connu	“Susceptibilité / risque” “Diagnostique” “Pronostique”
Biomarqueur de type I	Marqueur biologique qui reflète les effets d’une intervention médicamenteuse selon son mécanisme d’action	“Sécurité” “Surveillance” “Pharmacodynamique / réponse”
Biomarqueur de type II	Marqueur biologique considéré comme un critère de substitution : une modification de ce biomarqueur est associée à un bénéfice clinique ou à un risque	“Prédictif”
Critère de substitution	Catégorie de marqueurs destinés à se substituer à un critère d’évaluation clinique devant permettre de déterminer le bénéfice clinique ou le risque à partir de données épidémiologiques, thérapeutiques ou physiopathologiques. Le but est une plus grande facilité d’accès que le critère clinique, une corrélation quantitative à la réponse clinique, la capacité de prédiction de cette réponse et la capacité d’expliquer par la réponse estimée sur le critère de substitution toute la réponse clinique.	
Critère d’évaluation	Caractéristiques ou variables qui reflètent l’état du patient	

### a) Le biomarqueur de diagnostic

Le biomarqueur de diagnostic est utilisé pour détecter ou confirmer la présence d'une pathologie précise, pour identifier les différents sous-types de cette maladie, ainsi que le stade de la maladie.

Dans l'idéal, le biomarqueur, en définissant clairement la pathologie du patient va pouvoir indiquer un traitement adéquat. On découvre de plus en plus de sous-types au sein d'une même entité pathologique qui n'impliquent parfois pas les mêmes réponses aux traitements, il est donc important de pouvoir identifier chacun d'entre eux. Les biomarqueurs diagnostiques qui identifient les sous-types de maladies jouent donc souvent un rôle critique lors de la classification diagnostique de la maladie et ces mêmes biomarqueurs peuvent alors être utilisés comme biomarqueurs pronostiques et/ou biomarqueurs prédictifs.

Un biomarqueur diagnostique « parfait » pourrait détecter 100% des patients ayant la maladie (sensitivité), et rejeter 100% des patients n'ayant pas la maladie (spécificité). L'intérêt de ce biomarqueur est donc rattaché à ses performances diagnostiques en termes de sensibilité et spécificité.

En pratique, il n'existe aucun biomarqueur diagnostique « parfait ». Il est nécessaire d'y associer des facteurs tels que la valeur prédictive positive (la proportion de patients testés positivement et qui sont malades) et la valeur prédictive négative (la proportion de patients testés négativement et qui ne sont pas malades) pour se rapprocher du meilleur biomarqueur diagnostique possible.

### b) Le biomarqueur de surveillance

Le biomarqueur de surveillance est évalué en série au cours du temps pour mesurer la présence, l'état ou l'étendue d'une maladie ou d'un état de santé, ou pour fournir des preuves d'un effet d'intervention ou d'exposition, y compris l'exposition à un produit médical ou à un agent environnemental.

Du fait de ces multiples mesures, l'évolution de la valeur du biomarqueur représente un indicateur de l'état actuel ou futur d'une personne, des effets bénéfiques ou indésirables d'un médicament, ou des effets d'une exposition dans le temps. La

catégorie des biomarqueurs de surveillance comprend donc d'autres biomarqueurs définis dans le tableau VIII ci-dessus, lorsqu'ils sont mesurés en série. L'ampleur des changements observés doit être interprétée par rapport aux variations des valeurs du biomarqueur en fonction des fluctuations biologiques temporelles intrinsèques ou des erreurs de mesure.

Par exemple, dans les essais cliniques, les changements dans les mesures des biomarqueurs observés pendant ou après le traitement peuvent fournir des preuves d'un effet pharmacodynamique ou d'une réponse thérapeutique précoce (voir biomarqueur pharmacodynamique/réponse). Mais les biomarqueurs peuvent aussi fournir des signaux sur la toxicité des médicaments dans la phase initiale des essais cliniques (voir biomarqueur de sécurité).

### c) Le biomarqueur pharmacodynamique ou de réponse

Un biomarqueur pharmacodynamique ou de réponse est un biomarqueur dont le niveau varie en fonction de sa réponse, suite à une exposition à un produit médical, ou à un agent environnemental. Cela permet de déterminer rapidement si un traitement peut avoir un effet sur un paramètre clinique intéressant mais il peut également être utilisé pour évaluer un paramètre pharmacologique lié à la toxicité du médicament par exemple. Il peut également fournir des renseignements utiles pour la prise en charge du patient, par exemple pour la poursuite du traitement ou l'ajustement de la dose. En raison de leur évaluation qui peut correspondre à plusieurs mesures effectuées au cours du temps, afin de répondre à la question : « l'effet pharmacodynamique du biomarqueur est-il lié à un effet clinique ? », les biomarqueurs pharmacodynamiques entrent souvent dans la catégorie des biomarqueurs de surveillance.

Dans un contexte de développement de produits médicaux, les biomarqueurs pharmacodynamiques peuvent être utiles pour établir la preuve de concept, « proof of concept (POC) », c'est-à-dire l'impact du médicament sur des signes biologiques du patient que l'on pense liés aux signes cliniques.

Il est souvent très difficile d'établir statistiquement la puissance d'un essai clinique de phase initiale pour démontrer un changement significatif dans un résultat clinique, et de nombreux résultats cliniques demandent un délai important avant qu'un changement significatif puisse être démontré. Dans cette situation, les biomarqueurs pharmacodynamiques peuvent fournir des preuves de l'engagement de la cible.

De plus, ces biomarqueurs peuvent être utilisés dans des études pharmacologiques pour déterminer la posologie qui devrait être prise en compte dans les essais qui évaluent un résultat clinique. Par exemple, la suppression des lymphocytes B a été utilisée pour déterminer quelle dose d'anticorps monoclonaux anti-CD20 était nécessaire afin de réduire au maximum cette population cellulaire, ce qui est présumé sous-tendre les avantages cliniques de ces médicaments pour le traitement du cancer (71).

#### d) Le biomarqueur prédictif

Le biomarqueur prédictif est utilisé pour prédire quel groupe de patient est susceptible de répondre favorablement ou défavorablement à la suite de l'exposition à un médicament ou à un agent environnemental. La réponse pourrait être un bénéfice symptomatique, une amélioration de la survie ou un effet indésirable.

Dans les essais cliniques, cela permet de ne pas sélectionner un patient pour lequel on sait déjà que le traitement n'aura aucun effet sur lui, on évite donc l'échec thérapeutique chez des patients déjà fragiles.

En exemple, la molécule Gefitinib (Iressa®) indiquée dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Le laboratoire a dû faire appel à un biomarqueur pour analyser l'efficacité thérapeutique de sa molécule au cours des essais cliniques afin d'aboutir à une autorisation de mise sur le marché. Le biomarqueur choisi dans le cadre de ces essais est une mutation tyrosine-kinase du récepteur d'EGFR, sur lequel Gefitinib vient agir directement. Cette AMM est donc logiquement restreinte à la sous-population de patients exprimant le biomarqueur récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR : Epidermal growth factor receptor).

Les biomarqueurs prédictifs sont souvent choisis initialement en fonction du mécanisme d'action du médicament et de la compréhension de la pathophysiologie, mais ils pourraient aussi être identifiés de façon empirique, par exemple à partir d'études antérieures.

#### e) Le biomarqueur pronostique

Un biomarqueur pronostique est un biomarqueur qui indique une augmentation (ou une diminution) de la probabilité de survenue d'un événement clinique futur, d'une récurrence ou d'une progression de la maladie dans une population donnée.

En oncologie, ces biomarqueurs comme par exemple, la taille de la tumeur, le nombre de ganglions lymphatiques atteints, le nombre de métastases ... sont utilisés pour prédire l'évolution de la maladie – le pronostic de la maladie. De plus en plus, les indicateurs, ou signatures moléculaires mesurés au niveau des tumeurs sont utilisés à la place ou en plus de ces caractéristiques clinico-pathologiques.

A noter que, le terme pronostique n'a pas été utilisé de façon constante dans la communauté scientifique. Certains n'ont utilisé le terme que dans le contexte clinique de personnes qui ont déjà reçu un diagnostic de maladie ou d'une autre condition médicale. D'autres incluraient parmi les biomarqueurs pronostiques ceux qui indiquent, pour des individus apparemment en bonne santé, la probabilité d'un diagnostic ou d'une maladie future. Le présent document établit une distinction entre les biomarqueurs pronostiques et les biomarqueurs de susceptibilité/risque, ces derniers étant définis ici comme s'appliquant aux personnes sans maladie (ou état médical) cliniquement apparente.

#### f) Le biomarqueur de sécurité / toxicité

Le biomarqueur de sécurité est utilisé avant et après une exposition à un médicament ou un agent environnemental pour indiquer la probabilité, la présence, ou l'aggravation de la toxicité d'un effet secondaire.

Ce qui est commun à tous les biomarqueurs de sécurité est leur capacité à détecter ou prédire les effets secondaires d'une drogue ou d'une exposition. Dans certains

cas, la toxicité est signalée par un changement de valeur du biomarqueur avant que la toxicité ne soit sévère, ce qui permet de réajuster le traitement ou de l'interrompre de façon suffisamment précoce pour éviter une toxicité irréversible. Idéalement ce biomarqueur doit avertir le clinicien avant que les dommages chez le patient ne soient irréversibles ou trop sévères.

En exemple, le dosage des transaminases pour les médicaments potentiellement hépatotoxiques ou encore la surveillance de la créatinine sérique pour les médicaments potentiellement néphrotoxiques.

A un niveau plus global, il peut être aussi utilisé dans la population générale pour identifier des agents environnementaux pouvant être nocifs pour la santé.

#### g) Le biomarqueur de risque ou de susceptibilité

Le biomarqueur de risque est utilisé pour indiquer le potentiel développement d'une maladie, malgré l'absence de signes cliniques.

Le biomarqueur de risque contraste avec le biomarqueur pronostique, qui indique l'augmentation de la probabilité d'un signe clinique d'un patient déjà diagnostiqué malade et le biomarqueur diagnostique, qui peut confirmer la présence éventuellement d'une maladie. Le biomarqueur de risque peut être détecté de nombreuses années avant, en indiquant une prédisposition à la maladie qui est présente avant même le premier signe clinique. En exemple, le biomarqueur de risque le plus représentatif est celui qui s'appuie sur la génétique, comme le gène RB1 modifié qui est le marqueur d'une prédisposition génétique dans le Rétinoblastome.

Le biomarqueur de risque ne s'étudie qu'en pratique médicale et n'a aucun lien avec un traitement spécifique, il ne concerne que la maladie.

Cependant, dans un contexte d'essais cliniques, il est souvent difficile d'accumuler suffisamment d'événements cliniques pour rendre ces essais réalisables. Des essais cliniques préventifs enrichis à l'aide de biomarqueur de risque peuvent s'avérer nécessaire pour les patients les plus susceptibles de développer une maladie particulière. Cela permet de mener l'essai de façon réaliste en l'enrichissant pour une population qui pourrait être la plus susceptible de développer la maladie.

## h) Le biomarqueur compagnon

On désigne biomarqueur compagnon, un biomarqueur d'orientation ou de suivi thérapeutique associé à un médicament donné. Le biomarqueur compagnon peut être utilisé soit une seule fois avant la prescription d'un médicament pour sélectionner les patients pouvant bénéficier ou non du traitement (biomarqueur prédictif) soit utilisé conjointement à la prise d'un médicament pour évaluer de façon précoce l'efficacité ou la toxicité du médicament (biomarqueur de suivi thérapeutique c'est-à-dire de monitoring, de sécurité, ou pharmacodynamique). Pour ce dernier la FDA a une définition spécifique : soit un biomarqueur « fournissant des informations essentielles pour l'utilisation sûre et efficace d'un produit thérapeutique correspondant. L'utilisation d'un dispositif de diagnostic (c'est-à-dire biomarqueur compagnon) [...] avec un produit thérapeutique est stipulée dans les instructions d'utilisation pour l'étiquetage à la fois du dispositif de diagnostic et du produit thérapeutique correspondant, y compris sur l'étiquetage de tout équivalent générique du produit thérapeutique » (71).

Dans l'industrie pharmaceutique seulement 3 à 5% des biomarqueurs utilisés au cours du développement d'un nouveau médicament seront mis sur le marché conjointement à leurs médicaments. En effet, la validation d'un biomarqueur compagnon est difficile et très réglementée. Lors des études pré-cliniques et cliniques, l'industriel détermine lui-même quels sont les biomarqueurs dont le suivi lui semble pertinent pour juger d'un effet toxique ou thérapeutique. Il n'est alors soumis à aucune contrainte réglementaire spécifique. En revanche, pour commercialiser un biomarqueur compagnon il faut s'inscrire dans une démarche de qualité incluant une collecte des échantillons, leur préparation, leur stockage, l'évaluation des performances et la standardisation du biomarqueur, mais aussi la configuration des procédures d'essai clinique, le traitement des données, l'analyse du risque potentiel de cette démarche. La démarche doit répondre aux exigences de la directive 93/42/CE quand il s'agit d'un dispositif médical et de la directive 98/79/CE quand il s'agit d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro*. Le biomarqueur compagnon ne pourra être mis sur le marché avec son médicament qu'une fois le marquage CE (Conformité Européenne) obtenu.

**Pour conclure, il est évident qu'aujourd'hui, un biomarqueur ne peut pas être catégorisé de manière stricte dans un rôle précis. On pourra ainsi classer un même biomarqueur dans plusieurs des catégories ci-dessus en fonction des rôles qu'il endosse.**

#### 4) Rôle des biomarqueurs dans le développement des médicaments

L'industrie pharmaceutique fait face à un défi constant : découvrir les traitements de demain tout en améliorant leurs critères de sécurité et d'efficacité. Or, ce défi ne peut être réalisé que s'il y a une évolution dans le développement du médicament, évolution qui doit se baser sur une meilleure compréhension globale des systèmes biologiques. En effet, il faut acquérir une meilleure connaissance de la maladie, incluant les mécanismes moléculaires impliqués dans celle-ci, ainsi que l'identification de fils conducteurs entre la pré-clinique et la clinique.

La diversité des biomarqueurs a permis aux développeurs de constater leur rôle dans l'amélioration de l'efficacité et de la sécurité du développement des médicaments, particulièrement en oncologie (72).

La figure 13 permet ainsi de préciser les principaux types de biomarqueurs et de montrer leurs rôles potentiels dans les différentes phases de développement du médicament.

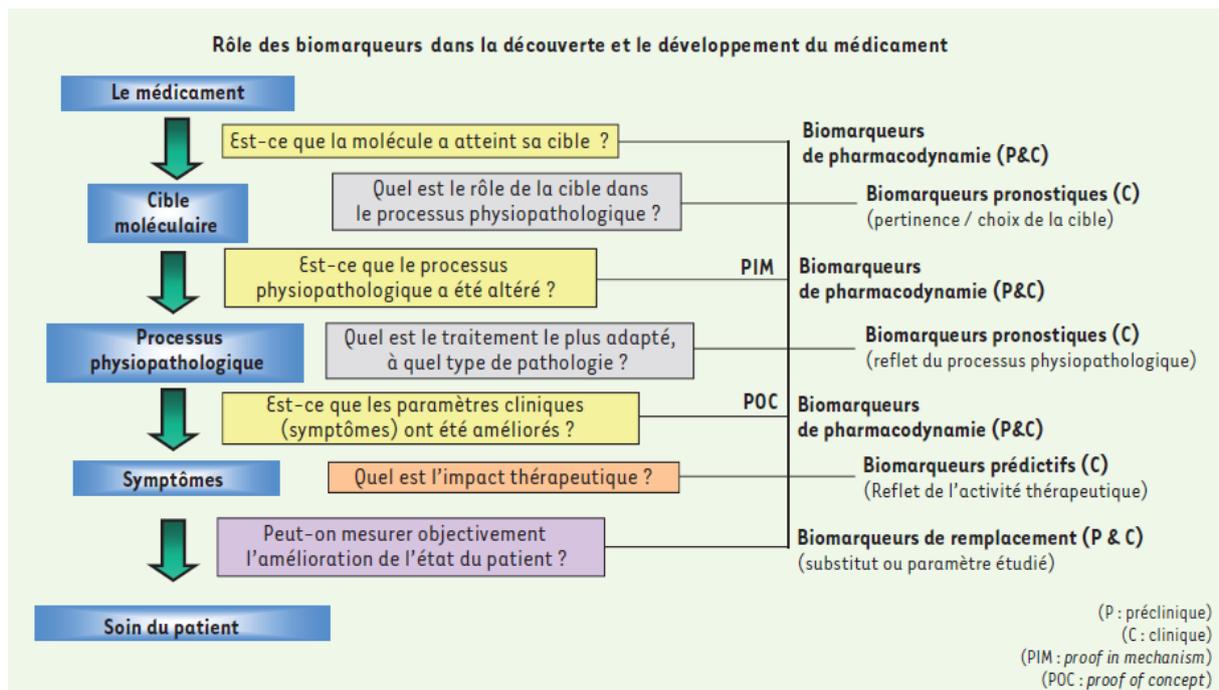


Figure 13 : Intégration des biomarqueurs dans le processus de découverte et de développement des médicaments (64).

Le plus important dans le parcours du développement du médicament est le biomarqueur de pharmacodynamie (PD). Ce biomarqueur peut être présent aux différentes étapes du processus de développement :

A l'amorce du développement, il concerne l'atteinte de la cible (target-hitting), au stade de la recherche.

Puis on le retrouve au cours du développement ;

- à l'étape PIM (Proof In Mechanism), il permet de valider le mécanisme d'action du médicament sur sa cible thérapeutique, par exemple l'atteinte de la cible moléculaire par le médicament entraîne-t-elle une modification ou une amélioration du processus physiopathologique ? On détermine ainsi l'activité fonctionnelle du médicament.
- à l'étape POC (Proof Of Concept), il permet de valider la preuve du concept du médicament qui améliore les signes cliniques. Il doit apporter la preuve que la modification du processus physiopathologique due au médicament entraîne une amélioration des signes cliniques du patient, afin de déterminer l'efficacité du médicament.

Les biomarqueurs de pharmacodynamie qui permettent de valider ces différentes étapes sont très recherchés dans l'industrie. Ainsi, vont pouvoir être développées des molécules avec de meilleures preuves scientifiques concernant le mécanisme d'action du médicament et une meilleure connaissance de la pathologie. Ce qui aura pour finalité l'amélioration de l'efficacité du traitement ainsi qu'une diminution de ses effets secondaires. De ce fait, ces étapes doivent être introduites au plus tôt dans le développement, ce qui permettra une diminution des échecs des études en fin de phase 3 pour l'industrie pharmaceutique et une meilleure prise en charge pour le patient.

D'autres biomarqueurs peuvent être aussi utilisés au cours du développement tels que les biomarqueurs pronostiques qui permettent d'approfondir les connaissances de la physiopathologie ainsi que les biomarqueurs prédictifs qui reflètent l'efficacité de l'activité thérapeutique. Tout au long du processus de développement clinique on retrouve certains biomarqueurs comme les biomarqueurs de toxicité et de sécurité pour mettre en lumière les effets secondaires associés au traitement. Pour finir, l'avancée majeure dans le développement du médicament est le biomarqueur qui définit le critère de substitution (le biomarqueur de remplacement), c'est-à-dire que le biomarqueur qui sera modifié par la thérapie prédira les modifications cliniques connues et par conséquent le bénéfice thérapeutique attendu.

**Les biomarqueurs interviennent tout au long du processus de développement du médicament, qu'il s'agisse des biomarqueurs de pharmacodynamie (ciblage moléculaire, vérification du processus physiopathologique, amélioration des paramètres cliniques), des biomarqueurs pronostiques (rôle de la cible, traitement adapté ou non) ou bien encore des biomarqueurs prédictifs (analyse de l'impact thérapeutique) ou de remplacement (mesure de l'amélioration de l'état du patient).**

## 5) Intérêt des biomarqueurs dans le développement des médicaments

Au cours du développement des médicaments les biomarqueurs vont apporter différents bénéfices qui auront comme objectif commun l'amélioration de la prise en charge de chaque patient (73).

- Amélioration des connaissances

La variabilité de la biologie inhérente aux cancers, longtemps ignorée présente en réalité un défi de taille. L'hétérogénéité tumorale a un impact sur les stratégies de traitement ainsi que sur la découverte de nouveaux traitements. Avec l'aide des biomarqueurs, les connaissances sur le fonctionnement de nouveaux médicaments sont plus précises, ils apportent aussi un approfondissement des savoirs pour chaque pathologie, et notamment au niveau de leur classification en sous-groupe. C'est par l'amélioration de ces connaissances que l'industrie pharmaceutique pourra être plus innovante dans le développement de nouvelles molécules.

- Amélioration des essais cliniques : le recrutement

Dans les essais cliniques le recrutement, participe à la robustesse de la démonstration de l'effet en apportant un nombre significatif de sujets. Les patients inclus doivent être ciblés au mieux pour permettre de caractériser une population homogène permettant à l'étude de conclure statistiquement sur l'effet du traitement. Les biomarqueurs vont permettre de cibler le plus précisément possible ces patients, de par leur profil moléculaire mais aussi de leur environnement tumoral. L'amélioration du recrutement va permettre de réduire la taille des cohortes de patients à inclure en limitant le nombre de patients jugés « non-répondeurs » grâce au biomarqueur. Cette réduction de taille de la cohorte aura également pour conséquence de permettre une mise sur le marché plus rapide.

- Amélioration des essais cliniques : l'éthique

Au niveau de l'éthique, une meilleure stratification des patients entre « répondeurs » et « non-répondeurs » entraînera une balance bénéfice/risque pour le patient « répondeur » plus favorable, et évitera un traitement inutile sur un patient « non répondeur ».

- Amélioration des essais cliniques : efficacité et sécurité

Durant l'essai clinique, un biomarqueur de suivi permettra de suivre l'évolution du traitement chez chaque patient. Ce suivi peut mettre en évidence différents problèmes tels que la toxicité ou le manque d'efficacité chez certains patients. L'essai clinique pourra ainsi être arrêté plus précocement grâce aux biomarqueurs qui mettront en avant l'efficacité ou la toxicité d'une molécule. Le but est d'arrêter un essai clinique inutile, ou au contraire de mettre la molécule testée le plus rapidement possible sur le marché si elle montre une efficacité et un rapport bénéfice/risque favorable.

**De part ces différentes fonctions, les biomarqueurs vont pouvoir améliorer la prise en charge des patients inclus dans les essais cliniques, d'avoir une appréciation plus rapide des résultats d'efficacité et de sécurité et ainsi de pouvoir mettre sur le marché plus rapidement des molécules plus efficaces et plus sécurisées.**

## Partie 3 : Les biomarqueurs dans le développement pédiatrique oncologique

L'utilité des biomarqueurs en oncologie pédiatrique est majeure. Les cancers pédiatriques sont non seulement plus rares mais ils ne sont pas du même type que dans la population adulte. Les cancers pédiatriques se distinguent par leur caractéristiques cliniques et pathologiques, leur biologie et leur rapidité d'évolution. De plus, la population pédiatrique reste beaucoup plus hétérogène que celle de l'adulte.

La médecine de précision grâce à l'aide de biomarqueurs est donc une priorité pour améliorer la prise en charge des patients pédiatriques (74).

### 1) Le contexte du développement pédiatrique oncologique

#### a) Les essais cliniques pédiatriques en oncologie

Les essais cliniques pédiatriques se déroulent différemment des essais cliniques chez l'adulte et ce à plusieurs niveaux : en termes de régulation, de choix du protocole, de recrutement, d'éthique, et de consentement notamment.

#### *Sur le plan réglementaire*

Le Règlement n°1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique est entré en vigueur en janvier 2007 et a permis d'améliorer les essais pédiatriques. Ce règlement a pour but d'augmenter leur nombre et d'accélérer les essais cliniques pédiatriques à visée d'enregistrement, tout en évitant un retard de mise sur le marché pour les médicaments adultes. Actuellement, aucun médicament ne peut recevoir une AMM dans une indication pour l'adulte, sans avoir établi un PIP approuvé. Ce PIP décrit l'ensemble des mesures qui seront incluses dans le plan de développement pédiatrique. Le PIP doit être soumis au PDCO (Paediatric Committee) de l'EMA en fin de phase 1 du développement clinique adulte, les données collectées chez

l'adulte permettront d'étoffer le PIP en termes de sécurité, toxicité, de dosage DLT (dose limiting toxicity). Cela peut concerner soit toutes les tranches d'âge pédiatrique, ou seulement une partie de cette population.

Le plan pédiatrique demande que soit pris en considération l'indication développée chez le patient adulte, mais pas seulement. En effet, il est de plus en plus demandé aux industriels d'étudier la cible thérapeutique du médicament qui pourrait éventuellement convenir à d'autres indications en pédiatrie et ainsi éviter que des produits ayant une cible pédiatrique ne soient pas explorés voire développés chez l'enfant. Par exemple, le Crizotinib, inhibiteur d'ALK a obtenu une dérogation dans le développement pédiatrique, alors que la cible existe dans une pathologie pédiatrique (neuroblastome) mais cette cible est différente de l'indication adulte (cancer du poumon). C'est ainsi que depuis 2015, l'EMA a révoqué les dérogations automatiques concernant tous les médicaments pour les traitements anti cancéreux des poumons, des reins, du bassin, des voies biliaires du foie et intrahépatique. Ces nouvelles mesures sont entrées en vigueur en 2018 et elles préconisent de considérer les essais cliniques pédiatriques en fonction du mécanisme d'action de la molécule et ceci surtout en oncologie.

#### *Sur le choix du protocole*

Les études pédiatriques ne sont pas la transposition d'un protocole adulte. La mise en place d'un essai clinique pédiatrique requiert un plan stratégique, une équipe dédiée et des outils adaptés. La réflexion sur une étude pédiatrique doit débuter le plus tôt possible. Le rationnel de l'étude est fixé par les équipes cliniques du développeur (académique ou industriel), puis la pertinence de ce rationnel est discutée avec des experts. Des experts académiques de la pathologie valident le contenu scientifique du projet, tandis que des experts réglementaires interrogés lors de conseils scientifiques à l'EMA donnent leur avis sur la recevabilité du dossier lors d'une future mise sur le marché. Plus précisément, l'EMA peut fournir des « Scientific Advises » (SA, conseils scientifiques) pour les promoteurs (académiques ou industries pharmaceutiques) qui le désirent. C'est le comité des médicaments à usage humain (CHMP) qui est en charge de donner des avis scientifiques et un protocole d'assistance sur la recommandation du groupe de travail sur les avis scientifiques. Ceci est conçu pour faciliter le développement et la disponibilité de

médicaments de haute qualité, efficaces et acceptables pour le bénéfice des patients.

Les industries pharmaceutiques peuvent demander un avis scientifique à l'EMA à n'importe quel stade du développement d'un médicament, que le médicament soit éligible pour la procédure d'autorisation centralisée ou non.

Le conseil scientifique permet de s'assurer que les industriels effectuent les tests et les études appropriés, de sorte qu'aucune objection majeure concernant la conception des tests ne soit susceptible d'être soulevée lors de l'évaluation de demande d'AMM. De telles objections majeures peuvent retarder considérablement la commercialisation d'un produit et, dans certains cas, entraîner le refus de l'autorisation de mise sur le marché. Suivre les conseils de l'Agence augmente la probabilité d'un résultat positif.

L'Agence ne donne des conseils scientifiques que sur les questions qui lui seront posées, ces conseils seront basés sur les connaissances scientifiques actuelles et la documentation fournie par l'industrie. Les avis scientifiques sont de nature prospective. Ils se concentrent sur les stratégies de développement plutôt que sur la pré-évaluation des données pour soutenir une demande d'autorisation de mise sur le marché.

Les avis scientifiques reçus de l'Agence ne sont pas juridiquement contraignants pour l'Agence ou l'industrie pharmaceutique en ce qui concerne les futures demandes d'autorisation de mise sur le marché pour le médicament concerné. Le but est de pouvoir s'assurer d'avoir une stratégie satisfaisante et un protocole pouvant répondre aux exigences pédiatriques.

### *Les études cliniques pédiatriques*

Pour la pédiatrie, des outils méthodologiques doivent être adaptés pour répondre à la spécificité physiologique de l'enfant, tant sa maturation que sa croissance. Par exemple, lors d'un examen clinique, une échelle pour évaluer l'effet du médicament sur le corps de l'enfant doit être adaptée à son âge et sa croissance. Ces échelles ne sont pas forcément bien établies et le promoteur peut être amené, avec l'aide d'experts, à élaborer une échelle qui pourra convenir au médicament qu'on veut tester en fonction de l'âge de l'enfant et le l'organe étudié. Ainsi l'échelle utilisée pour

l'examen clinique d'un enfant prématuré de 34 semaines ne sera pas basée sur les mêmes critères que celle établie pour évaluer un adolescent de 17 ans.

- Le nombre d'examens cliniques doit être adapté à une population vulnérable.

L'enfant doit pouvoir participer à la totalité de l'essai clinique. Il est donc important que les examens cliniques ne soient pas trop invasifs et trop nombreux. Par exemple, le volume de sang prélevé par rapport au poids a été revu dans l'Arrêté du 3 mai 2017 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (75). Le nombre d'examens doit aussi permettre une adaptation de l'emploi du temps des parents et de l'enfant. L'objectif principal est de maintenir l'enfant dans l'étude durant la période prévue dans le protocole, afin que l'essai clinique démontre les effets espérés.

- Lors de la mise en place de l'étude,

Les essais cliniques doivent avoir lieu dans des centres ayant les compétences requises pour encadrer des études pédiatriques. Le centre doit disposer de locaux de recherche adaptés aux enfants (matériels, professionnels de santé formés ...). Les investigateurs responsables des essais cliniques pédiatriques sont moins nombreux que les investigateurs pour les essais adultes, il est donc difficile de trouver des équipes pouvant prendre en charge un essai clinique pédiatrique.

- Les difficultés de recrutement sont majeures dans la pédiatrie.

Les différents critères de protocole exposés précédemment amènent une première difficulté dans le recrutement des patients.

Par ailleurs, il n'existe pas de volontaires sains en pédiatrie. Les molécules sont directement testées sur des patients malades soutenues par les résultats des études pré-cliniques et des études cliniques effectuées chez l'adulte. Dans le contexte d'un essai clinique pédiatrique oncologique, la population pédiatrique est rare et la compétition des essais dans le cadre de PIPs ciblant la même indication peut y être très élevée. La difficulté est de pouvoir recruter assez de patients pour permettre à l'essai clinique d'être significatif.

En plus de la rareté de la population pédiatrique malade, les critères d'inclusions et d'exclusions y sont très stricts. Tester une nouvelle molécule chez les patients pédiatriques nécessite d'obtenir des données en quantités suffisantes pour pouvoir conclure l'étude tout en limitant au maximum le nombre de patients inclus.

Les essais sont en priorité réalisés chez les enfants les moins fragiles, donc les plus âgés, ce qui entraîne un manque de données pour des tranches d'âges ayant des différences biologiques ou physiques non-négligeables (les plus jeunes). Or, les données ne pourront pas être extrapolables chez ces tranches d'âges « oubliées », ces mêmes tranches d'âge ne pourront donc pas bénéficier de traitements disponibles malgré un besoin réel.

- Le bras de traitement comparateur proposé est également problématique dans les essais pédiatriques.

Chez l'adulte, le traitement standard thérapeutique existant est le plus souvent utilisé comme comparateur en oncologie, mais souvent chez l'enfant en raison de la pauvreté de l'arsenal disponible et autorisé ce comparateur n'existe pas. Le placebo peut être une alternative, mais chez l'enfant, l'utilisation d'un placebo est très rare, et se limite aux situations où il n'existe aucune autre alternative thérapeutique possible. Pour garder à l'essai son éthique le placebo est utilisé « on top of standard of care », c'est-à-dire en plus du traitement classique connu et usuel de la maladie.

- Pour finir, le consentement

Écrit, libre et éclairé, il amène des difficultés dans le recrutement pour les essais cliniques pédiatriques. Le consentement doit être signé obligatoirement par les 2 parents. Les différentes situations familiales (familles recomposées, monoparentales, séparées...) sont souvent source de difficulté dans le recueil de la signature parentale, de même de nombreuses différences dans les règlements locaux sont à considérer dans le cadre d'un essai international. L'enfant lui-même doit aussi accepter de participer à l'essai par un « assentiment ». L'assentiment est un document qui doit expliciter l'essai clinique auquel l'enfant va participer le plus simplement possible pour être compris par l'enfant. La présentation du document doit donc concorder avec l'âge de l'enfant (images pour les plus petits, bandes dessinées, vocabulaire simplifié pour les tranches d'âges plus élevées...). Il faut que l'enfant donne son accord verbal ou si apte écrit pour que sa participation à l'essai clinique soit possible. Il peut « dissenter » et ne participera pas à l'essai clinique.

**Au total toutes ces spécificités rendent les essais cliniques pédiatriques longs, difficiles dans leur mise en place et leur recrutement, et ont pour conséquence de retarder la mise sur le marché de médicaments pédiatriques.**

#### b) Contexte de la vision des biomarqueurs en oncologie pédiatrique

Les obstacles à la découverte de biomarqueurs pédiatriques ont été examinés dans l'article « *Children as Biomarker Orphans: Progress in the Field of Pediatric Biomarkers* » par Darla R. Shores, et Allen D. Everett (76).

Cette revue bibliographique (de 2012 à 2016) a identifié 1 126 publications sur les biomarqueurs pédiatriques. Sur ces 1 126 articles, 9% concernaient l'oncologie. La plupart des publications sur les biomarqueurs pédiatriques se concentrent sur les infections (18%), la nutrition (14%), l'urologie (11%) et sur la recherche gastro-intestinale (10%). De plus, la majorité des publications (75%) ne décrivent que des biomarqueurs diagnostiques. Seulement 6% des publications étaient consacrées à la découverte de nouveaux biomarqueurs pour le diagnostic et le monitoring des pathologies pédiatriques.

Malgré une augmentation du nombre de publications et d'essais pédiatriques le rythme des études reste bien inférieur à celui des adultes. En 2010, le nombre de publications annuelles concernant les biomarqueurs adultes approchaient les 25 000 et était fortement influencé par les domaines de l'oncologie et de la génomique (77).

Le tableau IX non-exhaustif regroupant les différents biomarqueurs oncologiques connus chez l'adulte et leur utilisation chez l'enfant.

Tableau IX : Les différents biomarqueurs oncologiques connus chez l'adulte et leur utilisation chez l'enfant (78)(79)(80)

Cibles d'action (biomarqueurs)	Cancers pédiatriques	Cancers adultes	Plans d'Investigation pédiatrique (nombres)	Plans Investigation pédiatrique volontaire
VEGF	Rhabdomyosarcomes	Seins, colorectal, de l'ovaire, reins,	2	Oui
AXL	Tumeurs de Wilms	Fibroses hépatique, carcinomes hépatocellulaire	1	Oui
FLT3	Leucémies aiguës myéloïdes	Leucémies myéloïdes aiguës, carcinomes rénaux, carcinomes hépatocellulaires	1	Oui
KIT	Autres sarcomes des tissus mous	Tumeurs gastro-intestinales	1	Oui
MET	Ostéosarcomes		1	Oui
mTOR	Astrocytomes sous-épendymaire à cellules géantes associé à la sclérose tubéreuse	Tumeurs rénales, seins, tumeurs du pancréas	1	Oui
PARP	Sarcome d'Ewing	Sarcome d'Ewing	1	Oui
PDGFR	Gliomes infiltrants du tronc cérébral, Rhabdomyosarcomes, autres sarcomes des tissus mous, Sarcome d'Ewing, ostéosarcomes	Gliomes de haut grade	1	Oui
BRAF	Mélanomes, tumeurs gliales, histiocytomes	Mélanomes	1	Non
CD20	Lymphomes non Hodgkiniens	Lymphomes non Hodgkiniens	1	Non
VEGFR 1,2 et 3	Leucémies myéloïdes aiguës Leucémies lymphoïdes aiguës	Carcinomes hépatocellulaires	1	Non
ALK	Lymphomes anaplasiques à grandes cellules, neuroblastomes	Lymphomes anaplasiques à grandes cellules, cancer du poumon non à petites cellules	0	Non
Aurora Kinase A	Neuroblastomes, leucémies	Lymphomes	0	Non
BCR-ABL	Leucémies myéloïdes chroniques	Leucémies myéloïdes chroniques	0	Non
CD19	Leucémies aiguës lymphoïdes	Leucémies aiguës lymphoïdes	0	Non
CD30	Lymphomes d'Hodgkin	Lymphomes d'Hodgkin	0	Non

Cibles d'action (biomarqueurs)	Cancers pédiatriques	Cancers adultes	Plans d'Investigation pédiatrique (nombres)	Plans Investigation pédiatrique volontaire
CD31	Besoin de données	Peau, seins	0	Non
CD32	Besoin de données	Tumeurs solides, seins, prostates	0	Non
CD33	Besoin de données		0	Non
CD34	Sarcome d'Ewing	Non existant chez l'adulte	0	Non
CD35	Neuroblastomes	Non existant chez l'adulte	0	Non
CD36	Médulloblastomes	Carcinomes basocellulaire	0	Non
CD37	Sarcome d'Ewing, tumeurs de Wilms, neuroblastomes	Sarcome d'Ewing, seins, prostates, poumons	0	Non
CD38	Neuroblastomes	Non existant chez l'adulte	0	Non
CD39	Rhabdomyosarcomes	Non existant chez l'adulte	0	Non
CD40	Besoin de données	Myélome multiple	0	Non
CD41	Besoin de données	Seins	0	Non

Ce tableau montre la rareté de biomarqueur chez les enfants comparées à l'adulte ou ils sont beaucoup plus présents au sein de la communauté scientifique.

**Au total, l'approche traditionnelle visant à établir un développement chez l'adulte avant de le transférer en pédiatrie s'applique de la même manière au niveau de la recherche de nouveaux biomarqueurs. Il va donc falloir développer des alternatives pour permettre le développement des biomarqueurs pédiatriques et leur validation.**

## 2) Mise en pratique de l'utilisation des biomarqueurs dans le développement pédiatrique oncologique

Les progrès de la médecine font que les traitements sont plus sûrs et plus efficaces et innovants. L'approche thérapeutique traditionnelle de prescrire le même médicament à l'ensemble des patients présentant le même tableau clinique, dans le même essai clinique est révolue pour les pathologies à haut risque de récurrence ou réfractaires. Cette approche prévaut aussi pour les enfants, qui ont trop longtemps été perçus comme des « mini adultes ». A l'heure actuelle, une amélioration significative des résultats a été observée chez les enfants atteints de cancer, avec un taux de survie à 5 ans de 82%, motivée par la stratification du risque et l'intensification de la chimiothérapie cytotoxique, et l'association d'approches multimodales de traitement. Aujourd'hui ce résultat stagne, avec des effets secondaires à long terme importants.

La prise en charge de chaque patient doit être de plus en plus individuelle en fonction de leur profil moléculaire, de l'environnement de la tumeur... Dans ce contexte, la médecine de précision devient primordiale avec l'aide de biomarqueurs, qui sont les outils nécessaires pour y parvenir.

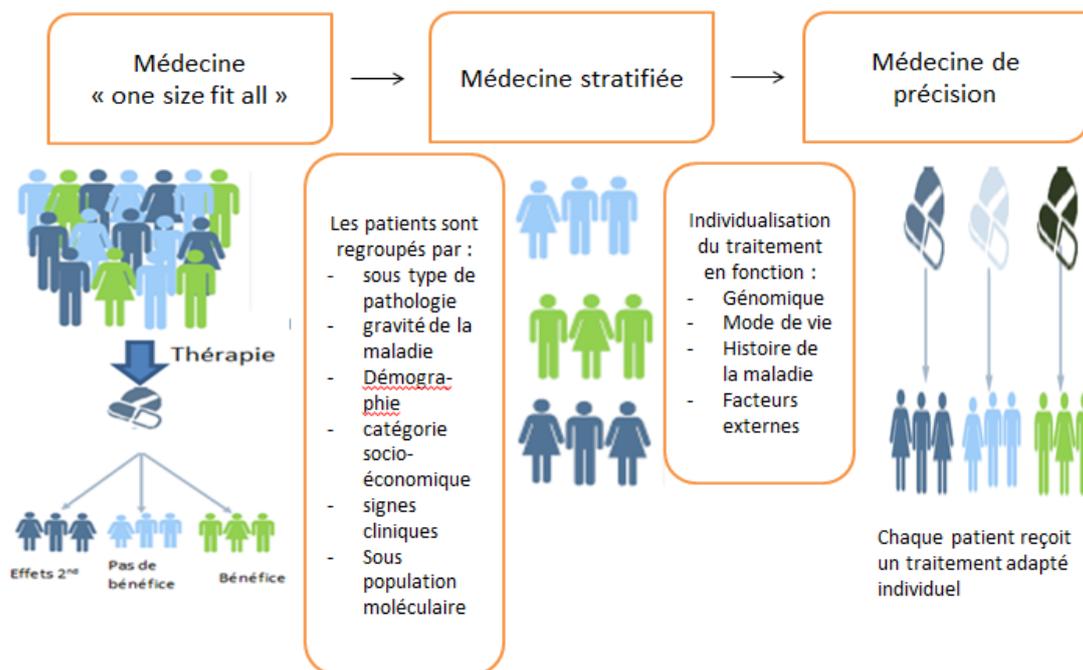
### a) La médecine de précision

L'approche actuelle en oncologie pédiatrique d'évaluation du génome des tumeurs a pour but d'intégrer des thérapies ciblées tant dans des essais cliniques que dans le traitement standard. L'objectif ultime de la médecine de précision est le même en oncologie pédiatrique que dans d'autres spécialités : guérir plus de patients et minimiser les effets secondaires à court et à long terme des traitements actuels associés, en ciblant précisément le patient qui va effectivement répondre au traitement.

La médecine de précision est décrite par le NIH : « une approche émergente pour le traitement des maladies et une prévention qui prend en compte la variabilité individuelle dans les gènes, l'environnement, et style de vie pour chaque personne » (81). Pour l'Union Européenne, la définition de médecine de précision est « perçue

comme le traitement approprié pour la bonne personne au bon moment ». Cette approche permet donc de cibler le traitement par rapport aux caractéristiques des patients (génomiques et autres). L'idée de la médecine de précision n'est pas nouvelle, mais les progrès récents de la science et des technologies ont permis d'accélérer le rythme de ce domaine de recherche (74)(82)(83)(84)(85).

Ci-dessous, la figure 14 explique l'évolution de la médecine « traditionnelle » vers celle de précision.



Source : J Nat Cancer Inst 2015, Oxford University ; Frost & Sullivan : New paradigm shift in treatment

Figure 14 (modifiée) : Evolution de la médecine « traditionnelle » vers celle de précision.

Les essais cliniques ont longtemps été menés sur un modèle de « one size fit all », ce qui signifie qu'une thérapie est testée sur une population non ciblée. A la suite de l'administration de cette thérapie, la population cible se divise en 3 groupes : ceux pour qui la thérapie fonctionne, ceux pour qui il n'y avait pas d'amélioration de leur pathologie et enfin ceux pour qui la thérapie a provoqué des effets secondaires. Afin d'améliorer la prise en charge, la médecine est devenue plus stratifiée c'est à dire, que la population était regroupée selon leur sous type, leur gravité de la pathologie,

leur catégorie socio-professionnelle, tout cela pour essayer limiter les risques liés aux essais cliniques et à l'administration des traitements. Par la suite, avec l'évolution des techniques de prises en charge ainsi que l'amélioration des technologies, la médecine est progressivement devenue une médecine de précision. La médecine de précision « prend en compte la variabilité individuelle dans les gènes, l'environnement, et style de vie pour chaque personne ». Cette approche de la médecine a pour objectif de proposer à chaque patient un traitement adapté à ses besoins du moment, à sa pathologie au moment de l'administration. Cette médecine de précision ne peut s'effectuer qu'à l'aide de différentes technologies capables de mesurer cette variabilité individuelle telle que les biomarqueurs.

- Des nouveaux essais cliniques

La médecine de précision a permis la mise en place de nouveaux essais cliniques : de type master protocole, qui permettent de corréler les nouveaux besoins du chercheur et les nouveaux besoins des patients, la figure 15 ci-dessous permet de montrer 3 différentes possibilités :

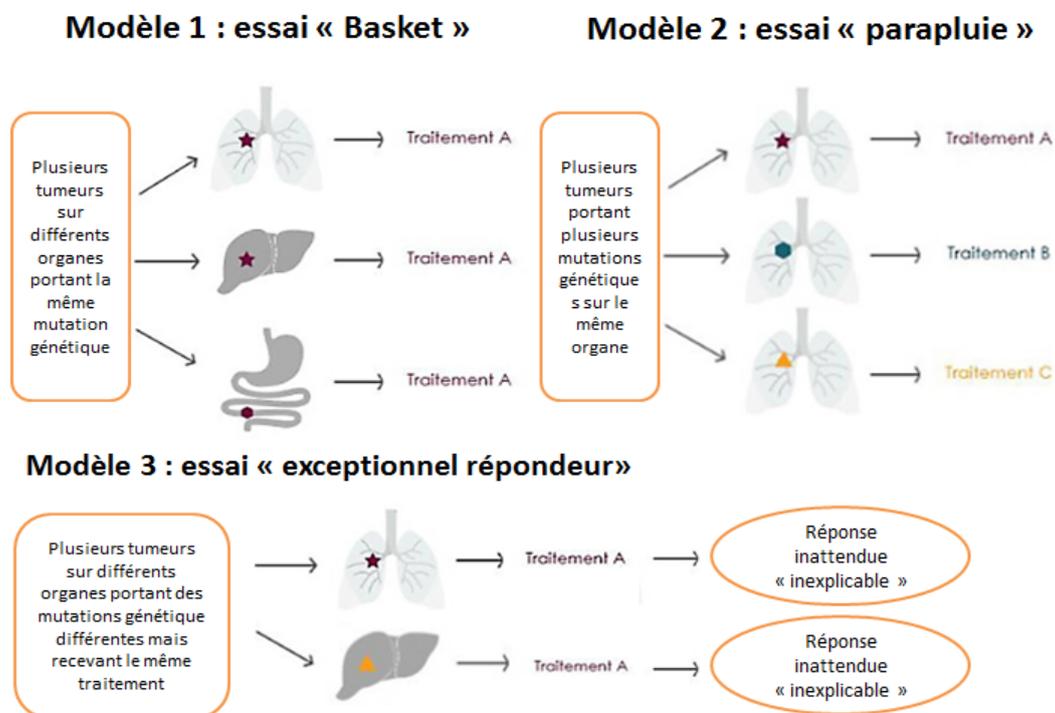


Figure 15 (modifiée) : Modèles d'essais centrés sur le patient pour des traitements de médecine de précision (86).

Dans ces schémas on distingue :

- L'essai « Basket » un candidat médicament cible une même mutation mais dans différents organes. La même mutation peut être présente dans plusieurs organes, un seul traitement peut alors convenir à toutes les personnes présentant cette mutation peu importe leur localisation.
  - L'essai « Parapluie » (Umbrella) où plusieurs médicaments permettent de cibler différentes mutations mais localisées dans un même organe. La plupart du temps, un cancer est dû à plusieurs mutations, ce qui justifie l'utilisation de traitements multimodaux pour traiter un seul cancer.
  - Le dernier correspond à des « exceptionnels répondeurs », c'est-à-dire qu'un patient peut répondre de manière exceptionnelle et inexplicable à un traitement. On cherche alors à savoir à quoi est due cette réponse. On décortique alors l'ensemble des données que disponibles pour ce patient pour essayer de le caractériser et comprendre sa réponse. Ceci peut apporter des éléments pour comprendre la pathologie et le mécanisme d'action du médicament, et ainsi pouvoir potentiellement traiter d'autres patients.
- Une nouvelle approche

La médecine de précision peut être vue comme un démembrement plus spécifique des sous-groupes d'une pathologie. Ces sous-groupes seraient alors classés en fonction de leur sensibilité face aux différents traitements, de leur capacité à répondre au traitement mais aussi de leur susceptibilité de développer ou non des effets secondaires. On peut avec cette précision avoir une stratégie préventive, coordonnée, fondée sur des preuves scientifiques. Elle repose sur le concept « le bon traitement pour le bon patient au bon moment ». Attention, elle n'est pas à mettre en compétition avec la méthode traditionnelle mais plutôt comme le prolongement de son approche en aidant à mieux comprendre le traitement d'une pathologie.

La médecine de précision dépasse les preuves scientifiques « traditionnelles ». Elle tend à fournir aux médecins des outils plus précis, ne se limitant pas à des preuves observables, ou à des examens cliniques externes ou internes mais poussant l'exploration jusqu'à l'échelle moléculaire. Le profil moléculaire du patient et de sa tumeur peut ainsi orienter le choix des médicaments ou des protocoles de traitement.

- Un ciblage plus précis

La médecine personnalisée est indissociable du développement des biomarqueurs. Les cibles comme expliquées ci-dessus ne peuvent être déterminées que grâce à des biomarqueurs, le suivi d'efficacité du traitement ne peut se justifier que grâce à l'intervention des biomarqueurs...

La méthode la plus « traditionaliste » vise à utiliser les biomarqueurs bien établis chez l'adulte et de les appliquer aux patients pédiatriques directement. Cette approche est analogue au processus du développement du médicament. Les biomarqueurs caractérisés et validés dans un contexte de pathologie adulte puis appliqués aux enfants atteints d'une maladie similaire reposent sur l'hypothèse que la maladie, son étiologie est similaire chez l'enfant et que le mécanisme d'action est le même, ceci en l'absence du contraire. Or cette approche se heurte aux problèmes décrits dans la partie 1 : les cancers pédiatriques sont différents de ceux adultes.

- De nouvelles stratégies

Une des stratégies viserait à se focaliser sur les mécanismes impliqués dans la pathologie de la maladie pédiatrique. C'est-à-dire comparer les processus du mécanisme d'action du médicament à un niveau moléculaire (protéomique, génomique, transcriptomique...) pour déterminer la pertinence des biomarqueurs et des interventions thérapeutiques préalablement approuvés chez l'adulte.

En se focalisant sur le mécanisme d'action on peut découvrir de nouvelles cibles chez l'enfant, et le potentiel de développement de nouvelles thérapies par des stratégies de réaffectation via des programmes tels que le programme Thérapeutique pour les maladies rares et négligées (TRND) au NIH.

#### b) *Le master protocole, son utilisation dans les essais pédiatriques*

Les *masters protocoles* sont des essais cliniques qui visent à intégrer la médecine de précision. Leur objectif est d'optimiser à l'aide de biomarqueurs, la capacité d'un essai clinique à démontrer plus rapidement l'innocuité ainsi que l'efficacité de nouvelles thérapies.

La conception et la réalisation de tels masters protocoles doivent respecter les mêmes principes et exigences que pour des essais cliniques actuels en oncologie pédiatrique, en tenant compte des particularités de cette population pédiatrique en particulier la rareté des patients atteints et leur hétérogénéité.

Par exemple, le modèle « parapluie » est composé de plusieurs cohortes recevant plusieurs traitements expérimentaux. Les sous-types de populations sont classés en fonction de leur profil moléculaire. Chaque patient est assigné à une thérapie ciblée en fonction de son profil tumoral, de la cible concernée ou du mécanisme d'action du médicament (87)(88)(89)(86).

Ces protocoles diminueront donc l'exposition à la thérapie potentiellement inefficace chez l'enfant à un stade précoce, phase I, permettant une étude confirmatoire d'efficacité en utilisant seulement le bras des patients répondeurs. Grâce à ce concept des masters protocoles, la population pédiatrique totale nécessaire à l'essai clinique sera diminuée, ou tout du moins mieux exploitée. Ainsi, l'étude aura un effectif moindre tout en prouvant une efficacité du médicament pour chaque sous-type de population.

Les critères d'inclusion ou d'exclusion dans ces essais sont moins restrictifs. Le but de ces essais est de soigner justement les patients pédiatriques qui sont issus d'un petit sous-ensemble de la population des cancers pédiatriques rares. Par conséquent, les critères de sélection ne doivent refléter que l'innocuité des molécules utilisées et l'exposition aux médicaments en fonction de leur classe d'âge. Il faut donc s'assurer que les critères d'éligibilité des patients soient scientifiquement appropriés et que l'équilibre entre la sécurité des patients et l'accessibilité des essais soit respecté.

Lors de la mise en place des *masters protocoles* une stratégie optimale doit être réfléchie concernant les biomarqueurs. Diverses stratégies peuvent alors être utilisées.

La première est idéalement l'utilisation d'un biomarqueur déjà validé et qui a été clairement défini dans le protocole.

La seconde stratégie est plus novatrice, c'est une stratégie d'enrichissement axée sur les biomarqueurs. La stratégie est basée sur le « tout venant » c'est-à-dire que

les patients inclus dans l'étude seront ceux qui auront répondu aux critères d'éligibilité mais indépendamment de leur statut identifié par le biomarqueur. Cette stratégie a pour intention d'analyser rétrospectivement les biomarqueurs et ainsi de leur définir une spécificité biologique sous-jacente. Cette dernière approche est utilisée lorsque les données et la compréhension de la biologie tumorale, des biomarqueurs sont insuffisantes. L'objectif est de créer une sous-population en fonction d'un ou de plusieurs de ces critères. Par exemple, les essais cliniques récents sur l'Entrectinib et le Larotrectinib pour les tumeurs exprimant la kinase du récepteur de tropomyosine (TRK) et le Dabrafenib pour les gliomes de bas grade ayant une mutation BRAF V600E, ont permis une meilleure caractérisation moléculaire et ont ainsi pu améliorer le développement de ces médicaments (74)(90).

L'essai de phase 1 du Larotrectinib pour le traitement des tumeurs malignes à fusion TRK est un exemple particulièrement réussi et intéressant. Les résultats préliminaires de ces essais chez des patients pédiatriques et adultes, présentés récemment ensemble, ont montré que les enfants traités auparavant avec l'inhibiteur de TRK, Larotrectinib, voient leur morbidité fortement diminuer par rapport aux approches actuelles. Ces résultats confirment le potentiel du Larotrectinib comme traitement pré-chirurgical chez les enfants atteints de tumeurs malignes à fusion TRK. Aucune réponse n'a par ailleurs été observée chez les patients dont les tumeurs étaient dépourvues de fusion TRK (91).

Cette conception d'essai permet d'établir une méthode efficace pour déterminer s'il existe des possibilités dans le traitement de la maladie, en fonction de l'altération moléculaire ou de la cible explorée.

Il est important aussi de mentionner que des modèles tumoraux pré-cliniques, s'ils sont disponibles, sont essentiels pour déterminer la cible. Ils permettent de générer des données significatives permettant de mieux identifier la possibilité d'action, la sécurité, ainsi que la prédiction de la tumeur pour cibler son inhibition.

L'utilisation d'une analyse rétrospective d'une population « tout venant », les études pré-cliniques, ou encore l'utilisation de modèles tumoraux permettent d'enrichir les futures phases d'essai clinique en phase précoce et les patients, comme les

développeurs, en tirent un bénéfice direct car elles permettent de mieux comprendre la sécurité et l'activité d'un nouvel agent ou d'un traitement en association.

**Pour conclure, l'utilisation de biomarqueur ne peut se faire que dans une nouvelle approche de la médecine traditionnelle. Le but ultime de la médecine de précision est le même en oncologie pédiatrique que dans d'autres spécialités : guérir plus de patients et minimiser les effets secondaires à court et à long terme des traitements actuels. En parallèle du concept de la médecine de précision, une nouvelle approche dans les essais cliniques est nécessaire pour mettre en œuvre son utilisation.**

c) L'application des biomarqueurs dans la pratique d'essais pédiatriques en oncologie à propos de deux exemples.

Deux exemples sont particulièrement pertinents concernant la démonstration de la médecine de précision dans le développement oncologique pédiatrique.

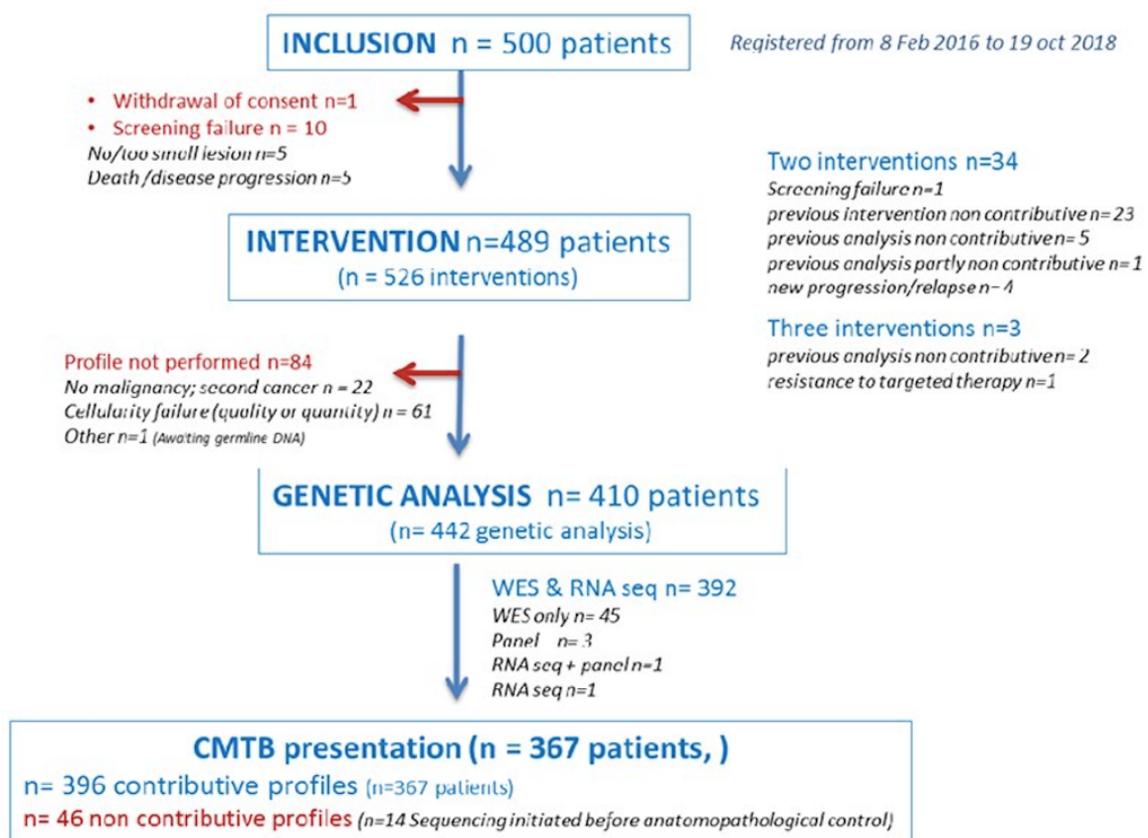
- MAPPYACTS (MoleculAr Pediatric and Young Adult Cancer Treatment Stratification) (Annexe 1)

Le programme MAPPYACTS est un essai clinique qui vise à identifier les anomalies moléculaires de 500 enfants atteints de cancer se trouvant en échec thérapeutique. C'est une étude clinique prospective, multicentrique, dont la preuve de concept vise à évaluer la possibilité de stratification du traitement des patients selon le profil moléculaire des tumeurs en rechute ou réfractaires chez l'enfant. Il utilise le séquençage génomique à haut débit pour analyser les tumeurs.

L'objectif de l'étude vise à définir un profil moléculaire dans les tumeurs malignes récurrentes / réfractaires afin de proposer le traitement le plus adapté et innovant. En parallèle de nouveaux médicaments conçus seront testés dans un essai clinique de phase précoce en fonction du profil moléculaire de l'enfant, par exemple l'essai clinique AcSé ESMART qui sera détaillé dans la suite de ce travail.

Le design de l'étude s'articule autour de patients âgés de moins de 18 ans au moment du diagnostic qui ont bénéficié d'une biopsie tumorale destinée à être analysée par WES (whole exome sequencing) et/ou par séquençage de l'ARN. Les résultats sont ensuite compilés dans un tableur dédié (MTB : molecular tumor board) et examinés à un rythme hebdomadaire par le médecin oncologue traitant lors de la réunion clinique du MTB (CMTB). Dans la mesure du possible, les patients sont ensuite inclus dans des essais cliniques fondés sur les recommandations du CMTB.

La figure 16 représente l'organigramme du déroulé de l'étude



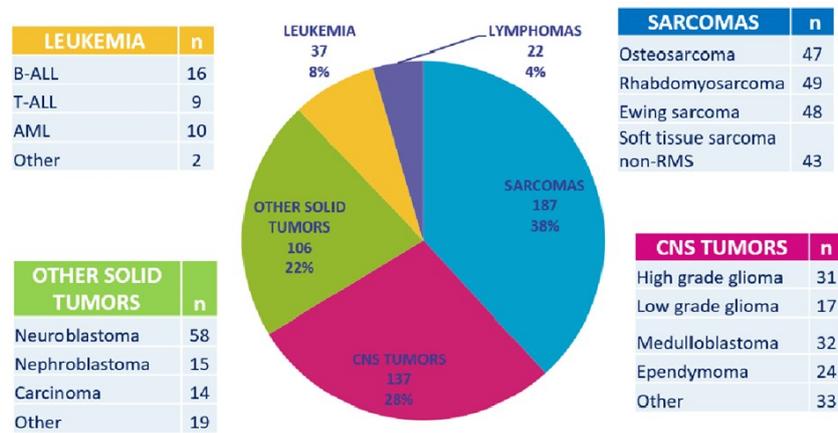
Source: ASCO annual meeting 2019: Can pediatric and adolescent patients with recurrent tumors benefit from a precision medicine program? The European MAPPYACTS experience

Figure 16 : Organigramme de l'étude MAPPYACTS (92)

500 patients ont été recrutés de février 2016 à octobre 2018 dans 17 centres en France, en Italie et en Irlande. Sur ces 500 patients, seulement 489 patients ont pu être inclus dans l'étude. Par la suite, 442 analyses génétiques ont été effectuées sur 410 patients. Au total 367 patients ont finalement été présentés au CMTB.

Les résultats de cette étude ont été présentés à l'ASCO Annual Meeting 2019.

La moyenne d'âge des patients lors de l'inclusion est de 13 ans (allant de 1 an à 33 ans). La figure 17, ci-dessous, représente la répartition du type de cancer dans la population incluse.



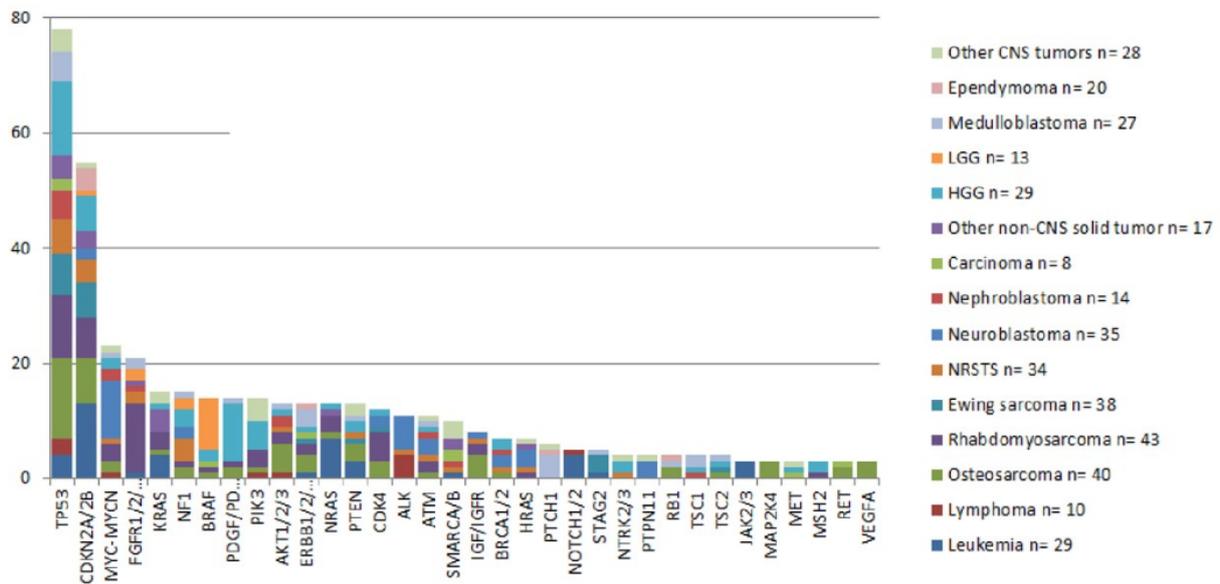
Source: ASCO annual meeting 2019: Can pediatric and adolescent patients with recurrent tumors benefit from a precision medicine program? The European MAPPYACTS experience

Figure 17 : Distribution des patients en fonction du type de cancers (92).

Au niveau des résultats, au moins une altération génétique tumorale considérée par le MTB comme cible thérapeutique potentielle a été identifiée dans 271 des cas sur 367 patients, c'est-à-dire 74% dont 7% des cibles possédant une modification considérée comme « prête à l'emploi » pour un traitement lors d'une rechute. Les modifications génétiques « prêtes à l'emploi » signifient qu'un médicament agissant sur ces modifications a été associé à une amélioration du résultat ou de l'activité anti tumorale au cours des essais cliniques (en monothérapie) dans un type de tumeur donné, ce médicament est donc approuvé et prêt à l'emploi. En revanche, dans 93% des cas, les cibles correspondent à un niveau expérimental et des essais de validation de concept tels que AcSé ESMART qui ont exploré des thérapies ciblées chez des patients.

Au total, 548 modifications activables ont été identifiées ; 311 SNV (single nucleotide variant), 208 CNAs (focal chromosomal copy number aberrations), 29 fusions de gènes. Ci-dessous la figure 18 correspond aux altérations génétiques majeures « actionnables » en fonction des types de cancers pédiatriques. Seuls les gènes

modifiés dans au moins 2 cas ont été présentés. Les altérations génétiques ont été considérées comme « actionnable » sur la base d'une fonction prévisionnelle établit statistiquement en tenant compte du gain ou de la perte de fonction ainsi que du moment où elles pouvaient être ciblées directement ou sur leur trajectoire.



Source: ASCO annual meeting 2019: Can pediatric and adolescent patients with recurrent tumors benefit from a precision medicine program? The European MAPPYACTS experience

LGG: lower grade glioma

HGG: high grade glioma

NRSTS: Non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas

Figure 18 : Altérations génétiques majeures jugées potentiellement actionnables en fonction des types de cancers pédiatriques.

A la suite de l'évaluation du profil moléculaire des tumeurs, sur les 271 patients ayant une altération génétique considérée par le MTB, 448 recommandations de traitement appariées ont été données par le CMTB, soit 1 à 5 par patients. Cependant, seulement 28% de ces patients, soit 76 patients sur 271 ont pu recevoir une thérapie adaptée (30% sur la figure 19). En revanche, malgré les recommandations de traitements appariés, 21% des patients ont reçu des thérapies non recommandées par le CMTB, 20% ont eu une réponse tumorale similaire aux anciennes thérapies reçues, et 11% des patients ont vu une progression de leur maladie. (Figure 19)

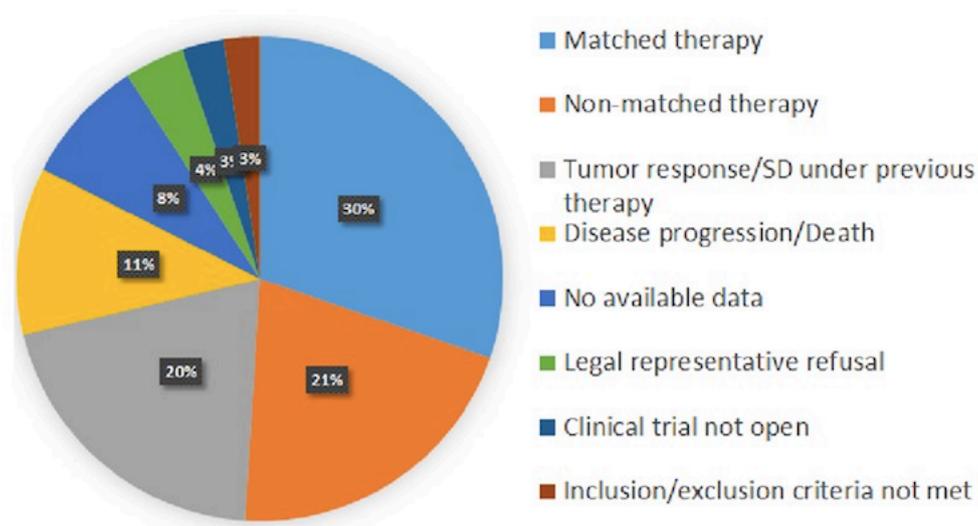


Figure 19 : Traitements reçus basés sur les recommandations du CMTB

Les 76 patients pour lesquels une thérapie adaptée a été administrée, ont reçu au total 85 thérapies ciblées. Dans le tableau X, ces 85 thérapies ciblées, sont représentées selon leurs cibles. 62 thérapies sont étudiées dans le cadre d'un essai clinique, dont la plupart le sont dans l'essai AcSé ESMART, et 23 thérapies sont, elles, administrées en dehors d'un essai clinique.

Tableau X : Représentation des traitements cibles appariés

Matched treatment within a clinical trial	N= 62	Matched treatment off-label/compassionate use	N = 23
AcSé-ESMART B (CDK4/6i + mTOR1i)	9	Multitarget tyrosine kinase inhibitors	9
AcSé-ESMART C (WEEi + carboplatin)	9	mTOR1i + chemotherapy	5
AcSé-ESMART D (PARPi + olaparib)	9	SMOi	3
AcSé-ESMART F (mTOR1/2i + TOTEM)	8	ALKi	3
AcSé-ESMART A (CDK4/6i + TOTEM)	5	mTOR1i	2
Multi-target tyrosine kinase inhibitors	4	MEKi	1
AcSé-ESMART E (mTOR1/2i)	3		
MEKi	3		
Anti-PD1	3		
ALKi	3		
NTRKi	3		
EZH2i	2		
AcSé-ESMART G (Anti-PD1 + cyclo)	1		

En conclusion, MAPPYACTS par son criblage moléculaire sur mesure a permis la mise en place de traitement ciblé, principalement par le biais d'essais cliniques précoces chez les patients atteints de cancers pédiatriques avec des tumeurs malignes récurrentes / réfractaires. Cependant, parmi les altérations génétiques moléculaires seulement 7% correspondaient à des médicaments déjà approuvés, et 93% correspondaient à des médicaments encore au niveau de la recherche ou à des essais précoces phase I/II comme AcSé ESMART. En ce qui concerne les patients ayant reçu une thérapie hors AMM, une collecte de données prospective va être mise en place en France dans le cadre de l'étude SACHA (Secured Access to innovative medicines for CHildren with cAncer) par la Société Oncologique Pédiatrique Française.

- AcSé ESMART (European Proof of Concept Therapeutic Stratification trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumor in children and adolescents) (Annexe 2)

AcSé ESMART est un essai clinique, qui a été lancé par l'ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer) en juin 2016 au niveau européen. C'est un essai clinique « Basket », multicentrique, de preuve de concept (Proof of concept), phase I / II, visant à explorer des thérapies ciblées dans une population de cancers enrichis avec des données moléculaires. Les bras de traitement correspondent à des molécules ciblées en monothérapie ou en combinaison. Son objectif principal est de permettre un accès à des thérapies innovantes plus rapidement, et en plus grand nombre aux patients pédiatriques.

Cet essai permet donc à des patients de tester un panel de molécules innovantes, seules ou en association. A ce jour, ce sont 10 molécules, mises à disposition gratuitement par les laboratoires pharmaceutiques Astra Zeneca, Novartis, Bristol-Myers-Squibb ; les 7 bras de traitement ont été présentés à l'ASCO Annual Meeting en 2019.

Cet essai devrait inclure 260 patients sur 3 ans, tous cancers pédiatriques confondus. Il est porté par le centre Gustave Roussy, et cofinancé par l'institut Curie, la fondation ARC et Imagine for Margo.

L'objectif principal de cet essai est : d'étudier l'intérêt des molécules innovantes proposées par les laboratoires, en termes d'efficacité et de tolérance aux niveaux cytologiques ou histologiques, chez les patients atteints de différents cancers, présentant une anomalie moléculaire ciblée.

Ces molécules n'ayant pas d'AMM dans cette indication, il est nécessaire de valider d'un part la dose recommandée pour la phase II (RP2D : recommended phase II dose) de chaque combinaison médicamenteuse, de définir le profil de toxicité d'une ou plusieurs doses ainsi que de définir l'activité primaire des monocomposants de la combinaison médicamenteuse utilisée.

Cette initiative permet également de garantir une égalité d'accès des patients aux traitements innovants sur le territoire français.

Les résultats de l'étude ont été présentés lors du congrès de l'ASCO 2019.

La population étudiée comprend 27 patients inclus d'octobre 2016 à avril 2018. La moyenne d'âge est de 15 ans avec un âge minimum de 4 ans et un âge maximum de 22 ans. Ces 27 patients ont été inclus pour tester 4 échelons de doses administrées. Le tableau XI représente les différents types de cancers de cette population.

Tableau XI : Histologie des différentes tumeurs des patients inclus

<b>Sarcomas</b>			
n = 19 (70,4%)	Rhabdomyosarcoma - alveolar	1	3,7%
	Ewing sarcoma	10	37,0%
	Osteosarcoma	6	22,2%
	Sarcoma CIC-DUX4	1	3,7%
	Synovialo Sarcoma	1	3,7%
<b>CNS Tumors</b>			
n = 3 (11,1%)	Ependymoma	1	3,7%
	Glioblastoma	1	3,7%
	Pinealoblastoma	1	3,7%
<b>Other Solid Tumors</b>			
n = 5 (18,5%)	Neuroblastoma	2	7,4%
	Nephroblastoma	2	7,4%
	Biliary tract cancer	1	3,7%
<b>Leukemia</b>			
n = 0; (0%)	NA	0	0,0%

Source : ASCO Annual Meeting 2019. AcSé ESMART: European Proof of Concept Therapeutic Stratification trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumor in children and adolescents – ARM D: Olaparib and Irinotecan

Ces 27 patients en fonction de leur profil moléculaire (voir MAPPYACTS – Tableau X, ci-dessus) ont été inclus dans les 7 différents bras détaillés dans le tableau XII.

Tableau XII : Les 7 bras de l'essai AcSé ESMART

ARM	Pathway	Target	Treatment	Enrichment	Pharma
Arm A	Cell Cycle	CDK4/6	Ribociclib + TOTEM*	50%	
Arm B			Ribociclib + Everolimus	50%	
Arm C	DNA repair	WEE1	AZD1775 + Carboplatin	50%	
Arm D		PARP	Olaparib + Irinotecan	50%	
Arm E	PI3K/AKT/mTOR	mTORC1/TORC2	Vistusertib (AZD2014)	100%	
Arm F			Vistusertib + TOTEM*	50%	
Arm G	Immune checkpoints	PD1	Nivolumab + CyclophoP** +/-RT***	NA	

\* topotecan + temozolomide ; \*\* cyclophosphamide ; \*\*\* radiotherapy

Source : ASCO Annual Meeting 2019. AcSé ESMART: European Proof of Concept Therapeutic Stratification trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumor in children and adolescents – ARM D: Olaparib and Irinotecan

Les résultats de ces 7 bras ont permis de définir la toxicité, la PK et ont montré une première analyse de l'activité des molécules testées.

Concernant la toxicité, la DLT (dose limiting toxicity) est apparue chez 7 des 24 patients étudiés. Sur les 7 patients, 4 ont présenté une toxicité gastro-intestinale, 2 patients ont présenté une toxicité hématologique et gastro-intestinale, et 1 patient a été sujet à une thrombocytémie. Le polymorphisme UGT1A1\*28 a été potentiellement mis en cause dans ces toxicités.

L'analyse de l'activité a été effectuée après une moyenne de 2 cycles de traitement reçus chez 23 patients. Chez ces 23 patients, 3 patients présentant respectivement un neuroblastome, un ostéosarcome et un pinéoblastome, ont eu une réponse partielle au traitement, et 8 patients ont vu la stabilisation de leur pathologie (4 Ewing sarcome, 2 néphroblastomes, 1 neuroblastome et 1 Ostéosarcome). D'autres études sont en cours pour analyser les différentes mutations ou des signatures ADN/ARN

chez les répondeurs et les non-répondeurs pour l'identification potentielle d'un biomarqueur pharmacodynamique.

**En conclusion, ces deux essais ont des résultats qui permettent d'améliorer nos connaissances en termes de biomarqueurs dans une stratégie de médecine de précision. A l'aide des biomarqueurs, l'optimisation des traitements pour des populations en échec thérapeutique est possible, toutes les pistes les plus innovantes sont explorées, enfant par enfant.**

**Cependant, l'étude des biomarqueurs est confrontée à certaines limites et doit faire face à de nouveaux défis éthiques, réglementaires et techniques.**

### 3) Discussion concernant les challenges des biomarqueurs en oncologie pédiatrique

Malgré les avantages apportés par les biomarqueurs, il reste de nombreux défis pour les intégrer dans le développement de médicaments pédiatriques innovants. Ces défis se retrouvent à toutes les phases de l'élaboration du médicament, allant des étapes réglementaires jusqu'à leur gestion technologique, leur approche éthique et leur usage en pratique courante purement pédiatrique.

#### a) Les défis de la réglementation des différents biomarqueurs

La réglementation des biomarqueurs diffère en fonction de l'utilisation du biomarqueur et de sa fonction. En soit, le biomarqueur n'a pas de statut réglementaire propre, il peut seulement être breveté. En revanche, l'outil utilisé pour l'identifier et/ou le doser à un statut réglementaire. Il devra être développé et mis sur le marché conformément à son cadre applicable c'est-à-dire soit dans le cadre d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV), soit dans le cadre de la réglementation d'un dispositif médical (DM), soit dans le cadre de la réglementation d'un médicament.

### Biomarqueur de type dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV)

Dans la majorité des cas, le biomarqueur correspondra à un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV), défini par la directive 98/79/CE. Un DMDIV est : « un réactif, un instrument ou un système destiné par son fabricant à être utilisé pour l'examen d'échantillons provenant du corps humain, dans le but de fournir une information, sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne ou sur une anomalie congénitale » (93). Le biomarqueur a pour but de fournir des informations concernant l'état physiopathologique d'un patient, exemple le dosage du PSA (Prostate Specific Antigen) pour le cancer de la prostate. Le marquage CE (Conformité Européenne) atteste de la fiabilité et de la conformité du biomarqueur qui doit donc répondre à plusieurs critères réalisés sous la responsabilité de l'industriel concernant notamment, la sécurité des patients, les performances qui doivent être atteintes, la balance bénéfice / risque qui doit être jugée acceptable.

### Biomarqueur de type dispositif médical (DM)

Le biomarqueur peut être un dispositif médical (DM), défini par la directive 93/42/CEE ou 90/385/CEE s'il répond à la définition de dispositif médical implantable actif. Un DM est : « un instrument, appareil, équipement ou encore un logiciel destiné, par son fabricant, à être utilisé chez l'homme à des fins, notamment, de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement, d'atténuation d'une maladie ou d'une blessure et dont l'action principale n'est pas obtenue par des moyens pharmacologique, immunologique ou métabolique » (93).

C'est par exemple le cas de l'imagerie anatomique (scanner, IRM : imagerie par résonance magnétique) ou de l'imagerie fonctionnelle (TEP : tomographie par émission de positrons). Dans le cas d'un DM, tout comme le DMIV, le marquage CE atteste de la fiabilité et de la conformité du biomarqueur qui doit donc présenter une balance bénéfice / risque qui doit être jugée acceptable.

Au niveau Européen, certaines directives relatives aux dispositifs médicaux (93/42/CE et 90/385/CE) ont été revues en 2010 suite à l'application de la directive 2007/47/CE. La révision de la directive 98/79/CE a eu lieu en en avril 2017 (2017/746). Cette directive a été révisée pour améliorer la santé, la sécurité, et renforcer certains aspects réglementaires tels que la supervision des organismes, ou encore la classification en fonction des risques.

## Biomarqueur diagnostique

Dans certains cas, le biomarqueur est une substance administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic par son identification. Ce biomarqueur est alors considéré comme un médicament de diagnostic, il doit obtenir une AMM conformément à la directive 2001/83/CE. Par exemple, le fluorodésoxyglucose est un analogue radiopharmaceutique du glucose. Il est utilisé dans l'imagerie médicale par TEP. Une fois injecté au patient, il a pour effet de métaboliser prioritairement les cellules très consommatrice de glucose, comme c'est le cas pour les cellules cancéreuses. Il permet donc l'identification de certaines tumeurs.

Pour obtenir une AMM, le biomarqueur devra démontrer son efficacité et sa sécurité au cours d'essais cliniques. Ce développement est décrit dans la guideline de l'EMA « Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents ».

## Biomarqueur dans les essais cliniques

Lors des essais pré-cliniques et cliniques, le promoteur est libre de l'utilisation de ces biomarqueurs qu'il aura identifiés lui-même. Cependant, pour permettre l'utilisation des biomarqueurs au cours des essais cliniques, le promoteur doit préalablement effectuer une demande d'autorisation auprès de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et du CPP (Comité de Protection des Personnes).

Dans sa demande, le promoteur doit expliquer clairement le but de l'utilisation du biomarqueur, sa fonction, ses avantages, ses inconvénients. Cette notice d'information doit s'appuyer sur une grande variété d'informations bibliographiques. En fonction des avantages identifiés, le promoteur définira le type et la quantité de données nécessaires à la validation de son utilisation. Le degré d'incertitude acceptable du biomarqueur sera calculé en fonction de sa sensibilité et spécificité.

L'utilisation d'un biomarqueur doit s'adapter au contexte de l'essai clinique et de ses spécificités. L'essai clinique a pour but de déboucher sur une autorisation de mise sur le marché pour le médicament testé. Pour cela il faut qu'il existe des preuves irréfutables démontrées scientifiquement et étayées par données précises, fiables, sensibles et spécifiques.

Comme vu précédemment, les biomarqueurs peuvent être de plusieurs types mais ils conservent un objectif commun : le biomarqueur utilisé lors d'un essai clinique doit constituer une mesure valide suffisante pour apporter la démonstration requise par l'essai. Par exemple, un biomarqueur de sécurité doit apporter une mesure valide pour certifier de sa sécurité.

Grâce à certains types de biomarqueurs, un objectif secondaire peut être de diminuer la population, ou tout du moins d'avoir une population plus ciblée en ne gardant qu'une puissance nécessaire pour conclure l'essai. Comme pour le médicament Crizotinib qui a un biomarqueur de prédiction le gène ALK, qui détermine la réponse favorable au traitement.

L'utilisation d'un test non validé sur le plan analytique ou d'un biomarqueur pronostique non informatif pourrait entraîner l'échec de la mise en évidence d'un effet médicamenteux en raison d'un enrichissement insuffisant pour les patients présentant une probabilité plus élevée d'événements pouvant entraîner une puissance statistique insuffisante pour l'essai. Les données doivent être exploitables pour une future demande d'AMM ; la validité, la performance et l'évaluation du biomarqueur doivent être validées par l'EMA.

Malgré ces contraintes réglementaires, la recherche académique et l'industrie pharmaceutique sont encouragées à continuer le développement des biomarqueurs et l'EMA développe des structures pour aider la soumission de projets en lien avec les biomarqueurs.

En effet, les autorités réglementaires sont conscientes de l'opportunité des biomarqueurs au niveau industriel mais aussi de leur importance pour les patients. Il y a donc eu mise en place de 3 dispositifs par l'EMA pour permettre une meilleure approche concernant cette évolution :

- a) l'« Innovation task force » qui regroupe des compétences scientifiques, réglementaires et juridiques. Elle a été créée pour maintenir la coordination au sein de l'Agence et assurer un dialogue précoce avec les industriels sur les aspects d'innovation du développement des médicaments.
- b) la « Procédure de qualification des nouvelles méthodes et technologies », pour une discussion ciblée sur la validation du biomarqueur,

- c) les « Avis scientifiques » pour une discussion sur l'utilisation des biomarqueurs dans le cadre du développement d'un nouveau médicament

La position des instances réglementaires est cruciale pour le développement de nouveaux biomarqueurs en parallèle à de nouvelles molécules, il faut essayer de concilier au mieux l'exigence scientifique et la possibilité pour le plus grand nombre d'accéder rapidement à un traitement efficace.

## b) Les défis techniques des différents biomarqueurs

- Génomique pédiatrique

La majorité des cancers pédiatriques se caractérise par une faible charge mutationnelle et peu de gènes mutés de façon récurrente. La charge mutationnelle est un ratio entre le nombre de gènes tumoraux altérés par rapport au nombre total de gènes étudiés. Des études POPLAR et OAK ont montré que ce ratio serait le biomarqueur permettant d'améliorer la prédiction de l'efficacité de l'immunothérapie (94)(95). Dans les cancers pédiatriques le taux de mutations somatiques est compris entre 0,17/Mb pour les leucémies myéloïdes et les néphroblastomes et 0,79/Mb pour les ostéosarcomes, donc largement inférieur aux 1-10/Mb observés chez les adultes et à l'extrême opposé du mélanome et du cancer du poumon qui dépassent 100/Mb. La biologie des cancers pédiatriques est caractérisée plutôt par la présence de variation du nombre de copies de segments d'ADN (Copy Number Variation – CNV), de mutations dans les régulateurs épigénétiques (exemple de SMARCB1 dans la tumeur rhabdoïde) ou de réarrangements chromosomiques (96)(97).

Néanmoins, les aberrations moléculaires connues pour causer les tumeurs peuvent être importantes pour de rares sous populations de tumeur pédiatrique. L'objectif est de continuer à générer des informations à partir de la génomique et de biomarqueurs tumoraux qui analyse les tumeurs pédiatriques ainsi que de développer de modèles pré-cliniques et des modèles cliniques, pouvant établir la validation de thérapies ciblées. Cette étape est cruciale pour améliorer le développement des médicaments et augmenter la probabilité d'identifier des traitements efficaces potentiels. Par exemple, une récente découverte a été faite sur le DIPG (gliome infiltrant du tronc

cérébral), une tumeur dont la biopsie n'est quasiment jamais réalisée du fait du risque trop élevé pour l'enfant. Plus récemment, des protocoles ont été mis en place pour effectuer une biopsie stéréotaxique (une biopsie qui permet d'atteindre des zones du cerveau avec une précision millimétrique) au moment du diagnostic et qui ont conduit à la découverte d'oncohistones (c'est-à-dire des histones mutantes) spécifiques non encore connues en cancérologie, dans cette tumeur et même dans aucune autre tumeur (98).

Une autre possibilité pour découvrir de nouveaux biomarqueurs génomiques serait de pouvoir « ressusciter » des médicaments qui se sont montrés insuffisamment efficaces par le passé où ayant montré trop « d'effets indésirables ». Des analyses rétrospectives des données d'études pré-cliniques et cliniques pourraient permettre d'identifier alors par un génotypage spécifique un biomarqueur aidant à prédire la réponse au médicament. Par exemple, le Lotronex® (alosetron, GlaxoSmithKline) peu après avoir reçu l'autorisation de la mise sur le marché de la FDA (juin 2002) a été retiré du marché suite à des effets indésirables trop élevés dont des complications intestinales sévères. En 2004, la FDA a autorisé son retour sur le marché selon certaines conditions, dont des analyses pour déterminer si le patient exprime les variants du cytochrome P450 responsables de la métabolisation de l'alosetron et donc responsable des effets secondaires graves (99).

- Les biobanques pédiatriques

Des études pré-cliniques/cliniques *in vitro* ou *ex vivo* permettent de montrer la preuve de concept d'une molécule testée. Les biobanques sont alors d'une aide précieuse. Contrairement aux adultes, les biobanques qui contiennent des données de patients « normaux » et qui sont utilisées dans les études cliniques adultes n'existent que rarement chez les enfants. Les biobanques pédiatriques qui couvriraient tout le spectre des stades du développement pédiatrique sont extrêmement rares. Par conséquent il est difficile de pouvoir corrélérer des protéomes, métabolomes « normaux » à des protéomes, métabolomes « pathologiques » dans toutes les tranches d'âges pédiatrique, dans tous les tissus spécifiques. Ces difficultés peuvent entraîner une impossibilité de pouvoir statuer convenablement sur la balance bénéfique / risque du médicament pédiatrique. Créer ces biobanques pédiatriques

posent un problème éthique et nécessite des ressources pour coordonner le prélèvement des échantillons et leur traitement rapide afin de préserver l'intégrité de l'échantillon.

En effet les biobanques vont devoir s'assurer que les ressources biologiques ont été prélevées dans le respect des règles d'information et de consentement ou de non-opposition applicable à la collecte des ressources biologiques concernées, et qu'au préalable une vérification des prérequis légaux (autorisations/déclarations/avis de Comités) ait été faite. Les biobanques doivent présenter des garanties pour certifier du bon usage des ressources biologiques, avec identification des personnes responsables.

Concernant en particulier les modalités d'inclusions de personnes vulnérables telles que les enfants, dans un projet ou programme de recherche incluant une biobanque il existe des restrictions particulières. L'Article L. 1121-7 du CSP dispose que « *Les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures et dans les conditions suivantes :*

*→ soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;*

*→ soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres mineurs. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal ».*

La plupart des recherches chez les enfants sont non-interventionnelles, elles ne présentent donc que peu de risque. Néanmoins, pour les recherches en génétique, des questions spécifiques se posent concernant le consentement, les types de maladies recherchés etc ...

*« Par dérogation à l'article 16-10 du code civil et au premier alinéa de l'article L. 1131-1 du CSP, l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins de recherche scientifique peut être réalisé à partir d'éléments du corps de cette personne prélevés à d'autres fins lorsque cette personne, dûment informée de ce projet de recherche, n'a pas exprimé son opposition. Lorsque la personne est un mineur ou un majeur en tutelle, l'opposition est exprimée par les titulaires de l'autorité parentale ou le tuteur. Lorsque la personne est un majeur hors d'état*

*d'exprimer son consentement et ne faisant pas l'objet d'une tutelle, l'opposition est exprimée par la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6, à défaut de celle-ci, par la famille ou, à défaut, par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables. »*

Le principe de consentement des deux titulaires de l'autorité parentale (habituellement le père et la mère) à ce type de recherche, quel que soit le risque associé, est maintenu. Cependant dans sa nouvelle rédaction, le consentement d'un seul des titulaires de l'autorité parentale s'avère possible à condition que :

*« → la recherche ne comporte que des risques et des contraintes minimales,  
→ le mineur ne se prête pas à la recherche à titre de volontaire sain ».*

Toutes ces conditions mettent en difficulté la création de biobanque pédiatrique.

- Les considérations éthiques

#### Utilisation des données de l'essai clinique

Aujourd'hui les données personnelles de chacun doivent être préservées et le stockage, l'utilisation et la manipulation de ces données est un challenge.

Les biomarqueurs, dans leur ensemble, se retrouvent directement concernés. Toutes les données médicales collectées au cours de l'essai peuvent être utilisées pour la recherche sur les biomarqueurs et sont stockées sur des plateformes sécurisées.

La recherche sur les biomarqueurs durant un essai clinique doit respecter ce qui est précisé et détaillé dans le protocole, lui-même approuvé par le comité d'éthique et accepté par le patient par consentement. La réglementation de 2017 en fait mention *« les droits du participant à l'intégrité physique et mentale, au respect de la vie privée et à la protection des données le concernant conformément à la directive 95/46/CE sont préservés ».*

## Spécificité de la médecine personnalisée

De plus, un autre défi plus vaste concerne tout particulièrement la médecine personnalisée. En effet avec cette approche de la médecine on ne traite qu'une petite partie de la population, qui est proportionnellement très inférieure à la population totale. Ce qui signifie que la recherche concernant cette approche médicale avec toutes les spécificités qui en découlent (biomarqueurs notamment ...) n'apportera des bénéfices concrets qu'à une faible proportion de patients. Or, il ne faut pas oublier la majeure partie de la population qui reste malade et pour laquelle cette recherche ne débouche pas sur une amélioration concrète. Les traitements innovant doivent continuer à voir le jour pour cette partie de la population malade ainsi que pour la sous-population très spécifique (100).

- Nécessité d'une collaboration entre entités

Aujourd'hui un nombre considérable de molécules innovantes sont testées dans des essais cliniques chez l'adulte, et selon la réglementation européenne pédiatrique de 2007, doivent être pour la plupart testées chez les enfants. Or la rareté des cancers pédiatriques rend difficile le recrutement et la réalisation d'essais chez l'enfant ceci d'autant plus qu'un nombre important de molécules sont en compétition. La collaboration entre tous les acteurs de l'industrie du médicament est devenue primordiale. Cette collaboration doit se faire entre la recherche académique, l'industrie ainsi que les autorités compétentes et les associations de patients et de parents. Elle est devenue essentielle pour veiller à ce que les protocoles soient correctement conçus afin que les essais soient réalisables et puissent donner des résultats probants.

La collaboration entre industriels commence à se mettre en place en particulier dans le domaine de l'oncologie pédiatrique. Elle est complexe car chaque compagnie pharmaceutique a une stratégie de développement propre, faisant intervenir des candidats médicaments évolués à des stades plus ou moins avancés et possédant des mécanismes d'action différents. Cet ensemble de paramètres différents rend pour le moment la coordination difficile.

Une stratégie globale entre partenaires multiples permettra le concept de priorisation des médicaments en développement dans l'inclusion des essais cliniques. En cas de besoin médicaux de haut niveau, c'est-à-dire concernant des pathologies dénuées d'alternative thérapeutique les efforts de chacun doivent se concentrer sur les molécules les plus innovantes et les plus prometteuses. La communauté pédiatrique est consciente de la nécessité de la collaboration pour pouvoir étudier, traiter et guérir au mieux les cancers pédiatriques. Plusieurs groupes coopératifs ont été mis en place avec cet objectif. Aux Etats-Unis, on peut citer le groupe coopératif COG (Children Oncology Group), en Europe l'ITCC qui sont parmi les plus engagés dans cette démarche qui s'étend à de nombreux autres centres universitaires en oncologie pédiatrique clinique et à des consortiums industriels dans le but d'accélérer l'évaluation des médicaments. Il est essentiel d'engager une communication et une surveillance transparente entre tous les collaborateurs qui peuvent bénéficier de ces synergies. Les données partagées entre les collaborateurs peuvent être utilisées pour éclairer des décisions de recherche future.

En Europe, cette stratégie est active et fonctionne au travers de la plateforme ACCELERATE. Cette plateforme est une initiative conjointe multi-acteurs unique co-organisée par le CDDF (Cancer Drug Development Forum), l'ITCC et SIOPE (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique). Elle offre un forum transparent pour les intervenants comme les organisations académiques, industriels, les réseaux de réglementation de l'UE (Union Européenne) ou des associations de patient et de parents.

Les objectifs sont :

- de collaborer et résoudre conjointement des obstacles spécifiques à la pédiatrie
- d'obtenir des traitements plus efficaces et plus rapides pour les enfants et les adolescents atteints de cancer, y compris la mise en place de modifications nécessaires aux réglementations sur les médicaments pédiatriques

De même, un forum stratégique est organisé conjointement par l'EMA et la FDA.

Ce forum est une réunion scientifique pour partager des informations et progresser dans l'apprentissage de la pédiatrique. Les intervenants sont académiques, industriels, réglementaires ou appartiennent à des associations de patients ou de parents... C'est un cadre pré-concurrentiel qui permet d'informer de la stratégie du développement des médicaments en cours chez les industriels, les décisions qui seront prises lors de ce forum ont pour but de faciliter l'introduction de traitements innovants dans l'oncologie pédiatrique. En pratique, une pathologie oncologique pédiatrique ainsi que des classes thérapeutiques innovantes font l'objet de forum annuel.

Le premier forum a eu lieu en janvier 2017, et le rôle de l'inhibition des ALK dans les tumeurs malignes chez les enfants a été discuté. Le comité a examiné 6 inhibiteurs d'ALK approuvés ou en cours de développement chez les adultes. Sachant que ces 6 inhibiteurs d'ALK ne pourraient pas être tous développés chez les enfants au regard de la rareté de la population, la priorité a été donnée à des molécules ayant un mécanisme d'action démontré (d'où l'utilisation importante des biomarqueurs), contenant des données non cliniques suffisantes sur l'activité anti tumorale, des données cliniques adultes permettant d'utiliser une dose et une formulation initiale appropriée pour l'enfant, des données sur la sécurité de la molécule et son plan de surveillance pour atténuer au maximum les risques possibles ... Cette collaboration doit prioriser pour améliorer la prise en charge du développement médicamenteux pour la population pédiatrique oncologique.

- Limitations dans l'interprétation de profils génomiques

Le profil moléculaire d'une tumeur ne remplace pas l'histologie, comme le démontre l'absence de bénéfice clinique constaté dans les essais SHIVA et SAFIR (101).

SHIVA est une étude à l'initiative de l'Institut Curie, chez des patients présentant tous types de cancers et ayant déjà subi différents traitements conventionnels. A la suite d'un prélèvement d'une lésion tumorale chez le patient, une carte génétique est établie puis analysée pour identifier les séquences susceptibles de présenter des

anomalies dont on pense qu'elles sont à l'origine du processus de cancérisation. Par la suite, cette carte génétique va permettre de guider les patients vers un traitement ciblé. La carte génétique de la tumeur des patients a été réalisée en moins de 4 semaines. Néanmoins, sur 100 patients étudiés, seulement 40% d'entre eux ont eu des anomalies moléculaires correspondant à une thérapie ciblée disponible. L'étude SAFIR a été basée sur les mêmes principes effectués chez 423 patientes atteintes de cancer du sein. Malgré l'identification de mutations, le traitement adéquat pour pallier cette modification n'est pas toujours disponible. Ainsi seulement une cinquantaine de patientes ont pu bénéficier d'une thérapie ciblée.

Toutes ces études ont pour objectif d'identifier de plus en plus de mutations. S'ajoute à cette multitude de mutations inconnues, la complexité d'interprétation au niveau des différents profils tumoraux des patients (au niveau de leur détection et de la quantité d'informations disponibles dans la bibliographie). Ces obstacles sont majeurs et il est nécessaire de les dépasser pour identifier de véritables signatures oncogéniques et ainsi trouver de nouveaux traitements.

L'épigénétique est une nouvelle dimension qui s'ouvre pour permettre de mieux comprendre la biologie tumorale. Il s'agit de l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN, ce qui implique que les modifications épigénétiques sont réversibles.

Les limites pourront être surmontées notamment par l'utilisation de nouveaux outils de diagnostics mais aussi par une meilleure connaissance de la biologie tumorale avec l'aide de l'épigénétique notamment. Les avancées de la bio-informatique pourront là aussi, permettre de mieux comprendre les informations générées par ces nouvelles techniques.

- Plans d'action gouvernementaux

L'INCa (Institut national du cancer) a commencé à mettre en place de nombreuses actions notamment dans le cadre des plans cancers gouvernementaux, celui de 2014-2019 consacre un de ces 17 objectifs à la médecine personnalisée. Dans ce cadre, une mise en place de financement et de structures est dédiées à la recherche

translationnelle, à la recherche clinique ou aux soins, comme les Sites de Recherche Intégrée en Cancérologie (SIRIC), les Centres Labellisés INCa de Phase Précoce (CLIP<sup>2</sup>) ou les plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers, comme pour le programme AcSé. De même, une réflexion éthique s'établit autour du potentiel coût des traitements ou des enjeux éthiques du consentement sur les données génomiques. Le Comité Consultatif National d'Éthique a publié en 2016, un avis sur « la Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit ». Cela démontre une réelle appétence sur l'évolution des domaines de la recherche génomique.



## Conclusion

L'avènement de la médecine de précision est indissociable du développement des biomarqueurs et permet d'envisager des traitements plus ciblés, qui pourraient permettre d'optimiser les chances de guérison en association avec la chimiothérapie, plus particulièrement encore en pédiatrie. L'utilisation des biomarqueurs n'en est qu'à son début, mais les bénéfices sont d'ores et déjà majeurs pour la population malade qui en bénéficie.

Cependant, cette utilisation implique de nombreux changements : les essais cliniques doivent s'appuyer sur des nouveaux concepts, de nouveaux outils d'évaluations et une réglementation qui doit également évoluer, en particulier en ce qui concerne les dossiers d'enregistrement de molécules innovantes.

La sélection des biomarqueurs doit présenter une dynamique et des corrélations fortes avec des critères cliniques bien documentés. Cela a pour but d'optimiser la recherche du dosage optimal des molécules, de réduire le nombre de patients nécessaires aux essais cliniques et donc les coûts imputables au développement, notamment grâce au développement des simulations et de la modélisation des déterminants de l'effet thérapeutique.

L'application des biomarqueurs au sein de la médecine de précision s'accompagne de nouveaux défis, d'enjeux éthiques notamment sur la protection des données personnelles et leur partage qui s'avère nécessaire aux progrès de la recherche. Mais la problématique de la recherche génétique est elle aussi une question à laquelle il faudra répondre pour permettre le plein essor des biomarqueurs. Enfin, les collaborations entre les différents acteurs de la recherche et du développement pédiatrique doivent permettre un partage désormais nécessaire des données, souvent rares en pédiatrie.

Le développement des biomarqueurs pour une réelle personnalisation des traitements n'en est qu'à son début, mais les bénéfices sont déjà majeurs pour une partie de la population. L'accélération du développement des médicaments, l'amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients et la meilleure compréhension de la biologie tumorale sont des bouleversements qui vont influencer profondément l'oncologie moderne et future. La discussion autour des biomarqueurs nous conduit néanmoins à soulever des questions qui méritent une réflexion

multidisciplinaire : qui doit assurer la validation des biomarqueurs pour ensuite pouvoir les utiliser dans le développement du médicament, quelles structures peuvent prendre en charge les biomarqueurs ? Et pour finir, un biomarqueur approuvé pour un médicament précis est-il utilisable pour d'autres molécules de la même classe ou définies par un mécanisme d'action identique ? Probablement, si les modèles thérapeutiques ne diffèrent en rien. En revanche, il sera plus difficile de justifier qu'un biomarqueur donné soit d'emblée autorisé pour une autre classe, visant le même objectif thérapeutique, surtout si elle repose sur un modèle thérapeutique très différent.

## Bibliographie

1. Pflieger M, Bertram D. ICH E11 : développement d'un médicament pédiatrique : comparaison entre les États-Unis, l'Union Européenne et le Japon. Archives de Pédiatrie. oct 2014;21(10):1129- 38.
2. Lacour B, Clavel J. Aspects épidémiologiques des cancers de l'enfant. LA REVUE DU PRATICIEN. 2014;64:29.
3. Les cancers en France, Les Données, INCa, édition 2015. Institut National du cancer; 2015 avr p. 236.
4. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. The Lancet Oncology. juin 2017;18(6):719-31.
5. Wabinga HR, Namboozee S, Amulen PM, Okello C, Mbus L, Parkin DM. Trends in the incidence of cancer in Kampala, Uganda 1991-2010: Trends in cancer incidence-Kampala, Uganda. Int J Cancer. 15 juill 2014;135(2):432-9.
6. Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, Frazier AL, Atun R. Estimating the total incidence of global childhood cancer: a simulation-based analysis. The Lancet Oncology. avr 2019;20(4):483-93.
7. Gremy I, Telle-Lamberton M. Les cancers chez l'enfant de moins de 15 ans en île de France. Observatoire Régional de Santé île de France; 2018 sept p. 48.
8. Lacour B, Goujon S, Guissou S, Guyot-Goubin A, Desmée S, Désandes E, et al. Childhood cancer survival in France, 2000–2008: European Journal of Cancer Prevention. sept 2014;23(5):449-57.
9. Chastagner P, Doz F, Klein O, Bernier V, Schmitt E, Gauchotte G, et al. Tumeurs cérébrales primitives de l'enfant. EMC - Pédiatrie. oct 2017;12(4):21.
10. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh J-W, Lacour B, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. The Lancet. déc 2004;364(9451):2097-105.
11. Gupta S, Howard SC, Hunger SP, Antillon FG, Metzger ML, Israels T, et al. Treating Childhood Cancer in Low- and Middle-Income Countries. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, éditeurs. Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition

(Volume 3) [Internet]. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2015 [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343626/>

12. Howard SC, Zaidi A, Cao X, Weil O, Bey P, Patte C, et al. The My Child Matters programme: effect of public–private partnerships on paediatric cancer care in low-income and middle-income countries. *The Lancet Oncology*. mai 2018;19(5):e252-66.
13. Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, Frazier AL, Girardi F, Atun R. Global childhood cancer survival estimates and priority-setting: a simulation-based analysis. *The Lancet Oncology*. juill 2019;20(7):972-83.
14. Bhakta N, Force LM, Allemani C, Atun R, Bray F, Coleman MP, et al. Childhood cancer burden: a review of global estimates. *The Lancet Oncology*. janv 2019;20(1):e42-53.
15. Heinz BC, éditeur. *Trends in Hodgkin's disease research*. New York: Nova Biomedical Books; 2005. 272 p.
16. Petit A. Syndrome de prédisposition aux cancers de l'enfant : ce qu'il faut en savoir. *Revue générale Cancérologie*. 77<sup>e</sup> éd. mars 2013;7.
17. Spector LG, Pankratz N, Marcotte EL. Genetic and Nongenetic Risk Factors for Childhood Cancer. *Pediatric Clinics of North America*. févr 2015;62(1):11-25.
18. INSERM. *Cancer et environnement - Facteurs de risque chez l'enfant*. :367-77.
19. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol*. févr 1997;70:130-9.
20. Von Behren J, Spector LG, Mueller BA, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, et al. Birth order and risk of childhood cancer: A pooled analysis from five US States. *Int J Cancer*. 1 juin 2011;128(11):2709-16.
21. Hernández A, Menéndez P. Linking Pesticide Exposure with Pediatric Leukemia: Potential Underlying Mechanisms. *IJMS*. 29 mars 2016;17(4):461.
22. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene*. août 2004;23(38):6429-44.
23. Breneman JC, Donaldson SS, Constine L, Merchant T, Marcus K, Paulino AC, et al. The Children's Oncology Group Radiation Oncology Discipline: 15 Years of Contributions to

the Treatment of Childhood Cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. juill 2018;101(4):860-74.

24. DeCamp M, Joffe S, Fernandez CV, Faden RR, Unguru Y, on behalf of the Working Group on Chemotherapy Drug Shortages in Pediatric Oncology. Chemotherapy Drug Shortages in Pediatric Oncology: A Consensus Statement. *PEDIATRICS*. 1 mars 2014;133(3):e716-24.

25. Wedekind MF, Denton NL, Chen C-Y, Cripe TP. Pediatric Cancer Immunotherapy: Opportunities and Challenges. *Pediatr Drugs*. oct 2018;20(5):395-408.

26. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. janv 2017;541(7637):321-30.

27. Capitini CM, Otto M, DeSantes KB, Sondel PM. Immunotherapy in pediatric malignancies: current status and future perspectives. *Future Oncology*. juill 2014;10(9):1659-78.

28. Feucht J, Kayser S, Gorodezki D, Hamieh M, Döring M, Blaeschke F, et al. T-cell responses against CD19<sup>+</sup> pediatric acute lymphoblastic leukemia mediated by bispecific T-cell engager (BiTE) are regulated contrarily by PD-L1 and CD80/CD86 on leukemic blasts. *Oncotarget* [Internet]. 22 nov 2016 [cité 25 oct 2019];7(47). Disponible sur: <http://www.oncotarget.com/fulltext/12357>

29. Capitini CM, Mackall CL, Wayne AS. Immune-based therapeutics for pediatric cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*. févr 2010;10(2):163-78.

30. Fischer M. Targeted Therapies in Pediatric Oncology. *Drug Res (Stuttg)*. nov 2018;68(S 01):S14-S14.

31. Adamson PC, Houghton PJ, Perilongo G, Pritchard-Jones K. Drug discovery in paediatric oncology: roadblocks to progress. *Nat Rev Clin Oncol*. déc 2014;11(12):732-9.

32. Ramirez LY, Huestis SE, Yap TY, Zyzanski S, Drotar D, Kodish E. Potential chemotherapy side effects: What do oncologists tell parents? *Pediatr Blood Cancer*. avr 2009;52(4):497-502.

33. Lebaron S, Zeltzer LK, Lebaron C, Scott SE, Zeltzer PM. Chemotherapy side effects in pediatric oncology patients: Drugs, age, and sex as risk factors. *Med Pediatr Oncol*. 1988;16(4):263-8.

34. Friedman D, Henderson T. Late Effects and Survivorship Issues in Patients with Neuroblastoma. *Children*. 6 août 2018;5(8):107.
35. Harake D, Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management. *Future Cardiology*. juill 2012;8(4):647-70.
36. Huang T-T, Hudson MM, Stokes DC, Krasin MJ, Spunt SL, Ness KK. Pulmonary Outcomes in Survivors of Childhood Cancer. *Chest*. oct 2011;140(4):881-901.
37. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, Chiabotto P, Corrias A, Fagioli F, et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *European Journal of Endocrinology*. mars 2013;168(3):465-72.
38. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, Armstrong GT, Oeffinger KC, Stovall M, et al. Endocrine Abnormalities in Aging Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *JCO*. 20 sept 2016;34(27):3240-7.
39. Clement SC, van Eck-Smit BLF, van Trotsenburg ASP, Kremer LCM, Tytgat GAM, van Santen HM. Long-term follow-up of the thyroid gland after treatment with <sup>131</sup>I-Metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastoma: Importance of continuous surveillance: Thyroid Damage After <sup>131</sup>I-MIBG Treatment. *Pediatr Blood Cancer*. nov 2013;60(11):1833-8.
40. Clement SC, van Rijn RR, van Eck-Smit BLF, van Trotsenburg ASP, Caron HN, Tytgat GAM, et al. Long-term efficacy of current thyroid prophylaxis and future perspectives on thyroid protection during <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. avr 2015;42(5):706-15.
41. van Santen HM, de Kraker J, van Eck BLF, de Vijlder JJM, Vulsma T. High incidence of thyroid dysfunction despite prophylaxis with potassium iodide during <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma. *Cancer*. 28 mars 2002;94(7):2081-9.
42. Ravindranath Y, éditeur. *Childhood leukemia and cancer*. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2015. 327 p. (The pediatric clinics of North America).

43. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of Male Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *JCO*. 10 janv 2010;28(2):332-9.
44. Green DM, Liu W, Kutteh WH, Ke RW, Shelton KC, Sklar CA, et al. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *The Lancet Oncology*. oct 2014;15(11):1215-23.
45. Gilleland Marchak J, Seidel KD, Mertens AC, Ritenour CWM, Wasilewski-Masker K, Leisenring WM, et al. Perceptions of risk of infertility among male survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study: Perceived Infertility Risks After Cancer. *Cancer*. 1 juin 2018;124(11):2447-55.
46. Green DM, Sklar CA, Boice JD, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, et al. Ovarian Failure and Reproductive Outcomes After Childhood Cancer Treatment: Results From the Childhood Cancer Survivor Study. *JCO*. 10 mai 2009;27(14):2374-81.
47. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Kasper C, et al. Premature Menopause in Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 5 juill 2006;98(13):890-6.
48. Levine JM, Whitton JA, Ginsberg JP, Green DM, Leisenring WM, Stovall M, et al. Nonsurgical premature menopause and reproductive implications in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study: NSPM and Reproductive Implications. *Cancer*. 1 mars 2018;124(5):1044-52.
49. Meacham LR, Sklar CA, Li S, Liu Q, Gimpel N, Yasui Y, et al. Diabetes Mellitus in Long-term Survivors of Childhood Cancer: Increased Risk Associated With Radiation Therapy: A Report for the Childhood Cancer Survivor Study. *Arch Intern Med*. 10 août 2009;169(15):1381.
50. Williams GB, Kun LE, Gould HJ, Thompson JW, Stocks RMS. Hearing Loss as a Late Complication of Radiotherapy in Children with Brain Tumors. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. avr 2005;114(4):328-31.
51. Ryu N-G, Moon IJ, Chang YS, Kim BK, Chung W-H, Cho Y-S, et al. Cochlear Implantation for Profound Hearing Loss After Multimodal Treatment for Neuroblastoma in Children. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015;8(4):329.

52. Grewal S, Merchant T, Reymond R, McInerney M, Hodge C, Shearer P. Auditory Late Effects of Childhood Cancer Therapy: A Report From the Children's Oncology Group. *PEDIATRICS*. 1 avr 2010;125(4):e938-50.
53. Knijnenburg SL, Mulder RL, Schouten-Van Meeteren AY, Groothoff JW, Bökenkamp A, Kremer LC, et al. Renal late adverse effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [cité 25 oct 2019]. p. CD008944. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008944>
54. Bowers DC, Nathan PC, Constine L, Woodman C, Bhatia S, Keller K, et al. Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer: a systematic review. *The Lancet Oncology*. juill 2013;14(8):e321-8.
55. Braam KatjaI, Overbeek A, Kaspers GJL, Ronckers CM, Schouten-van Meeteren AYN, Van Dulmen-Den Broeder E, et al. Malignant melanoma as second malignant neoplasm in long-term childhood cancer survivors: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. mai 2012;58(5):665-74.
56. Zheng DJ, Krull KR, Chen Y, Diller L, Yasui Y, Leisenring W, et al. Long-term psychological and educational outcomes for survivors of neuroblastoma: A report from the Childhood Cancer Survivor Study: Psychological Outcomes in Neuroblastoma. *Cancer*. 1 août 2018;124(15):3220-30.
57. Schultz KAP, Ness KK, Whitton J, Recklitis C, Zebrack B, Robison LL, et al. Behavioral and Social Outcomes in Adolescent Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *JCO*. 20 août 2007;25(24):3649-56.
58. Yi JC, Syrjala KL. Anxiety and Depression in Cancer Survivors. *Medical Clinics of North America*. nov 2017;101(6):1099-113.
59. Boman KK, Lindblad F, Hjern A. Long-term outcomes of childhood cancer survivors in Sweden: A population-based study of education, employment, and income. *Cancer*. 1 mars 2010;116(5):1385-91.
60. Dumas A, Berger C, Auquier P, Michel G, Fresneau B, Sètchéou Allodji R, et al. Educational and occupational outcomes of childhood cancer survivors 30 years after diagnosis: a French cohort study. *Br J Cancer*. avr 2016;114(9):1060-8.

61. Boman K, Hovén E, Anclair M, Lannering B, Gustafsson G. Health and persistent functional late effects in adult survivors of childhood CNS tumours: a population-based cohort study. *Eur J Cancer*. 2009;45:2552-2561.
62. Molcho M, D'Eath M, Alforque Thomas A, Sharp L. Educational attainment of childhood cancer survivors: A systematic review. *Cancer Med*. 21 avr 2019;8:3182-95.
63. Kelloff GJ, Sigman CC. Cancer biomarkers: selecting the right drug for the right patient. *Nat Rev Drug Discov*. mars 2012;11(3):201-14.
64. Lockhart BP, Walther B. Les biomarqueurs : «*Found in translation*». *Med Sci (Paris)*. avr 2009;25(4):423-30.
65. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood)*. févr 2018;243(3):213-21.
66. Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, Matheson A, de Gramont A. Biomarkers and surrogate end points—the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol*. juin 2010;7(6):309-17.
67. Marrer E, Dieterle F. Promises of Biomarkers in Drug Development? A Reality Check. *Chem Biol Drug Design*. juin 2007;69(6):381-94.
68. Mathieu T, Bermont L, Boyer J-C, Versuyft C, Evrard A, Cuvelier I, et al. Lexical fields of predictive and personalized medicine. *Annales de biologie clinique*. nov 2012;70(6):651-8.
69. Scaros O, Fisler R. Biomarker technology roundup: from discovery to clinical applications, a broad set of tools is required to translate from the lab to the clinic. *BioTechniques*. avr 2005;Suppl:30-2.
70. Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*. juill 2016;17(7):451-9.
71. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. 2018 mai p. 61.
72. Frank R, Hargreaves R. Clinical biomarkers in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*. juill 2003;2(7):566-80.
73. EUPATI. Biomarqueurs [Internet]. 2015 [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: [eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/biomarqueurs/](http://eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/biomarqueurs/)

74. Mody RJ, Prensner JR, Everett J, Parsons DW, Chinnaiyan AM. Precision medicine in pediatric oncology: Lessons learned and next steps: Mody et al. *Pediatr Blood Cancer*. mars 2017;64(3):e26288.
75. Arrêté du 3 mai 2017 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1. Code de la santé publique.
76. Shores DR, Everett AD. Children as Biomarker Orphans: Progress in the Field of Pediatric Biomarkers. *The Journal of Pediatrics*. févr 2018;193:14-20.e31.
77. Moschos SA. Genomic biomarkers for patient selection and stratification: the cancer paradigm. *Bioanalysis*. oct 2012;4(20):2499-511.
78. Pearson ADJ, Pfister SM, Baruchel A, Bourquin J-P, Casanova M, Chesler L, et al. From class waivers to precision medicine in paediatric oncology. *The Lancet Oncology*. juill 2017;18(7):e394-404.
79. Saletta F, Wadham C, Ziegler DS, Marshall GM, Haber M, McCowage G, et al. Molecular profiling of childhood cancer: Biomarkers and novel therapies. *BBA Clinical*. juin 2014;1:59-77.
80. Vassal G, Zwaan CM, Ashley D, Le Deley MC, Hargrave D, Blanc P, et al. New drugs for children and adolescents with cancer: the need for novel development pathways. *The Lancet Oncology*. mars 2013;14(3):e117-24.
81. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J*. oct 2017;50(4):1700391.
82. Pearson ADJ, Pfister SM, Baruchel A, Bourquin J-P, Casanova M, Chesler L, et al. From class waivers to precision medicine in paediatric oncology. *The Lancet Oncology*. juill 2017;18(7):e394-404.
83. Burdach SEG, Westhoff M-A, Steinhauser MF, Debatin K-M. Precision medicine in pediatric oncology. *Mol Cell Pediatr*. déc 2018;5(1):6.
84. Forrest SJ, Georger B, Janeway KA. Precision medicine in pediatric oncology: Current Opinion in Pediatrics. févr 2018;30(1):17-24.
85. van Hasselt JGC, van Eijkelenburg NKA, Beijnen JH, Schellens JHM, Huitema ADR. Optimizing drug development of anti-cancer drugs in children using modelling and simulation: Modelling and simulation in paediatric oncology. *Br J Clin Pharmacol*. juill 2013;76(1):30-47.

86. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. Drazen JM, Harrington DP, McMurray JJV, Ware JH, Woodcock J, éditeurs. *N Engl J Med*. 6 juill 2017;377(1):62-70.
87. Herbst RS, Gandara DR, Hirsch FR, Redman MW, LeBlanc M, Mack PC, et al. Lung Master Protocol (Lung-MAP)--A Biomarker-Driven Protocol for Accelerating Development of Therapies for Squamous Cell Lung Cancer: SWOG S1400. *Clinical Cancer Research*. 1 avr 2015;21(7):1514-24.
88. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Health and Medicine Division, Board on Health Sciences Policy, Roundtable on Genomics and Precision Health, Forum on Drug Discovery, Development, and Translation. *Enabling Precision Medicine: The Role of Genetics in Clinical Drug Development: Proceedings of a Workshop* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017 [cité 28 oct 2019]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441668/>
89. Sleijfer S, Bogaerts J, Siu LL. Designing Transformative Clinical Trials in the Cancer Genome Era. *JCO*. 20 mai 2013;31(15):1834-41.
90. Khotskaya YB, Holla VR, Farago AF, Mills Shaw KR, Meric-Bernstam F, Hong DS. Targeting TRK family proteins in cancer. *Pharmacology & Therapeutics*. mai 2017;173:58-66.
91. DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, Turpin BK, Albert CM, Nagasubramanian R, et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas: Neoadjuvant Larotrectinib in Sarcoma. *Cancer*. 1 nov 2018;124(21):4241-7.
92. Harttrampf AC, Lacroix L, Deloger M, Deschamps F, Puget S, Auger N, et al. Molecular Screening for Cancer Treatment Optimization (MOSCATO-01) in Pediatric Patients: A Single-Institutional Prospective Molecular Stratification Trial. *Clin Cancer Res*. 15 oct 2017;23(20):6101-12.
93. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Biomarqueurs et produits de santé [Internet]. 2018 [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Biomarqueurs/Biomarqueurs-et-produits-de-sante/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Biomarqueurs/Biomarqueurs-et-produits-de-sante/(offset)/0)

94. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*. avr 2016;387(10030):1837-46.
95. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. janv 2017;389(10066):255-65.
96. Mody RJ, Wu Y-M, Lonigro RJ, Cao X, Roychowdhury S, Vats P, et al. Integrative Clinical Sequencing in the Management of Refractory or Relapsed Cancer in Youth. *JAMA*. 1 sept 2015;314(9):913.
97. Redman MW, Allegra CJ. The Master Protocol Concept. *Seminars in Oncology*. oct 2015;42(5):724-30.
98. Khuong-Quang D-A, Buczkowicz P, Rakopoulos P, Liu X-Y, Fontebasso AM, Bouffet E, et al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol*. sept 2012;124(3):439-47.
99. Department of Health and Human Services (DHHS). Realizing the potential of pharmacogenomics opportunities and challenges. [Internet]. 2012. Disponible sur: Disponible en ligne sur [http://oba.od.nih.gov/oba/SACGHS/reports/SACGHS\\_PGx\\_report.pdf](http://oba.od.nih.gov/oba/SACGHS/reports/SACGHS_PGx_report.pdf)
100. Prucka SK, Arnold LJ, Brandt JE, Gilardi S, Harty LC, Hong F, et al. An Update to Returning Genetic Research Results to Individuals: Perspectives of the Industry Pharmacogenomics Working Group: I-PWG Update on Returning Genetic Research Results to Individuals. *Bioethics*. févr 2015;29(2):82-90.
101. Le Tourneau C, Paoletti X, Servant N, Bièche I, Gentien D, Rio Frio T, et al. Randomised proof-of-concept phase II trial comparing targeted therapy based on tumour molecular profiling vs conventional therapy in patients with refractory cancer: results of the feasibility part of the SHIVA trial. *Br J Cancer*. juill 2014;111(1):17-24.





## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 13 Décembre 2019

<p style="text-align: center;"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>Présenté par : Hélène GEURING</p> <p><u>Sujet</u> : Biomarqueurs en oncologie pédiatrique, leurs intérêts dans le développement des médicaments</p> <p><b>Jury :</b> Président : M. Jean-Louis MERLIN, PU-PH Biologie Cellulaire Directeurs : Mme Marie-Yvonne DOUSTE-BLAZY, Docteur en médecine M. Julien PERRIN, MCU-PH Hématologie Juges : M. Pascal CHASTAGNER, Professeur spécialiste Onco-Pédiatrie</p>	<p style="text-align: right;">Vu, Nancy, le 12 Dec 2019</p> <p>Le Président du Jury      Directeurs de Thèse M. Jean-Louis MERLIN      M. Julien PERRIN</p> <p style="text-align: right;">Mme Marie-Yvonne DOUSTE-BLAZY</p>
<p style="text-align: center;">Vu et approuvé, Nancy, le 27.11.2019</p> <p style="text-align: center;">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p style="text-align: center;"> Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p style="text-align: right;">Vu, Nancy, le 6 Dec 2019</p> <p style="text-align: center;">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p style="text-align: center;"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 11020</p>



N° d'identification :

**TITRE**

Biomarqueurs en oncologie pédiatrique, leurs intérêts dans le développement des médicaments

**Thèse soutenue le 13 décembre 2019**

**Par Hélène GEURING**

**RESUME :**

Les cancers pédiatriques, quoique rares, représentent une cause majeure de mortalité chez les enfants. Ils se distinguent par leurs caractéristiques cliniques et pathologiques, leur biologie ainsi que par leur évolution rapide, ils sont donc beaucoup plus hétérogènes que ceux de l'adulte. Malgré les progrès importants qui ont amélioré le pronostic de nombreux cancers, le besoin d'innovation et la mise au point de thérapies plus ciblées restent importants. L'approche thérapeutique traditionnelle ne suffit plus, néanmoins, elle n'est pas à mettre en compétition avec la médecine de précision qui est plutôt un prolongement de son approche en aidant à mieux comprendre le traitement d'une pathologie. L'avènement de la médecine de précision est indissociable du développement des biomarqueurs. Cela a permis une réelle personnalisation des traitements qui a entraîné un bouleversement profond de la cancérologie et plus particulièrement en pédiatrie. Deux exemples sont particulièrement pertinents concernant la démonstration de l'utilisation des biomarqueurs dans le développement oncologique pédiatrique : le programme MAPPYACTS (MoleculAr Pediatric and Young Adult Cancer Treatment Stratification) qui définit un profil moléculaire dans les tumeurs afin de proposer le traitement le plus adapté et innovant qui se fait en parallèle dans l'essai clinique AcSé ESMART (European Proof of Concept Therapeutic Stratification trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumor in children and adolescents). Ces deux essais ont des résultats prometteurs. Les biomarqueurs vont pouvoir améliorer considérablement la prise en charge des patients dans les essais cliniques et ils pourront ainsi bénéficier de traitements plus ciblés, plus rapidement et avec une plus grande sécurité. Cependant, l'étude des biomarqueurs va confronter un ajustement nécessaire dans les essais cliniques qui doivent s'appuyer sur des nouveaux concepts, de nouveaux outils d'évaluations, et une réglementation qui doit évoluer en particulier celle des dossiers d'enregistrement de molécules innovantes. Certaines limites sont à dépasser au niveau de nouveaux défis éthiques, réglementaires et techniques.

**MOTS CLES : biomarqueurs, oncologie pédiatrique, développement pharmaceutique, thérapies, innovation**

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme DOUSTE-BLAZY, Marie-Yvonne		Expérimentale <input type="checkbox"/>
M. PERRIN, Julien		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème 3

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 – Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---

