

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-84

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES DE PEDIATRIE

par

Margaux CAMUSET

née le 31 Août 1991 à ROUEN (76)

Présentée et soutenue publiquement le 19 Juin 2019

**Expérience du blinatumomab dans les leucémies aigues lymphoblastiques de
l'enfant et de l'adolescent dans l'inter-région Grand Ouest : une chance pour
tous**

Président : Monsieur le Professeur Cyril FLAMANT

Directrice de thèse : Docteur Fanny RIALLAND-BATTISTI

Remerciements

A madame le Dr Fanny Rialland-Battisti,

Tu m'as fait l'honneur et le plaisir de diriger cette thèse. Merci pour ton encadrement de qualité, ta patience et ton soutien permanent dans la rédaction de ce travail, et tout au long de mon parcours d'interne. Apprendre à tes côtés a été pour moi une chance et un réel plaisir. Sois assurée de toute ma gratitude.

A monsieur le Pr Cyril Flamant,

Tu me fais l'honneur de présider ce jury. Merci pour l'enseignement que tu m'as prodigué lors de mes stages en néonatalogie et réanimation néonatale, avec beaucoup de pédagogie, de bienveillance et de bonne humeur. Reçois ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A mademoiselle le Dr Audrey Grain,

Tu me fais l'honneur de faire partie de ce jury. Merci pour ton encadrement et ta bienveillance lors de mon premier semestre d'internat, qui ont largement contribué à ma poursuite dans cette voie de l'hématologie pédiatrique. Merci pour tes nombreux coachings et ton soutien sans faille. J'ai été ravie de te retrouver sur Paris cet hiver. Reçois ici l'expression de toute mon amitié.

A monsieur le Pr André Baruchel,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci de m'avoir accueillie au sein de votre service d'hématologie pédiatrique cet hiver, où j'ai pu bénéficier d'une excellente formation. Recevez ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A madame le Pr Virginie Gandemer,

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury. Merci pour vos remarques constructrices et l'aide que vous m'avez apportée pour la publication de cet article. Soyez assurée de toute ma reconnaissance.

A madame le Dr Fleur Lorton,

Merci pour ton aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

A mes parents,

Merci pour votre soutien à toute épreuve tout au long de mon cursus médical, et depuis toujours. Merci d'avoir gardé cette confiance que je perdais souvent, d'avoir été les épaules réconfortantes sur lesquelles j'ai pu m'appuyer, sans condition. Je n'aurai pas pu accomplir tout ce chemin sans vous !

A mes frère et sœur, Julia et Raphaël,

Vous êtes les piliers de ma vie. Merci d'être toujours là dans les bons comme les mauvais moments. Je suis fière de notre fratrie si soudée et complice.

A mes grands-parents, à la famille Arcan,

Merci pour tous ces souvenirs d'enfance inoubliables et tous ceux qui restent à venir.

A mes amis,

Mes compères de toujours Emilie et Joséphine ; mes Rouennais adorés (qui se reconnaîtront), Merci pour ces merveilleuses années de fac, ces week-ends et vacances inoubliables.

Edwige, Mathilde, Morgane, Hortense, Emma, Merci pour votre amitié indéfectible malgré la distance, pour nos soirées entre filles si ressourçantes.

Marine, ma deuxième sœur, mes plus vieux amis de cette charmante contrée Yvetotaise, Merci de me supporter sans broncher depuis de longues années !

Gervaise, sans qui je n'aurai pas passé un si chouette internat, Merci pour tous ces moments partagés ensemble en stage, en soirée, (ou au karaoké) !

La fabuleuse Coloc' Saint Jacques, pour cette première année d'internat (et les suivantes !) qui n'aurait pas eu la même saveur sans votre bonne humeur.

Marianne, Audrey, Amandine, Pauline, Agathe., et toutes ces belles rencontres qui ont égayé ces dernières années d'études, Merci !

A mes co-internes de pédiatrie et d'adulte, de Nantes, de Paris, et du Mans, Merci d'avoir rendu mes semestres d'internat encore plus agréables,

A toutes les équipes médicales et para médicales avec qui j'ai eu le plaisir de travailler, Merci d'avoir contribué à ma formation en pédiatrie et en hématologie.

Table des matières

Remerciements.....	2
Table des matières.....	4
Liste des abréviations.....	5
1. Introduction.....	6
1.1 Leucémie aigue lymphoblastique.....	6
1.2 Blinatumomab.....	7
1.3 OIR et réseau GOCE.....	9
1.4 Objectifs de l'étude.....	10
2. Matériel et Méthodes.....	11
2.1 Patients.....	11
2.2 Prise en charge au sein de l'inter région.....	11
2.3 Administration du blinatumomab.....	12
2.4 Analyse des données.....	12
2.5 Analyse statistique.....	13
2.6 Ethique.....	13
3. Résultats.....	14
3.1 Taux de RC et MRD négative après blinatumomab.....	15
3.2 Survie globale et sans évènement.....	16
3.3 Tolérance du traitement par blinatumomab.....	18
3.4 Allogreffe de CSH.....	18
3.5 Rechutes.....	20
3.6 Complications post greffe.....	21
4. Discussion.....	23
4.1 Efficacité du blinatumomab.....	23
4.2 Tolérance du blinatumomab.....	25
4.3 Complications post greffe et blinatumomab.....	26
4.4 Réseau GOCE et accès aux nouvelles thérapeutiques.....	26
5. Conclusion.....	28
Bibliographie.....	31
Annexe.....	34
Article original.....	34
Résumé.....	45

Liste des abréviations

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CAR : Chimeric antigen receptor

CMF : Cytométrie en Flux

CSH : cellules souches hématopoïétiques

CSP : cellules souches périphériques

EFS : Survie sans évènement (Event-Free Survival)

GOCE : Grand Ouest pour les Cancers de l'Enfants

GVL : effet Greffe Versus Leucémie

IC95% : intervalle de confiance à 95%

IgH : chaîne lourde d'immunoglobuline (immunoglobulin heavy chain)

INCa : Institut National du Cancer

LA : leucémie aigue

LAL : leucémie aigue lymphoblastique

MO : moelle osseuse

MRD : maladie résiduelle (minimal residual disease)

NCI : National Cancer Institute

OIR : organisation inter regionale

OS : survie globale (overall survival)

PCR : polymerase chain reaction

RC : rémission cytologique

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

TBI : irradiation corporelle totale (total body irradiation)

TCR : T cell receptor

USP : unité de sang placentaire

1. Introduction :

1. 1. *Leucémie aiguë lymphoblastique*

La leucémie aiguë (LA) est le plus fréquent des cancers de l'enfant, avec une proportion d'environ 30%. La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est le type de LA prédominant (80% des cas), avec une incidence d'environ 400 nouveaux cas par an en France. Le pic d'incidence est situé entre 1 et 5 ans, avec un sex ratio de 1,2. (1) Le pronostic de la LAL de l'enfant s'est considérablement amélioré au cours des vingt dernières années avec un taux de survie globale à 5 ans d'environ 90 %, selon les données du National Cancer Institute (NCI). (1,2) Le traitement standard de la LAL de l'enfant repose sur une polychimiothérapie, comportant une phase intensive d'environ 6 à 9 mois, et une phase d'entretien durant environ 2 ans. L'incidence de la rechute est estimée à environ 20%. (3,4) Le pronostic devient alors plus péjoratif avec un taux de survie à 5 ans de 20 à 30% en cas d'obtention d'une deuxième rémission cytologique (RC) après chimiothérapie standard, en l'absence d'une consolidation par une allogreffe. (5–7)

Ces résultats ont été obtenus grâce à une meilleure connaissance des facteurs pronostiques des leucémies aiguës conduisant ainsi à une stratification plus optimale des patients. Si la polychimiothérapie conventionnelle est le traitement principal, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) reste le traitement de consolidation de référence pour la plupart des LAL de haut risque définies selon des critères pronostiques internationaux (NCI) (8) : ainsi, un âge inférieur à 1 an ou supérieur à 10 ans (9), la présence d'une hyperleucocytose au diagnostic définie par un seuil de globules blancs > 50 G/L constituent des facteurs de risque de rechute. (10) La présence d'une atteinte du système nerveux central ou une LAL de la lignée T sont associées à des maladies de haut risque. (10) Certaines anomalies cytogénétiques et moléculaires comme l'hypodiploïdie, le réarrangement MLL, ou encore la

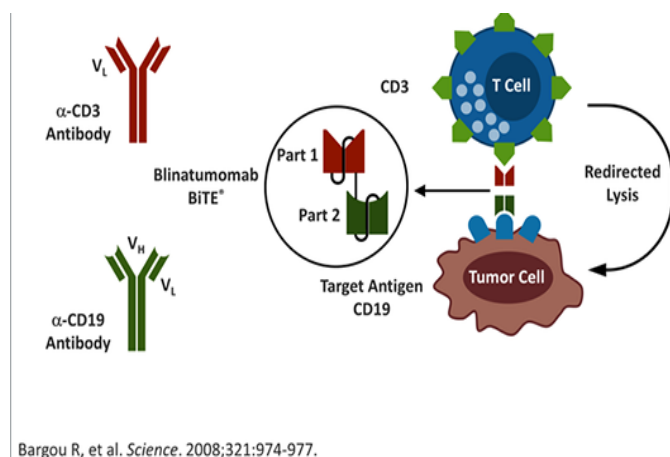
délétion du gène IKZF1, constituent également des facteurs de mauvais pronostic. (11) De même, la réponse initiale au traitement représente un facteur pronostic majeur : en effet, la corticorésistance à J8, définie par un taux de blastes $> 1000/\text{mm}^3$ sur le frottis sanguin, et l'absence de RC en fin d'induction, définie par un taux de blastes médullaires $> 5\%$, sont associés à un haut risque de rechute. (12) Enfin, la maladie résiduelle (MRD), définie par la détection des blastes en cours de chimiothérapie à une sensibilité de 10^{-4} par des techniques de cytométrie en flux (CMF) ou amplification du réarrangement IgH/TCR par PCR, est un puissant indicateur pronostic, associé à un risque de rechute significatif en cas de MRD positive. (13,14)

1.2. Blinatumomab

L'intérêt du contrôle de la maladie et notamment l'obtention d'une MRD négative avant allogreffe a bien été montré. En effet, cela permet de diminuer significativement l'incidence de la rechute et d'améliorer le taux de survie sans événement post greffe (événement défini par l'absence de réponse au traitement, la rechute ou le décès). (15–17)

Cependant, dans certaines formes de LAL de haut risque chimio résistantes, un tel niveau de MRD peut ne pas être atteint. Récemment, de nouvelles thérapies ciblées actives sur les cellules lymphoblastiques B se sont développées, comme les immuno thérapies. Le CD19 est un marqueur largement exprimé par les cellules de la lignée B ($> 95\%$) et constitue ainsi une cible thérapeutique majeure dans les LAL B. (18) Parmi les immuno thérapies, le blinatumomab est un anticorps bispécifique de type BiTE (bi-specific T-cell engager), développé par le laboratoire Amgen dans les années 2010, reconnaissant les marqueurs cellulaires de surface CD3 et CD19. Le blinatumomab permet ainsi la liaison entre les cellules T cytotoxiques CD3⁺ du receveur avec les cellules B CD19⁺ normales et malignes, induisant la lyse T-médiée des cellules blastiques. (19) (20) (Schéma 1)

Schéma 1. Blinatumomab, anticorps bispécifique anti CD19-CD3



Chez l'adulte, Topp et al. retrouvaient en 2014 une efficacité significative du blinatumomab par rapport à la chimiothérapie conventionnelle, chez des patients traités pour une LAL B en rechute ou réfractaire, avec l'obtention d'un taux de RC de 69%, après deux cycles de traitement, et d'une MRD négative chez 88% des patients bon répondeurs. (21,22) Le service d'hématologie adulte du CHU de Nantes a participé à cette étude menée par Amgen. Du fait de la filière de soin des adolescents et jeunes adultes au CHU de Nantes, l'administration du blinatumomab s'est fait dans le service de pédiatrie pour deux jeunes adultes inclus dans cette étude.

En décembre 2016, une première étude pédiatrique internationale de phase I-II menée par Von Stackelberg et al. montrait également une efficacité significative du blinatumomab en termes de RC et MRD négative, chez des enfants atteints de LAL B réfractaire ou en rechute. (23)

Au moment de notre étude, pour les patients pédiatriques, l'accès au blinatumomab se faisait via le protocole RIALTO débuté en 2014 pour les LAL B réfractaires ou en rechute, ou par l'intermédiaire d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Après acceptation par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), le médicament était fourni en compassionnel directement par le laboratoire Amgen, pour les centres ayant l'expérience de

l'utilisation du blinatumomab. Pour l'inter-région ouest d'oncologie pédiatrique, le choix s'est porté sur le service d'onco-hématologie du CHU de Nantes.

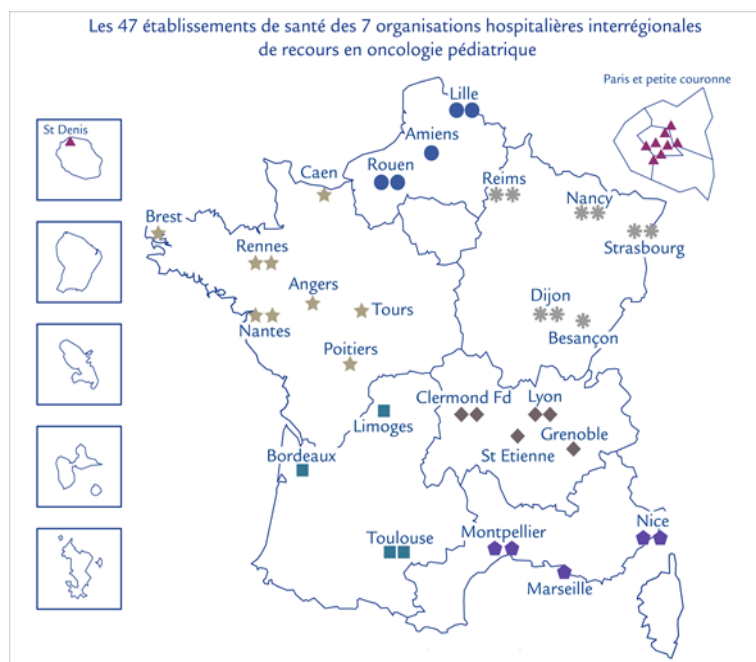
1.3. OIR et réseau GOCE

La prise en charge des cancers des enfants et adolescents est fortement structurée en France, avec l'identification d'une trentaine d'établissements spécialisés autorisés par les agences régionales de santé pour exercer l'activité de traitement du cancer. Cette concentration de l'offre s'explique à la fois par le caractère « rare » du cancer chez l'enfant et l'adolescent et, d'autre part, par la haute technicité et complexité des prises en charge en cancérologie pédiatrique. Chaque centre spécialisé appartient à une organisation hospitalière interrégionale (OIR) de recours en oncologie pédiatrique, identifiée par l'Institut National du Cancer (INCa), pour une durée de 5 ans. Ces OIR, chargées de la coordination des acteurs en oncopédiatrie, sont au nombre de sept (figure 2), et ont pour objectif de garantir l'équité d'accès aux soins sur le territoire pour tous les patients âgés de moins de 18 ans.

L'OIR du Grand Ouest, GOCE (Grand Ouest pour les Cancers de l'Enfant), est composée de sept centres d'onco-hématologie pédiatrique : ceux des CHU de Brest, Angers, Tours, Caen, Rennes, Poitiers et Nantes. GOCE est reconnue par l'INCa depuis 2010 et travaille depuis 2011 sur l'organisation du suivi des patients en oncologie pédiatrique. Elle est la deuxième OIR de France après l'Ile de France et regroupe 1/5^{ème} des nouveaux cas diagnostiqués. Comme les autres OIR, GOCE a une mission d'organisation des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) interrégionales, d'identification des filières pertinentes de prise en charge des enfants (parmi les 5 suivantes : la chirurgie des tumeurs cérébrales, la chirurgie des tumeurs osseuses, les greffes de cellules souches hématopoïétiques, la radiothérapie et la mise en œuvre des essais précoces), afin de gagner en expertise clinique. La prise en charge des malades est ainsi améliorée par ces parcours de soins et par la présentation de tous les dossiers

des patients atteints de pathologie maligne à ces RCP, deux fois par semaine. GOCE a développé également une partie formation et recherche en oncopédiatrie au sein de son territoire.

Figure 1. Organisations interrégionales en oncopédiatrie en France



Source : Institut National du Cancer

1.4. Objectifs de l'étude

Il y a, à notre connaissance, à l'heure actuelle, peu d'études publiées sur l'utilisation du blinatumomab en pédiatrie, dans la leucémie aiguë lymphoblastique B de haut risque.

Cette étude rétrospective rapporte les résultats en termes d'efficacité et de tolérance de l'utilisation du blinatumomab au sein d'une cohorte d'enfants traités pour une LAL B réfractaire ou en rechute, ainsi que leur prise en charge spécifique au sein de l'inter région GOCE.

2. Matériel et Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, non interventionnelle, incluant des enfants pris en charge au sein de l'inter-région Grand Ouest.

2. 1. Patients :

Tous les patients âgés de 0 à 20 ans au moment du diagnostic initial, ayant reçu du blinatumomab en compassionnel dans l'inter région Grand Ouest de janvier 2015 à janvier 2018, dans le cadre du traitement d'une LAL-B réfractaire ou en rechute, ont été inclus et pris en charge dans le service d'oncologie pédiatrique du CHU de Nantes.

2. 2. Prise en charge au sein de l'inter-région :

L'indication de blinatumomab était discutée au sein des RCP inter régionales hebdomadaires d'hématologie pédiatrique. Le traitement était présenté au patient et sa famille par l'équipe locale puis le patient était adressé au CHU de Nantes pour l'administration du traitement. Pendant la durée du cycle, la prise en charge de l'enfant se faisait au CHU de Nantes. Les familles provenant des centres non nantais ont pu avoir accès à un logement dans la Maison des Parents située aux abords du CHU. Un retour à domicile avec un suivi par le centre d'origine était le plus souvent possible entre les deux cycles de blinatumomab. Par la suite, l'allogreffe de CSH était réalisée dans un des deux centres du réseau accrédité pour l'allogreffe (Nantes n=14 et Rennes n=1). Enfin, grâce au développement de ce réseau, le suivi post-greffe, d'abord en hôpital de jour puis en consultation, a pu être effectué conjointement par le CHU de Nantes et le centre d'origine.

2.3. Administration du blinatumomab :

Le blinatumomab était administré par perfusion intra-veineuse, en débit continu à 2.5 mL/h, sur une durée totale de 28 jours, à la posologie de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$ en cas de rémission cytologique (définie par un taux $< 5\%$ de blastes médullaires) ou 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$ la première semaine puis 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$ ensuite en l'absence de rémission cytologique ($> 5\%$ de blastes médullaires).

Les quatre premiers jours d'administration du traitement (au minimum) étaient réalisés en hospitalisation sous surveillance scopée, puis les poches de traitement étaient changées tous les quatre jours en hôpital de jour du CHU de Nantes, sans interruption du débit continu.

La prophylaxie du syndrome de relargage cytokinique était assurée par une injection de dexaméthasone à la dose de 0.1 mg/kg, avant le début de la perfusion de blinatumomab. La prophylaxie de l'atteinte neuroméningée était assurée par une injection intra thécale triple par méthotrexate, cytarabine et hydrocortisone à J15 du premier cycle et à J29 du deuxième cycle de traitement.

Le syndrome de lyse biologique était monitoré deux fois par jour initialement puis au moment du changement de poche par la suite, durant la totalité des deux cycles.

2.4. Analyse des données :

Dans cette étude, nous avons évalué l'efficacité du traitement par le taux d'obtention d'une rémission cytologique et d'une maladie résiduelle négative après chaque cycle de blinatumomab, ainsi que la survie globale et la survie sans évènement. La tolérance du traitement, les résultats après consolidation par allogreffe en termes de RC, MRD, prise de greffe et les complications liées à la greffe ont été également analysés. Les données ont été

recueillies via les dossiers informatisés du CHU de Nantes pour les patients nantais, ou après contact des centres non nantais pour les autres.

2.5. Analyse statistique :

Les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité. L'intervalle de confiance à 95% a été déterminé selon une loi binomiale. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne, l'écart-type, le minimum, le maximum et les quartiles. Les délais de survenue de rechute et de décès ont été recueillis. Les fonctions de survie globale et de survie sans événement (décès ou rechute) ont été déterminées selon la méthode de Kaplan-Meier et représentées graphiquement avec leur intervalle de confiance à 95%.

2. 6. Ethique :

Toutes les familles des patients vivants de notre étude ont été contactées par téléphone afin de les informer de l'utilisation des données utiles pour cette étude rétrospective. Leur non opposition a été recueillie.

3. Résultats :

Dix-neuf patients, âgés au moment de l'administration du blinatumomab de 8 mois à 23 ans (âge médian 7 ans), 8 filles et 11 garçons, issus des différents centres de référence de l'inter région Grand-Ouest (Nantes (n=8), Caen (n=2), Rennes (n=3), Tours (n=2), Poitiers (n=2) et Le Mans/Angers (n=2)) ont été inclus. Ils possédaient pour la plupart (n=14) des critères cytogénétiques ou moléculaires de mauvais pronostic au diagnostic : 6 patients présentaient un réarrangement du gène MLL, 4 patients possédaient une anomalie du gène IKAROS, 3 patients une amplification du gène AML1 (iAMP21), un patient était hypodiploïde et présentait une trisomie 21. Quatre patients étaient hyperleucocytaires au diagnostic, un patient présentait une atteinte neuro méningée initiale.

Ils ont reçu entre 1 et 4 lignes de traitement avant de débiter le blinatumomab. Deux patients avaient un antécédent d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Avant immunothérapie, 12 des 19 patients présentaient une RC avec une MRD positive (de 8.10^{-4} à 10^{-2}). Parmi ces 12 patients, 8 étaient en première RC, 2 patients étaient en deuxième RC et 2 patients étaient en RC3. Les 7 autres patients présentaient une maladie réfractaire, en 1^{ère} (n=3) ou deuxième rechute (n=4), avec la présence de 6.5% à 70% blastes médullaires. (Tableaux 1 et 2)

Les caractéristiques initiales des patients sont exposées dans le tableau 1.

Tableau 1. Principales caractéristiques initiales des patients

Caractéristiques	N (%)
Sexe	
Homme	11 (58)
Femme	8 (42)
Age (ans)	
Médiane	7
Extrémités	<1-23
Statut maladie	
RC1	8 (42)
RC2 ou >	4 (21)
Rechute	7 (37)
ATCD HSCT	
oui	2 (11)
non	17 (89)
Facteurs pronostiques	
HL	4 (21)
SNC +	1 (5)
Anomalies génétiques	
MLL	6 (32)
hypodiploïdie	1 (5)
del IKAROS	4 (21)
T21	1 (5)
iAMP21	3 (16)

Ils ont reçu un (n=4) ou deux (n=15) cycles de blinatumomab de 28 jours au CHU de Nantes avant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

3. 1. Taux de RC et MRD négative après blinatumomab :

A l'issue du premier cycle, 13 patients (68.4%, IC95% [43.4-87.4]) dont 5 des 7 patients présentant initialement une blastose supérieure à 5%, étaient en RC avec une MRD négative.

Quinze patients ont bénéficié d'un second cycle.

Après un (n=2) ou deux (n=12) cycles de blinatumomab, 14 patients ont été mis en RC (73.7 %, IC95%[48.8-90.9]), avec une MRD négative pour 10 patients sur les 14 répondeurs (71.4%, IC95%[41.9-91.6]), dont 9 ont obtenu une RC moléculaire dès le premier cycle de traitement. (Tableau 2)

Cinq patients ont réévalué au cours du second cycle alors qu'ils étaient en RC moléculaire après le premier cycle. Un patient a été mis en RC moléculaire grâce à un second cycle.

3. 2. Survie globale et sans évènement :

A la date du 1/04/2019, 9 enfants sur 19 (47.3 %, IC95% [24.4-71.1]) sont vivants avec une durée de suivi allant de 16 mois à 48 mois après initiation du traitement par blinatumomab (suivi médian de 40 mois). La médiane de survie était de 28 mois. (Figure 2)

Les 10 autres patients sont décédés de rechute de la maladie (n=9) ou de complication infectieuse post-allogreffe (n=1, aspergillose invasive multisite). La rechute est survenue après la réalisation d'une allogreffe pour 5 patients (à 1 (n=1), 2 (n=1), 3 (n=2) ou 24 (n=1) mois post greffe) et avant allogreffe pour les 4 patients restants.

Onze patients sur 19 (57.9%, IC95% [33.5-79.7]) ont présenté un évènement (défini par une absence de réponse au traitement, une rechute ou un décès) après traitement par blinatumomab. Le taux de survie sans évènement (EFS) à 1 an était de 47.4%. (Figure 3)

Figure 2. Courbe de survie globale

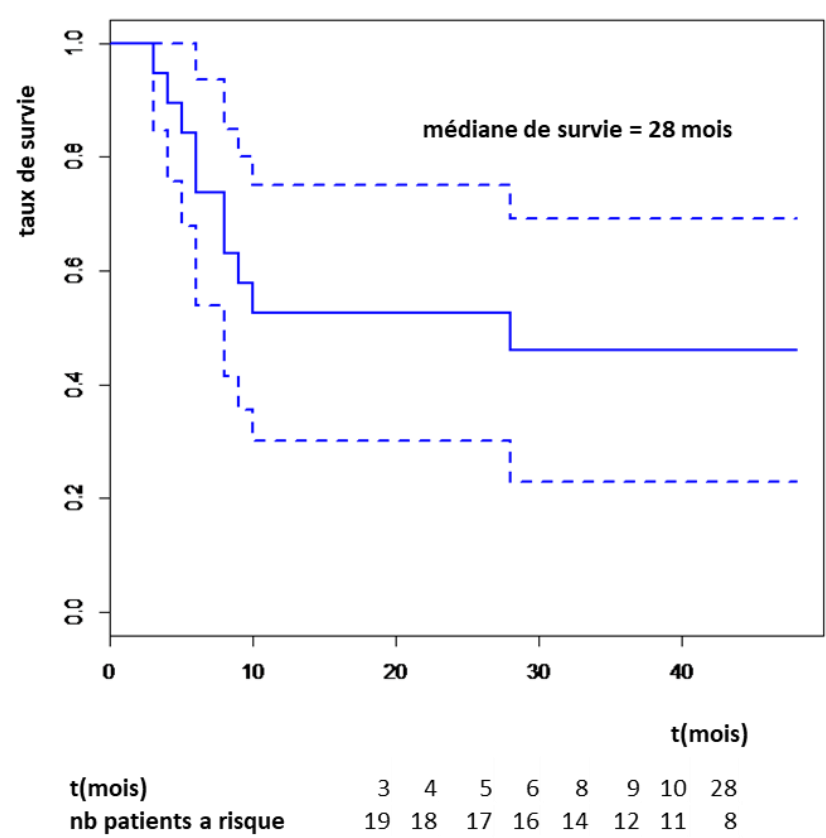
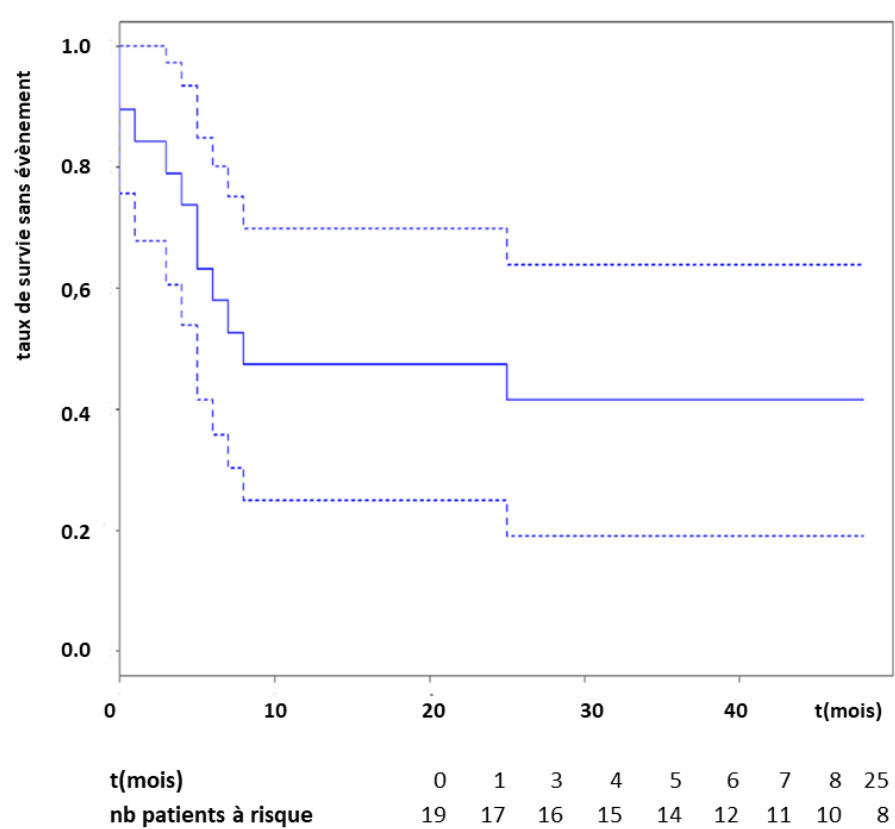


Figure 3. Courbe de survie sans évènement (EFS)



3. 3. Tolérance du traitement par blinatumomab :

Lors du premier cycle de blinatumomab, 15 patients sur 19 (78.9%, IC95% [54.4-93.9]) ont présenté une fièvre isolée au cours des premiers jours de traitement, dont un dans un contexte de septicémie à *staphylococcus haemolyticus*. Il n'y a eu aucune documentation infectieuse pour les autres.

Au cours du deuxième cycle, 4 patients sur 15 (26.7%, IC95% [7.8-55.1]) ont présenté de la fièvre, isolée et bien tolérée, pendant les 4 premiers jours, sans documentation infectieuse pour 3 d'entre eux. Deux patients ont été hospitalisés pour neutropénie fébrile, sans documentation infectieuse pour l'un ; avec isolement d'un *staphylococcus aureus* pour l'autre.

Un patient (5.3%, IC95% [0.1-26]) a présenté un état de mal épileptique à J3 du premier cycle de blinatumomab, d'évolution favorable sous traitement anti épileptique IV et corticothérapie par dexaméthasone, ne contre-indiquant pas la poursuite du cycle à doses restreintes. Le second cycle de blinatumomab a pu être administré à doses pleines.

Aucune complication psychiatrique n'a été observée.

Un patient a présenté une pancréatite biologique au cours du second cycle de traitement, sans manifestation clinique et résolutive spontanément sans traitement.

3. 4. Allogreffe de CSH :

Quinze des 19 patients inclus ont bénéficié d'une allogreffe de CSH, issues de donneurs non apparentés de compatibilité 10/10^{ème} (n=7), non apparentés de compatibilité 9/10^{ème} (n=2), apparentés compatibles (n=4) ou d'unités de sang placentaire (USP) 6/6^{ème} (n=1), 5/6^{ème}

(n=1). Les cellules souches provenaient de moëlle osseuse (MO) (n=9), de cellules souches périphériques (CSP) (n=4) ou d'USP (n=2), et étaient administrées après un conditionnement myélo-ablatif (n=13) par Fludarabine-Busulfan-Thiotepa (n=3), TBI-VP16 (n=7), TBI-Endoxan (n=1), Fludarabine-TBI-Endoxan (n=2), ou après un conditionnement à toxicité réduite (n=2), de type FB4 (Fludarabine, Busulfan).

Dix patients ont été greffés en RC avec une MRD négative ($< 10^{-4}$), 4 patients ont été greffés en RC avec une MRD positive (à 10^{-4} pour le premier, entre 10^{-4} et 5.10^{-4} pour le deuxième, entre 5.10^{-3} et 10^{-4} pour le troisième, à 5.10^{-3} pour le quatrième), le dernier patient a été greffé alors que la maladie était réfractaire (10% de blastes médullaires).

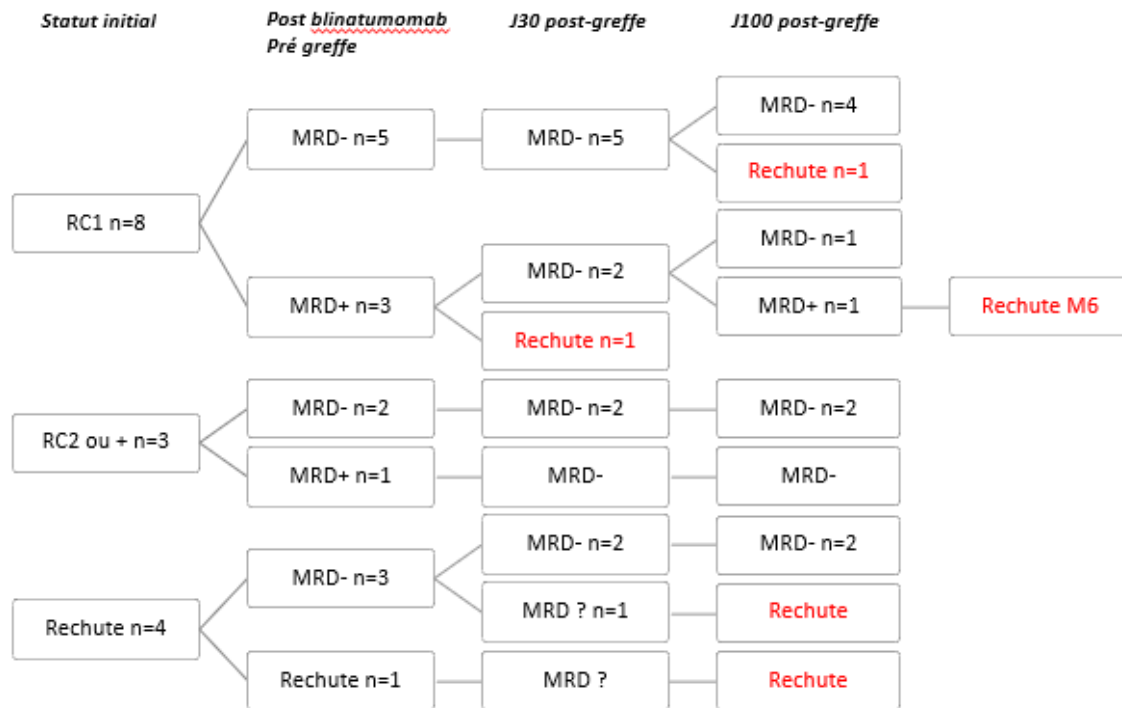
A J30 post-greffe, un chimérisme complet donneur (défini par la présence de plus de 95% de cellules du donneur en cytogénétique ou en biologie moléculaire) a été obtenu pour la totalité d'entre eux. La MRD à J30 était négative pour 12 des 15 patients greffés. Un patient a présenté une rechute précoce à J30, avec 51% de blastes à l'évaluation médullaire. Il présentait une MRD très positive pré greffe ($>10^{-2}$). La donnée était non connue pour les deux autres patients.

A J100, le chimérisme était complet donneur pour 10 patients sur 15, avec une MRD négative pour 9 d'entre eux, le dernier patient ayant réévalué avec une MRD positive à 10^{-3} , alors qu'il avait une MRD négative à J30. Un patient présentait un chimérisme mixte à 87% donneur, mais gardait une MRD négative à J100. Les 4 derniers patients greffés étaient en rechute de la maladie, dont un présentant une MRD négative en pré greffe et à J30.

Une RC prolongée (supérieure à 12 mois post-greffe) avec maladie résiduelle négative a été obtenue chez 9 patients sur 15 (60%, IC95% [32.3-83.7]).

L'évolution du statut de la maladie post greffe est résumée dans la figure 4.

Figure 4. Résultats post allogreffe



3. 5. Rechutes :

3. 5. 1. Sous Blinatumomab :

Six des 19 patients traités par blinatumomab ont présenté une rechute en cours d'immunothérapie. Le premier était en RC moléculaire après le 1^{er} cycle mais a présenté une rechute médullaire après le 2^{ème} cycle puis a bénéficié d'une allogreffe. Deux patients ont présenté une rechute combinée médullaire et extra-médullaire au cours du 2^{ème} cycle de traitement. L'un d'eux avait obtenu une RC moléculaire à l'issue du 1^{er} cycle, le second présentait une maladie résiduelle positive à l'issue du 1^{er} cycle. Un patient était en RC

moléculaire mais a rechuté en extra-médullaire (localisation cutanée) au cours du 2^{ème} cycle de blinatumomab. Enfin, il n'a pas été obtenu de RC chez deux patients après le traitement par blinatumomab. (Tableau 2) Sur les 6 rechutes, le statut CD19 était connu pour 5 d'entre elles. Elles étaient toutes CD19 positives.

3. 5. 2. Post-allogreffe :

Quatre patients ont présenté une rechute précoce post-greffe, médullaire pour 3 d'entre eux à 1, 2 et 6 mois post-greffe ; combinée médullaire et neuro-méningée pour le troisième, à 3 mois post-greffe. Ces rechutes étaient toutes CD19+. Deux patients ont rechuté en extra-médullaire : rechute osseuse à 3 mois post-greffe pour l'un, dont on ne connaît pas le statut CD19 ; rechute myocardique à 24 mois post-greffe pour l'autre, CD19+ ; alors qu'ils étaient en RC médullaire.

3. 6. Complications post-allogreffe :

Trois des 15 patients (20%, IC 95% [4.3-48.1]) ayant bénéficié d'une allogreffe ont présenté une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë, de sévérité grade 2 (n=1) à 4 (n=2). Les différents sites anatomiques atteints étaient : cutané (n=2), digestif (n=2), hépatique (n=1). L'évolution a été favorable sous corticothérapie systémique entre 1 et 2 mg/kg/jour. Un patient a présenté une atteinte ophtalmologique précoce, d'évolution favorable sous traitements locaux ophtalmologiques.

Deux patients (13.3%, IC95% [1.7-40.5]) ont présenté une GVH chronique : limitée avec atteinte endo-buccale pour l'un ; extensive avec atteintes cutanée, articulaire et digestive pour le deuxième.

Un patient a présenté une maladie veino-occlusive hépatique (syndrome d'occlusion sinusoidal), d'évolution favorable après restriction hydrique, traitement diurétique et traitement par défibrotide.

Sur le plan infectieux, 10 patients sur 15 (66.7%, IC95% [38.4-88.2]) ont présenté une réplication virale en post-allogreffe. Les différents virus identifiés ont été : le cytomégalo virus (n=5), l'Epstein Barr virus (n=5), le parvovirus B19 (n=1), le BK virus (n=1), et l'adénovirus (n=2). Ces réplifications ont toutes été d'évolution favorable. Cinq patients (33.3%, IC95% [11.8-61.6]) ont présenté une infection bactérienne avec identification d'un *Escherichia coli* (n=3) ou *Klebsielle Pneumoniae* (n=2), d'évolution favorable sous antibiothérapie adaptée. Deux patients (13.3%, IC95% [1.7-40.5]) ont présenté une aspergillose, invasive systémique pour l'un, responsable de son décès, pulmonaire pour l'autre, d'évolution favorable.

4. Discussion :

4.1 Efficacité du blinatumomab

Le blinatumomab, anticorps bi-spécifique CD19-CD3, fait désormais partie de la nouvelle stratégie thérapeutique ciblée ayant prouvé son efficacité dans les LAL B réfractaires, avec maladie résiduelle positive, ou en rechute. Topp et al. ont montré dans leur étude en 2014 qu'en cas de chimiothérapie de rattrapage seule, l'obtention d'une deuxième RC n'était que de 25 à 45% contre 69% en cas de traitement par blinatumomab. (21)

Dans notre série pédiatrique, le blinatumomab a permis d'obtenir des conditions hématologiques favorables, en termes d'obtention de RC (14 patients sur 19 soit 73.7%) et de maladie résiduelle négative (10 patients sur les 14 répondeurs soit 71.4%), à la réalisation d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ainsi, une RC prolongée a été obtenue chez 9 patients sur les 15 allogreffés.

Notre étude bien que limitée par l'effectif et le caractère rétrospectif, est la première à être rapportée en France en pédiatrie. Ces résultats sont encourageants puisque l'obtention d'une RC et MRD négative avant allogreffe est très pronostique sur le devenir des patients, comme l'ont montré plusieurs auteurs. En effet, en cas de MRD positive avant allogreffe, l'incidence cumulée de la rechute augmente (57% versus 13% si MRD négative dans l'étude de Bader *et al.* en 2009, 61.4% versus 11.4% dans l'étude de Balduzzi *et al.* en 2014, et 43.6% versus 16.7% dans l'étude française de Gandemer *et al.* en 2014) et le taux de survie sans événement à 5 ans diminue (27% versus 60% si MRD négative dans l'étude de Bader, 30.8% versus 77.7% dans l'étude de Balduzzi, 40.4% versus 72.3% dans l'étude de Gandemer). (15–17)

L'AMM pour l'utilisation du blinatumomab préconise deux cycles de traitement avant allogreffe. Dans notre étude, il semble que la meilleure réponse ait été obtenue après un cycle. Ces résultats mériteraient d'être confirmés par d'autres études.

Trois rechutes extra-médullaires isolées ou combinées ont été observées à l'issue du deuxième cycle de traitement alors que les patients avaient été mis en RC après le premier cycle. Trois rechutes extra-médullaires ont également été décrites en post-greffe. Ce type particulier de rechute après blinatumomab, représenté par la présence de cellules blastiques dans des sites inhabituels, a déjà été décrit dans la littérature, notamment par Demosthenous *et al.* en juin 2018. (24) La pathogenèse de ces rechutes extra médullaire reste encore largement incomprise, mais pourrait être expliquée par plusieurs hypothèses : pharmacocinétique, par une diminution de la concentration du blinatumomab dans les sites extra médullaires ? ou immunitaire, par un défaut de recrutement des cellules T par le blinatumomab vers les tissus non hématopoïétiques ? Ce dernier phénomène ressemblerait à l'effet GVL médié par les cellules T en post-allogreffe qui serait également moins présent dans les sites extra-médullaires, et expliquerait les rechutes extra-médullaires post-greffe. (25) Mais, l'enjeu majeur des rechutes post blinatumomab repose sur les rechutes CD19 négatives, pouvant survenir dans 10 à 20% des cas, rendant alors le pronostic plus défavorable par des possibilités thérapeutiques restreintes. Les mécanismes probablement impliqués dans ces rechutes sont une perte d'expression du CD19 en cours de traitement par blinatumomab (par altérations génétiques acquises) ou l'expansion d'une minorité de sous clones CD19 négatives préexistante. (26,27) Nous n'avons pas observé de rechutes CD19 négatives dans notre étude.

Le taux de survie sans évènement à 1 an reste modeste dans notre étude (47.4%), mais ce résultat est à mettre en perspective avec la population initiale réfractaire ou résistante au traitement par chimiothérapie conventionnelle.

4. 2 Tolérance du blinatumomab

Le blinatumomab semble être également une immunothérapie bien tolérée. Les effets indésirables observés étaient en effet bénins et transitoires pour la majorité des patients. Un seul évènement neurologique grave a été observé.

L'efficacité et la bonne tolérance du blinatumomab étaient déjà décrites dans des séries adultes. Kantarjian *et al.*, en mars 2017, comparaient l'efficacité et la tolérance du blinatumomab à la chimiothérapie standard de seconde ligne seule chez 405 patients adultes atteints de LAL B réfractaire ou en rechute. Cette étude montrait qu'en cas de traitement par blinatumomab, la médiane de survie augmentait (7.7 mois versus 4 mois), ainsi que le taux de RC (34% versus 16%) et la survie sans évènement (31% versus 12%). De plus, le taux d'évènements indésirables après traitement (représenté majoritairement par les infections et la neutropénie) était moindre en cas de traitement par blinatumomab (87% versus 92%). (28)

Stein *et al.*, en mars 2018, soulignaient également l'excellente tolérance du blinatumomab par rapport à la chimiothérapie conventionnelle dans une série de patients adultes : les évènements indésirables graves (grade supérieur à 3) étaient significativement moins fréquents en cas de traitement par blinatumomab (10.73% versus 45.27% par patient et par an, $P < 0.001$) ; de même pour les autres évènements indésirables comme les infections (1.63% en cas de traitement par blinatumomab versus 6.49% en cas de chimiothérapie conventionnelle, $p < 0.001$), les cytopénies (3.64% versus 20.07%, $p < 0.001$), et les évènements neurologiques (0.38% versus 0.95%, $p = 0.008$). (29)

En décembre 2016, une étude pédiatrique internationale de phase I-II menée par von Stackelberg *et al.* chez des enfants atteints de LAL B réfractaire ou en rechute (en seconde rechute ou après allogreffe), provenant de 26 centres européens et américains, décrivait également une bonne efficacité du blinatumomab avec l'obtention d'un taux de RC à 39% après deux cycles de traitement, contre 17% chez des patients ayant reçu des chimiothérapies

conventionnelles, après une première rechute réfractaire. Les effets indésirables graves du blinatumomab représentés essentiellement par les événements neurologiques étaient également rarement observés. L'évènement indésirable le plus fréquemment observé était la fièvre (80% des cas), comme dans notre étude (78.9% des cas). (23)

4.3 Complications post greffe

Notre étude a permis aussi de mesurer précisément l'impact et la faisabilité d'un traitement par blinatumomab pré-greffe. Les complications post-allogreffe retrouvées ne semblent pas majorées après traitement par blinatumomab par rapport à la littérature. En effet, l'étude de Vignon *et al.* en juin 2017 retrouve un taux de GVH aiguë grade 2 à 4 à 50% post-allogreffe chez les moins de 15 ans (versus 20% dans notre étude) et 20% de GVH chronique (versus 13.3%) (30). En ce qui concerne le nombre d'infections post-allogreffe, l'étude de Zaucha-Prazmo *et al.* en novembre 2017, retrouve sur 67 enfants atteints de LAL, 46.3% d'infections bactériennes (versus 33.3% dans notre série), 74.6% d'infections virales (versus 66.7%) et 32.8% d'infections fongiques (versus 13.3%). (31) Enfin, la mortalité liée à la greffe était à 6.7% dans notre étude, ce qui est équivalent à celle décrite dans la littérature en pédiatrie. (32)

4.4. Réseau GOCE et accès aux nouvelles thérapeutiques

Enfin, cette étude témoigne de la collaboration étroite entre les différents centres du Grand Ouest français, via le réseau GOCE, pour permettre l'accès aux thérapies innovantes à tous les enfants quel que soit leur lieu d'habitation et de prise en charge initiale dans l'interrégion Grand Ouest. Notre étude s'intègre dans la politique actuelle développée par le plan Cancer 2009-2013 et reprise par le plan Cancer 2014-2019 de favoriser le développement des centres d'essais précoces. L'objectif est d'assurer une meilleure couverture territoriale et d'identifier

des centres spécifiques dédiés aux enfants, afin de faciliter l'accès à l'innovation et notamment aux nouvelles molécules comme l'était le blinatumomab au moment de notre étude. Cependant, à notre connaissance, il n'existe pas d'étude mesurant la qualité de vie et de prise en charge de ces patients, souvent délocalisés. Nous avons pu observer, lors du traitement de ces enfants, les difficultés que cela pouvait entraîner sur le plan familial. Cette problématique est un point de réflexion national, dont l'issue a été la création du site internet U-link, plateforme uniquement dédiée à l'oncologie pédiatrique en France. Il a pour objectif d'informer les familles et professionnels de santé sur les différents essais cliniques ouverts en France, ainsi que leurs résultats, et constitue également un dispositif d'aide aux familles à travers lequel les frais de déplacement et d'hébergement peuvent être pris en charge.

5. Conclusion :

Notre étude a pu mettre en évidence des résultats prometteurs du blinatumomab chez des enfants atteints de LAL B de haut risque, réfractaires ou en rechute, offrant des conditions hématologiques optimales à la réalisation d'une allogreffe. Le blinatumomab semble permettre un bénéfice en termes de survie globale et sans évènement, avec des taux de RC durables en post-greffe, chez des patients pédiatriques initialement non répondeurs aux chimiothérapies conventionnelles. L'excellente tolérance clinique de cette molécule a pu également être confirmée dans notre série pédiatrique, par la quasi-exclusivité d'effets indésirables bénins et transitoires. Par ailleurs, la collaboration interrégionale et la coordination des soins grâce au réseau GOCE a permis à tous les enfants provenant de l'ouest français de bénéficier d'une molécule innovante mise à disposition dans un seul centre de l'interrégion.

D'autres thérapies innovantes sont en cours d'évaluation dans la LAL B pédiatrique de haut risque, comme les CAR-T Cells, nouvelle classe d'immunothérapie anti CD19 basée sur des lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur antigénique chimérique (CAR) ciblé contre le CD19, dont les récentes études ont montré un taux important de mise en RC, de façon durable, sans nécessité de consolidation par allogreffe. D'autres immunothérapies passives basées sur des anticorps monoclonaux nus ou conjugués, telles que l'anticorps monoclonal Inotuzumab ciblant le CD22, font également parti des nouvelles stratégies thérapeutiques pouvant être proposées dans la LAL B pédiatrique réfractaire ou en rechute. (33–35)

La place de chacun dans la prise en charge des LAL B pédiatriques reste maintenant à définir. D'autres études sont nécessaires pour étayer leurs indications, avec notamment, leur

utilisation en première ligne de traitement pour les LAL B de mauvais pronostic, ou encore en post greffe en prévention de la rechute.

Tableau 1 : caractéristiques des patients et principaux résultats (RC, MRD, suivi post-greffe)

PATIENTS		CARACTERISTIQUES LAL	LIGNES DE TRAITEMENT	TYPE RC	AVANT BLINATUMOMAB		CYCLES BLINATUMOMAB		APRES 1 ^{er} BLINATUMOMAB		APRES 2 ^{ème} BLINATUMOMAB		GREFFE		SUIVI
PATIENT	SEXE	AGE au traitement			RC	MRD	nb cycles	date début	RC	MRD	RC	MRD	Type	Compatibilité	
1	F	14 a	monosomie 17/18, tetrasomie 21, trisomie 9/11	2	RC1	oui	10 ⁻³	2	02/01/15	oui	négative	oui	négative	phéno 9/10 ^{ème}	décès à 4 mois post greffe, aspergillose invasive
2	M	20 a	délétion IKAROS et TP53, amplification AML1	3	RC1	oui	10 ⁻³ < x < 10 ⁻²	2	19/04/15	oui	négative	oui	négative	MO	vivant à 4 ans post greffe, en RC, MRD négative
3	F	8 m	t(11;18), remaniement MLL	1	1 ^{ère} rechute	25% blastes	-	2	17/04/15	oui	négative	rechute combinée	-	-	décès, rechute combinée médullaire et neuroméningée avant allogreffe
4	M	9 a	délétion IKAROS, amplification AML1	3	RC1	oui	9.10 ⁻³	2	12/05/15	oui	négative	oui	négative	CSP	vivant à 44 mois post greffe, en RC, MRD négative
5	F	23 a	hypodiploïdie, trisomie 21, délétion IKAROS	4	RC3	oui	>10 ⁻⁴	2	11/08/15	oui	négative	oui	négative	CSP	vivant à 41 mois post greffe, en RC, MRD négative
6	M	5 a	t(1;19)	2	2 ^{re} rechute	6,5% blastes	-	2	10/08/15	oui	négative	non	10%	USP	décès à 5 mois post greffe, en RC médullaire, rechute extra médullaire (osseuse) à 3 mois post greffe
7	M	20 a	amplification AML1	2	RC1	oui	8.10 ⁻²	2	10/11/15	oui	10 ⁻⁴	oui	négative	MO	vivant à 38 mois post greffe, en RC, MRD négative, chimère mixte
8	M	26 m	t(11;19), remaniement MLL	2	2 ^{re} rechute	11% blastes	-	1	12/11/15	oui	négative	-	-	MO	décès à 6 mois post greffe, rechute combinée médullaire et neuroméningée à 3 mois post greffe
9	F	31 m	Clone diploïde/tetraploïde	3	RC1	oui	10 ⁻³ < x < 10 ⁻²	2	4/03/16	oui	10 ⁻⁴ < x < 5x10 ⁻³	oui	> 10 ⁻²	MO	décès à 3 mois post greffe, rechute médullaire à 1 mois post greffe
10	M	6 a 1/2	Trisomie 21	2	1 ^{ère} rechute	9% blastes	-	2	17/12/15	oui	négative	oui	négative	CSP	vivant à 3 ans post greffe, en RC, MRD négative
11	M	30 m	Remaniement MLL	1	RC1	oui	10 ⁻³	2	07/01/16	oui	5.10 ⁻⁴ < x < 10 ⁻³	oui	10 ⁻⁴	MO	vivant à 35 mois post greffe, en RC, MRD négative
12	M	5 a	-	2	RC2	oui	5.10 ⁻³ < x < 10 ⁻²	1	31/05/16	oui	négative	-	-	MO	décès à 28 mois post greffe, en RC, MRD négative, rechute myocardique à 24 mois post greffe
13	M	7 a	Remaniement MLL	2	2 ^{re} rechute	28,5% blastes	-	2	19/12/16	oui	négative	oui	négative	MO	vivant à 26 mois post greffe, en RC, MRD négative
14	F	16 m	Remaniement MLL	1	1 ^{ère} rechute	25% blastes	-	1	19/09/2016	98% blastes	-	-	-	-	décès, rechute médullaire avant allogreffe
15	M	34 m	-	2	1 ^{ère} rechute	70% blastes	-	1	23/01/17	15% blastes	-	-	-	-	décès, rechute médullaire avant allogreffe
16	M	7 a	t(1;19), mutation IKAROS	2	RC2	oui	2.10 ⁻³	2	08/06/2017	oui	5.10 ⁻³	rechute combinée	-	-	décès, rechute combinée avant allogreffe
17	F	7 a	-	1	RC1	oui	9.10 ⁻²	2	25/04/2017	oui	négative	oui	7.10 ⁻³	USP	vivant à 3 mois post 2 ^{ème} greffe, rechute à 6 mois post 1 ^{ère} greffe
18	F	7 a 1/2	-	3	RC3	oui	10 ⁻³ < x < 5.10 ⁻³	2	17/11/2017	oui	négative	oui	10 ⁻⁴ < x < 5.10 ⁻⁴	MO	vivant à 15 mois post greffe, en RC, MRD négative
19	F	10 a	t(4;11)	2	RC1	oui	10 ⁻³	2	11/01/2018	oui	négative	oui	négative (rechute extra-médullaire)	MO	décès à 3 mois post greffe, rechute médullaire à 2 mois post greffe

Bibliographie :

1. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1541–52.
2. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 12;30(14):1663–9.
3. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010 Feb;24(2):265–84.
4. Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2339–47.
5. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7942–50.
6. Rivera GK, Zhou Y, Hancock ML, Gajjar A, Rubnitz J, Ribeiro RC, et al. Bone marrow recurrence after initial intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2005 Jan 15;103(2):368–76.
7. Gaynon PS, Qu RP, Chappell RJ, Willoughby ML, Tubergen DG, Steinherz PG, et al. Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of site and time to first relapse--the Children's Cancer Group Experience. *Cancer*. 1998 Apr 1;82(7):1387–95.
8. Bhojwani D, Pui C-H. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2013 May 1;14(6):e205–17.
9. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Gadner H, Odenwald E, Harbott J, et al. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr*. 2005 Dec;217(6):310–20.
10. Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016 Oct 1;11(5):385–94.
11. Ma SK, Wan TS, Chan LC. Cytogenetics and molecular genetics of childhood leukemia. *Hematol Oncol*. 1999 Sep;17(3):91–105.
12. Oudot C, Auclerc M-F, Levy V, Porcher R, Piguet C, Perel Y, et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome

- after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Mar 20;26(9):1496–503.
13. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5477–85.
 14. Stow P, Key L, Chen X, Pan Q, Neale GA, Coustan-Smith E, et al. Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010 Jun 10;115(23):4657–63.
 15. Bader P, Kreyenberg H, Henze GHR, Eckert C, Reising M, Willasch A, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jan 20;27(3):377–84.
 16. Balduzzi A, Di Maio L, Silvestri D, Songia S, Bonanomi S, Rovelli A, et al. Minimal residual disease before and after transplantation for childhood acute lymphoblastic leukaemia: is there any room for intervention? *Br J Haematol*. 2014 Feb;164(3):396–408.
 17. Gandemer V, Pochon C, Oger E, Dalle J-HH, Michel G, Schmitt C, et al. Clinical value of pre-transplant minimal residual disease in childhood lymphoblastic leukaemia: the results of the French minimal residual disease-guided protocol. *Br J Haematol*. 2014 May;165(3):392–401.
 18. Raponi S, Proprius MSD, Intoppa S, Milani ML, Vitale A, Elia L, et al. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. *Leuk Lymphoma*. 2011 Jun 1;52(6):1098–107.
 19. Hoffmann P, Hofmeister R, Brischwein K, Brandl C, Crommer S, Bargou R, et al. Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *Int J Cancer*. 2005;115(1):98–104.
 20. Nagorsen D, Baeuerle PA. Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab. *Exp Cell Res*. 2011 mai;317(9):1255–60.
 21. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, et al. Phase II Trial of the Anti-CD19 Bispecific T Cell–Engager Blinatumomab Shows Hematologic and Molecular Remissions in Patients With Relapsed or Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 20;32(36):4134–40.
 22. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):57–66.
 23. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Dec 20;34(36):4381–9.

24. Demosthenous C, Lalayanni C, Iskas M, Douka V, Pastelli N, Anagnostopoulos A. Extramedullary relapse and discordant CD19 expression between bone marrow and extramedullary sites in relapsed acute lymphoblastic leukemia after blinatumomab treatment. *Curr Probl Cancer*. 2019 Jun;43(3):222–7.
25. Aldoss I, Song J, Stiller T, Nguyen T, Palmer J, O'Donnell M, et al. Correlates of resistance and relapse during blinatumomab therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol*. 2017 Sep;92(9):858–65.
26. Braig F, Brandt A, Goebeler M, Tony H-P, Kurze A-K, Nollau P, et al. Resistance to anti-CD19/CD3 BiTE in acute lymphoblastic leukemia may be mediated by disrupted CD19 membrane trafficking. *Blood*. 2017 05;129(1):100–4.
27. Mejstříková E, Hrusak O, Borowitz MJ, Whitlock JA, Brethon B, Trippett TM, et al. CD19-negative relapse of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia following blinatumomab treatment. *Blood Cancer J [Internet]*. 2017 Dec 20;7(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5802535/>
28. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017 02;376(9):836–47.
29. Stein AS, Larson RA, Schuh AC, Stevenson W, Lech-Maranda E, Tran Q, et al. Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2018 Jul 10;2(13):1522–31.
30. Vignon M, Andreoli A, Dhédin N, Lengliné E, Masson E, Robin M, et al. Graft-Versus-Host Disease in Adolescents and Young Adults (15-24 Years Old) After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Leukemia in First Complete Remission. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2017 Jun;6(2):299–306.
31. Zaucha-Prażmo A, Kowalczyk JR, Drabko K, Czyżewski K, Goździk J, Zając-Spychała O, et al. Incidence of Infectious Complications in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Proc*. 2017 Nov;49(9):2183–7.
32. Mateos MK, O'Brien TA, Oswald C, Gabriel M, Ziegler DS, Cohn RJ, et al. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Sep;60(9):1520–7.
33. Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 01;378(5):449–59.
34. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med [Internet]*. 2018 Jan 31 [cited 2019 May 12]; Available from: https://www.nejm-org.gate2.inist.fr/doi/10.1056/NEJMoa1709866?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
35. Bhojwani D, Sposto R, Shah NN, Rodriguez V, Yuan C, Stetler-Stevenson M, et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2019 Apr;33(4):884.



Expérience du blinatumomab dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant et de l'adolescent dans l'interrégion Grand Ouest : une chance pour tous

Margaux Camuset¹, Audrey Grain², Fleur Lorton¹, Odile Minckes³, Anne Jourdain⁴, Frédéric Millot⁵, Isabelle Pellier⁶, Virginie Gandemer⁷, Fanny Rialland Battisti¹

Reçu le 20 juillet 2018
Accepté le 14 novembre 2018
Disponible sur internet le :
11 janvier 2019

1. Hémato-immuno-oncologie pédiatrique, CHU de Nantes, 5, allée de l'île-Gloriette, 44093 Nantes cedex 01, France
2. Hématologie pédiatrique, AP-HP, CHU Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
3. Hémato-immuno-oncologie pédiatrique, CHU de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, CS 30001, 14033 Caen cedex 9, France
4. Oncologie pédiatrique, CHRU de Tours, 37044 Tours cedex 9, France
5. Oncologie pédiatrique, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86000 Poitiers, France
6. Hémato-immuno-oncologie pédiatrique, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France
7. Hémato-oncologie pédiatrique, CHU de Rennes, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex 9, France

Correspondance :

Margaux Camuset, CHU de Nantes, 5, allée de l'île-Gloriette, 44093 Nantes cedex 01, France.
margaux.camuset@yahoo.fr

Mots clés
Leucémie
Blinatumomab
Greffe
Enfants
Réseau

Résumé

Introduction > La leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant réfractaire ou en rechute est de pronostic péjoratif et justifie d'une consolidation par allogreffe. La négativation de la maladie résiduelle pré-greffe est un facteur pronostique majeur. Le blinatumomab, anticorps bi-spécifique CD19⁺/CD3⁺, a permis l'obtention d'une rémission complète cytologique et moléculaire avant allogreffe chez des adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique B réfractaire. Cette étude rétrospective analyse les résultats d'une cohorte de patients pédiatriques ayant pu bénéficier du blinatumomab dans le cadre d'une structuration interrégionale.

Matériel et méthode > Les patients âgés de 0 à 23 ans provenant des 7 centres de l'interrégion Ouest, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique B réfractaire ou en rechute, ayant été traités par blinatumomab au CHU de Nantes de janvier 2015 à janvier 2018, ont été inclus. L'efficacité du traitement en termes de rémission complète, maladie résiduelle et survie globale ainsi que la tolérance ont été analysés.

Résultats > Après blinatumomab, treize patients sur 18 ont été mis en rémission complète, avec une maladie résiduelle négative pour 10 d'entre eux. Finalement, quatorze patients ont pu être greffés à Nantes ou à Rennes. Huit patients sur les 14 allogreffés ont obtenu une rémission complète prolongée. En termes de tolérance, aucun événement grave, en particulier neurologique ou psychiatrique n'a été observé.

Keywords
Leukemia
Blinatumomab
Hematopoietic stem cell transplantation
Children
Network

Conclusion > Grâce au travail en réseau, l'ensemble des patients provenant de l'interrégion Ouest ont pu être traités par blinatumomab à Nantes. Le blinatumomab a permis d'obtenir des conditions hématologiques favorables à la réalisation d'une allogreffe en termes de rémission complète et maladie résiduelle, avec une tolérance clinique satisfaisante.

■ Summary

Use of blinatumomab in children acute lymphoblastic leukemia in the Grand Ouest interregion: A chance for all

Introduction > Relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children has a pejorative prognosis and justifies to be treated by hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). A minimal residual disease (MRD) before transplantation is a major part of prognosis. Blinatumomab, a bispecific antibody CD19⁺/CD3⁺, allowed to achieve a cytologic and molecular complete remission in adults with refractory B-precursor ALL. This retrospective study analyses results from a pediatric cohort treated by blinatumomab thanks to an interregional structuring consortium. **Patients and methods** > Patients between 0 and 23 years old, from the 7 centers of the french "Grand Ouest" interregional network, treated by blinatumomab for a relapsed or refractory ALL, from January 2015 to January 2018, were included. The efficiency of blinatumomab was assessed in terms of complete remission, minimal residual disease, overall survival, and tolerability of treatment.

Results > Thirteen of 18 patients achieved a complete remission, with negative minimal residual disease for ten of them. Fourteen patients proceeded to stem cell transplantation. Eight out of 14 patients obtained long term remission after HSCT. As far as tolerance is concerned, no serious adverse event, neurological or psychiatric disorder, was observed.

Conclusion > Thanks to an interregional network collaboration, all children with high risk ALL coming from the western french interregion could be treated by blinatumomab. Blinatumomab offered good hematological conditions to undergo HSCT with a good tolerability.

Introduction

La leucémie aigüe lymphoblastique est le plus fréquent des cancers de l'enfant. Le pronostic s'est considérablement amélioré au cours des vingt dernières années avec un taux de survie globale à 5 ans d'environ 90 %, selon les données du *National Cancer Institute* [1]. L'incidence de la rechute est estimée à environ 20 %. Le pronostic lors d'une rechute est alors plus péjoratif avec un taux de survie à 5 ans de 20 à 30 % en cas d'obtention d'une deuxième rémission cytologique, en l'absence d'une consolidation par une allogreffe [2-4].

Ces résultats ont été obtenus grâce à une meilleure connaissance des facteurs pronostiques des leucémies conduisant ainsi à une stratification plus optimale des patients. Si la polychimiothérapie conventionnelle est le traitement principal, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste le traitement de consolidation de référence pour les leucémies aigues lymphoblastiques de haut risque définies selon des critères pronostiques internationaux [5] : l'âge et la présence ou non d'une

hyperleucocytose au diagnostic, l'immuno-phénotypage, les caractéristiques cytogénétiques de la maladie et la réponse au traitement [6].

L'importance du contrôle de la maladie, et notamment l'obtention d'une maladie résiduelle négative (définie par un taux IgH/TCR < 10⁻⁴ par technique de PCRq (*quantitative polymerase chain reaction*) avant allogreffe, a bien été montrée. En effet, cela permet de diminuer l'incidence de la rechute et d'améliorer le taux de survie sans événement [7-9]. Or, dans certaines formes de leucémies aigues lymphoblastiques de haut risque chimio-résistantes, ce niveau de maladie résiduelle peut ne pas être atteint.

Récemment, de nouvelles thérapies ciblées actives sur les cellules lymphoblastiques B se sont développées, comme les anticorps bi-spécifiques. Parmi ceux-ci, le blinatumomab, anticorps bi-spécifique reconnaissant les marqueurs cellulaires CD19 et CD3, a été développé à partir de 2013.

Chez l'adulte, Topp *et al.* retrouvaient en 2014 une efficacité significative du blinatumomab chez des patients traités pour

une leucémie aigue lymphoblastique B réfractaire primaire ou en rechute avec l'obtention d'un taux de rémission cytologique de 69 %, et d'une maladie résiduelle négative chez 88 % des patients bons répondeurs, après deux cycles de traitement [10,11]. Le service d'hématologie adulte du CHU de Nantes a participé à cette étude. Du fait de la filière de soin des adolescents et jeunes adultes au CHU de Nantes, l'administration du blinatumomab s'est faite dans le service de pédiatrie pour deux jeunes adultes inclus dans cette étude.

Au moment de notre étude, pour les patients pédiatriques, l'accès au blinatumomab se faisait via le protocole RIALTO débuté en 2014 pour les leucémies aigues lymphoblastiques B réfractaires ou en rechute, ou par l'intermédiaire d'une autorisation temporaire d'utilisation. Après acceptation par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), le médicament était fourni en compassionnel directement par le laboratoire Amgen, pour les centres ayant l'expérience de l'utilisation du blinatumomab. Pour l'interrégion Grand Ouest d'oncologie pédiatrique, le choix s'est porté sur le service d'onco-hématologie du CHU de Nantes.

La prise en charge des cancers des enfants et adolescents est fortement structurée en France avec l'identification d'une trentaine de centres spécialisés au niveau régional et la mise en place d'organisations hospitalières interrégionales de recours en oncologie pédiatrique. Ces organisations hospitalières interrégionales sont au nombre de sept (figure 1) et ont pour objectif de garantir l'équité d'accès aux soins sur le territoire pour tous les patients de moins de 18 ans. L'organisation hospitalière interrégionale du Grand Ouest, GOCE (Grand Ouest pour les Cancers de l'Enfant) est composée de sept centres d'onco-hématologie pédiatrique : ceux des CHU de Brest, Tours, Angers, Caen, Rennes, Poitiers et Nantes. GOCE est reconnue par l'INCa (Institut national du cancer) depuis 2010 et travaille depuis 2011 sur l'organisation du suivi des patients en oncologie pédiatrique. Elle est la deuxième organisation hospitalière interrégionale de France après l'Île-de-France et regroupe 1/5^e des nouveaux cas diagnostiqués. Comme les autres organisations hospitalières interrégionales, GOCE a une mission de coordination des acteurs en oncopédiatrie, d'organisation des réunions de concertation pluridisciplinaires interrégionales et d'identification des filières

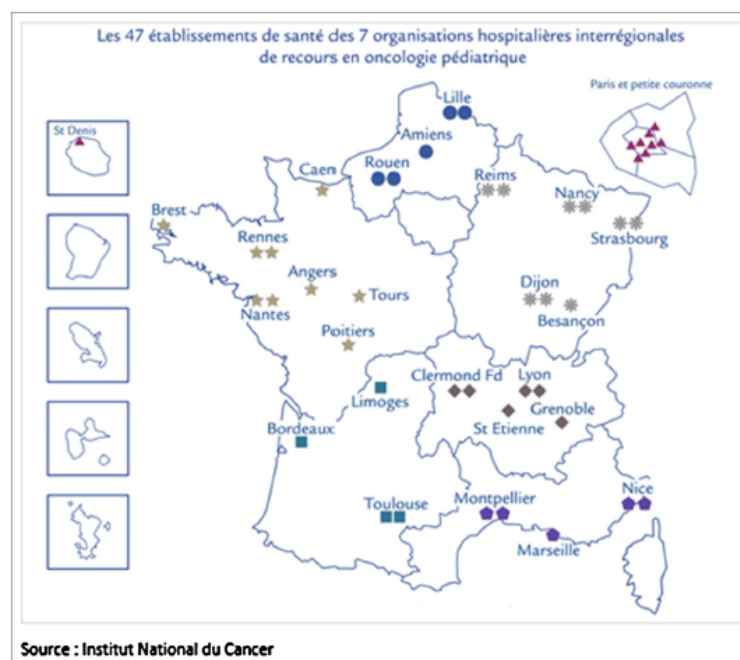


FIGURE 1

Les 47 établissements de santé des 7 organisations hospitalières interrégionales de recours en oncologie pédiatrique (Source : Institut national du cancer)

pertinentes de prise en charge des enfants, afin de gagner en expertise clinique. La prise en charge des malades est ainsi améliorée par ces parcours de soins et par la présentation de tous les dossiers à ces réunions de concertation pluridisciplinaires, deux fois par semaine. GOCE a développé également une partie formation et recherche en oncopédiatrie au sein de son territoire.

Cette étude rétrospective rapporte les résultats en termes d'efficacité et de tolérance de l'utilisation du blinatumomab au sein d'une cohorte d'enfants traités au sein de l'interrégion GOCE pour une leucémie aiguë lymphoblastique B réfractaire ou en rechute.

Matériel et méthodes

Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, incluant des patients issus de l'interrégion Grand Ouest. Tous les patients âgés au diagnostic de 0 à 20 ans, ayant reçu du blinatumomab en compassionnel dans l'interrégion de janvier 2015 à janvier 2018, dans le cadre du traitement d'une leucémie aiguë lymphoblastique B réfractaire ou en rechute, ont été inclus et pris en charge dans le service d'oncologie pédiatrique du CHU de Nantes.

Prise en charge au sein de l'interrégion

L'indication de blinatumomab était discutée au sein des réunions de concertation pluridisciplinaires interrégionales hebdomadaires d'hématologie pédiatrique. Le traitement était présenté au patient et sa famille par l'équipe locale puis le patient était adressé au CHU de Nantes pour l'administration du traitement. Pendant la durée du cycle, la prise en charge de l'enfant se faisait au CHU de Nantes. Les familles provenant des centres non nantais ont pu avoir accès à un logement dans la Maison des Parents située aux abords du CHU. Un retour à domicile avec un suivi par le centre d'origine était le plus souvent possible entre les deux cycles de blinatumomab. Par la suite, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques était réalisée dans un des deux centres du réseau accrédité pour l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (Nantes $n = 13$ et Rennes $n = 1$). Enfin, grâce au développement de ce réseau, le suivi post-greffe, d'abord en hôpital de jour puis en consultation, a pu être effectué conjointement par le CHU de Nantes et le centre d'origine.

Administration du blinatumomab

Le blinatumomab était administré par perfusion intraveineuse, en débit continu à 2,5 ml/h, sur une durée totale de 28 jours, à la posologie de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$ en cas de rémission cytologique (définie par un taux $< 5\%$ de blastes médullaires) ou 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$ la première semaine puis 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$ ensuite en l'absence de rémission cytologique ($> 5\%$ de blastes médullaires). Les quatre premiers jours d'administration du traitement (au minimum) étaient réalisés en hospitalisation sous surveillance scopée, puis les poches de traitement étaient changées tous les

quatre jours en hôpital de jour au CHU de Nantes, sans interruption du débit continu.

La prophylaxie du relargage cytokinique était assurée par une injection de dexaméthasone à la dose de 0,1 mg/kg, avant le début de la perfusion de blinatumomab. Une injection intrathécale triple par méthotrexate, cytarabine et hydrocortisone était administrée à J15 du premier cycle et à J29 du deuxième cycle de traitement.

Le syndrome de lyse biologique était monitoré deux fois par jour initialement puis au moment du changement de poche par la suite.

Analyse

Dans cette étude, nous avons évalué le taux d'obtention d'une rémission cytologique et d'une maladie résiduelle négative après chaque cycle de blinatumomab, ainsi que la survie globale. La tolérance du traitement, les résultats après consolidation par allogreffe en termes de rémission cytologique, maladie résiduelle, prise de greffe et les complications liées à la greffe ont été également analysés. Les données ont été recueillies via les dossiers informatisés du CHU de Nantes pour les patients nantais, ou après contact des centres non nantais pour les autres.

Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité. L'intervalle de confiance à 95 % a été déterminé selon une loi binomiale. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne, l'écart-type, le minimum, le maximum et les quartiles. Les délais de survenue de rechute et de décès ont été recueillis. Les fonctions de survie globale et de survie sans événement (décès ou rechute) ont été déterminées selon la méthode de Kaplan-Meier et représentées graphiquement avec leur intervalle de confiance à 95 %.

Éthique

Toutes les familles des patients vivants de notre étude ont été contactées par téléphone afin de les informer de l'utilisation des données utiles pour cette étude rétrospective. Leur non-opposition a été recueillie.

Résultats

Dix-huit patients, âgés au moment de l'administration du blinatumomab de 8 mois à 23 ans (âge médian 7 ans), 7 filles et 11 garçons, issus des différents centres de référence de l'interrégion nord-ouest (Nantes [$n = 7$], Caen [$n = 2$], Rennes [$n = 3$], Tours [$n = 2$], Poitiers [$n = 2$] et Le Mans/Angers [$n = 2$]) ont été inclus. Ils possédaient pour la plupart ($n = 15$) des critères cytogénétiques de mauvais pronostic (délétion IKAROS, TP53, réarrangement MLL, translocation [11;19]... [détails dans le [tableau I](#)]). Ils ont reçu entre 1 et 4 lignes de traitement avant de débiter le blinatumomab.

Avant le traitement par blinatumomab, 11 des 18 patients présentaient une rémission cytologique avec une maladie résiduelle positive (de 8×10^{-4} à 10^{-2}). Les 7 autres patients

TABLEAU I
Caractéristiques des patients et principaux résultats (RC, MRD, suivi post greffe).

Patients			Caractéristiques LAL	Lignes de traitement	Type RC	Avant blinatumomab		Cycles blinatumomab	Après 1 ^{er} blinatumomab		Après 2 ^{ème} blinatumomab		Greffe	Suivi
Patient	Sexe	Âge au traitement				RC	MRD		RC	MRD	RC	MRD		
1	F	14 a	Monosomie 17/18, trisomie 21, trisomie 9/11	2	RC1	Oui	10^{-3}	2	Oui	Négative	Oui	Négative	Phéno 9/10 ^e	Décès à 4 mois post-greffe, aspergillose invasive
2	M	20 a	Délétion IKAROS et TP53, amplification AML1	3	RC1	Oui	10^{-3} $< x < 10^{-2}$	2	Oui	Négative	Oui	Négative	Génoidentique	Vivant à 3 ans post-greffe, en RC, MRD négative
3	F	8 m	t(11;18), remaniement MLL	1	1 ^{re} rechute	25 % blastes	–	2	Oui	Négative	Rechute combinée	–	–	Décès, rechute combinée médullaire et neuroméningée avant allogreffe
4	M	9 a	Délétion IKAROS, amplification AML1	3	RC1	Oui	9×10^{-3}	2	Oui	Négative	Oui	Négative	Phéno 10/10 ^e	Vivant à 35 mois post-greffe, en RC, MRD négative
5	F	23 a	Hypodiploïdie, trisomie 21, délétion IKAROS	4	RC3	Oui	$> 10^{-4}$	2	Oui	Négative	Oui	Négative	Phéno 9/10 ^e	Vivant à 32 mois post-greffe, en RC, MRD négative
6	M	5 a	t(1;19)	2	2 ^e rechute	6,5 % blastes	–	2	Oui	Négative	Non	10 %	USP 6/6 ^e	Décès à 5 mois post-greffe, en RC médullaire, rechute extramédullaire (osseuse) à 3 mois post-greffe
7	M	20 a	Amplification AML1	2	RC1	Oui	8×10^{-2}	2	Oui	10^{-4}	Oui	Négative	Génoidentique	Vivant à 29 mois post-greffe, en RC, MRD négative, chimère mixte
8	M	26 m	t(11;16), remaniement MLL	2	2 ^e rechute	11 % blastes	–	1	Oui	Négative	–	–	Phéno 10/10 ^e	Décès à 6 mois post-greffe, rechute combinée médullaire et neuroméningée à 3 mois post-greffe
9	F	31 m	Clone diploïde/tétraploïde	3	RC1	Oui	10^{-3} $< x < 10^{-2}$	2	Oui	$10^{-4} < x < 5 \times 10^{-3}$	Oui	$> 10^{-4}$	Phéno 10/10 ^e	Décès à 3 mois post-greffe, rechute médullaire à 1 mois post-greffe

TABLEAU I (Suite).

Patients			Caractéristiques LAL	Lignes de traitement	Type RC	Avant blinatumomab		Cycles blinatumomab	Après 1 ^{re} blinatumomab		Après 2 ^{ème} blinatumomab		Greffe	Suivi
Patient	Sexe	Âge au traitement				RC	MRD		RC	MRD	RC	MRD		
10	M	6 a 1/2	Trisomie 21	2	Rechute	9 %	-	2	Oui	Négative	Oui	Négative	Phéno 10/10 ^e	Vivant à 27 mois post-greffe, en RC, MRD négative
11	M	30 m	t(4;11), remaniement MLL	1	RC1	Oui	10 ⁻³	2	Oui	5 × 10 ⁻⁴ < x < 10 ⁻³	Oui	10 ⁻⁴	Phéno 10/10 ^e	Vivant à 26 mois post-greffe, en RC, MRD négative
12	M	5 a	-	2	RC2	Oui	5 × 10 ⁻³ < x < 10 ⁻²	1	Oui	Négative	-	-	Génoidentique	Vivant à 24 mois post-greffe, en RC, MRD négative, rechute myocardique à 24 mois post-greffe
13	M	7 a	Remaniement MLL	2	2 ^e rechute	28,5 %	-	2	Oui	Négative	Oui	Négative	Phéno 10/10 ^e	Vivant à 17 mois post-greffe, en RC, MRD négative
14	M	34 m	-	2	1 ^{re} rechute	70 %	-	1	15 %	-	-	-	-	Décès, rechute médullaire avant allogreffe
15	M	7 a	t(1;19), mutation IKAROS	2	RC2	Oui	2 × 10 ⁻³	2	Oui	5 × 10 ⁻³	Rechute combinée	-	-	Décès, rechute combinée avant allogreffe
16	F	7 a	-	1	RC1	Oui	9 × 10 ⁻²	2	Oui	Négative	Oui	7 × 10 ⁻³	USP 5/6 ^e	Vivant à 12 mois post-greffe, en rechute moléculaire
17	F	10 a	t(4;11)	2	RC1	Oui	10 ⁻³	2	Oui	Négative	Oui	Négative (rechute extramédullaire)	Génoidentique	Décès à 3 mois post-greffe, rechute médullaire à 2 mois post-greffe
18	F	16 m	Remaniement MLL	1	1 ^{re} rechute	25 %	-	1	98 %	-	-	-	-	Décès, rechute médullaire avant allogreffe

a : ans ; m : mois.

Expérience de blinatumomab dans les leucémies aigues lymphoblastiques de l'enfant et de l'adolescent dans l'intervalle avant greffe : une chance pour tous

présentaient une maladie réfractaire (de 6,5 à 70 % blastes médullaires) (*tableau 1*).

Ils ont reçu un ($n = 4$) ou deux ($n = 14$) cycles de blinatumomab de 28 jours au CHU de Nantes avant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Taux de rémission cytologique et maladie résiduelle négative après blinatumomab

À l'issue du premier cycle, douze patients (66,7 %, IC 95 % [41–86,7]), dont 5 des 7 patients présentant initialement une blastose supérieure à 5 %, étaient en rémission cytologique avec une maladie résiduelle négative.

Quatorze patients ont bénéficié d'un second cycle.

Après un ($n = 2$) ou deux ($n = 11$) cycles de blinatumomab, treize patients ont été mis en rémission cytologique (72,2 %, IC 95 % [46,5–90,3]), avec une maladie résiduelle négative pour dix patients sur les 13 répondeurs (76,9 %, IC 95 % [46,2–95]), dont neuf ont obtenu une rémission cytologique moléculaire dès le premier cycle de traitement.

Quatre patients ont réévalué au cours du second cycle alors qu'ils étaient en rémission cytologique moléculaire après le premier cycle. Un patient a été mis en rémission cytologique moléculaire grâce à un second cycle.

Survie globale et sans événement

Au 2 juillet 2018, neuf enfants sur 18 (50 %, IC 95 % [26–74]) sont vivants avec une durée de suivi allant de 12 à 36 mois post-greffe (suivi médian de 27 mois) (*figure 2*).

Les neuf autres patients sont décédés de rechute de la maladie ($n = 8$) ou de complication infectieuse post-allogreffe ($n = 1$, aspergillose invasive multisite). La rechute est survenue après la réalisation d'une allogreffe pour quatre patients (à 1 [$n = 1$], 2 [$n = 1$] ou 3 [$n = 2$] mois post-greffe) et avant allogreffe pour les quatre patients restants.

Onze patients sur 18 (61,1 %, IC 95 % [38,6–83,6]) ont présenté un événement (défini par une absence de réponse au traitement, une rechute ou un décès) après traitement par blinatumomab (*figure 3*).

Tolérance du traitement par blinatumomab

Lors du premier cycle de blinatumomab, 15 patients sur 18 (83,3 %, IC 95 % [58,6–96,4]) ont présenté une fièvre isolée au cours des premiers jours de traitement, dont un dans un contexte de septicémie à *Staphylococcus haemolyticus*. Il n'y a eu aucune documentation infectieuse pour les autres.

Au cours du deuxième cycle, 4 patients sur 14 (28,6 %, IC 95 % [8,4–58,1]) ont présenté de la fièvre, isolée et bien tolérée, pendant les 4 premiers jours, sans documentation infectieuse pour 3 d'entre eux. Deux patients ont été hospitalisés pour aplasie fébrile, sans documentation infectieuse pour l'un ; avec isolement d'un *Staphylococcus aureus* pour l'autre.

Aucune complication du système nerveux central, ni symptomatologie psychiatrique n'a été observée. Un patient a présenté une pancréatite biologique au cours du second cycle de traitement, résolutive spontanément sans traitement.

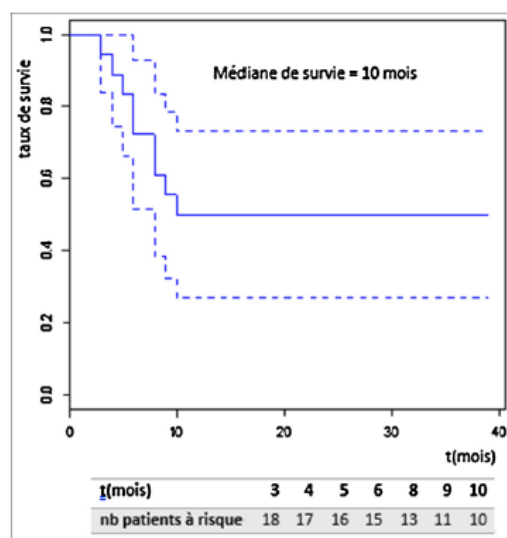


FIGURE 2
Courbe de Kaplan-Meier survie globale

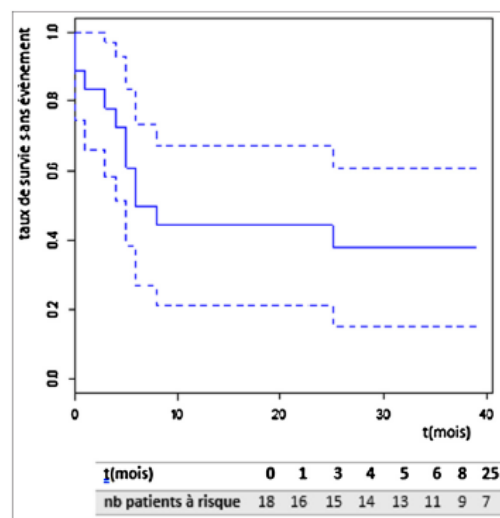


FIGURE 3
Courbe de Kaplan-Meier survie sans événement

Allogreffe

Quatorze des 18 patients inclus ont bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, issues de donneurs non apparentés de compatibilité 10/10^e ($n = 6$), non apparentés de compatibilité 9/10^e ($n = 2$), apparentés compatibles ($n = 4$) ou d'unités de sang placentaire 6/6^e ($n = 1$), 5/6^e ($n = 1$). Les cellules souches provenaient de moelle osseuse ($n = 8$), de cellules souches périphériques ($n = 4$) ou d'unités de sang placentaire ($n = 2$), et étaient administrées après un conditionnement myélo-ablatif ($n = 12$) par fludarabine-busulfan-thiotépa ($n = 3$), TBI-VP16 ($n = 6$), TBI-endoxan ($n = 1$), fludarabine-TBI-endoxan ($n = 2$), ou après un conditionnement à toxicité réduite ($n = 2$), de type FB4 (fludarabine, busulfan). Dix patients ont été greffés en rémission cytologique avec une maladie résiduelle négative ($< 10^{-4}$), trois patients ont été greffés en rémission cytologique avec une maladie résiduelle positive (à 10^{-4} pour le premier, entre 5×10^{-3} et 10^{-4} pour le deuxième, à 5×10^{-3} pour le troisième), le dernier patient a été greffé alors que la maladie était réfractaire (10 % blastes médullaires).

À j30 post-greffe un chimérisme complet donneur (> 95 %) a été obtenu pour la totalité d'entre eux. La maladie résiduelle à j30 était négative pour 10 des 14 patients greffés.

À j100, le chimérisme était complet donneur pour 9 patients sur 14, un patient présentait un chimérisme mixte à 87 % donneur, les 4 derniers patients greffés étaient en rechute de la maladie. Une rémission cytologique prolongée (supérieure à 12 mois post-greffe) avec maladie résiduelle négative a été obtenue chez 8 patients sur 14 (57,1 %, IC 95 % [28,9–82,3]). Le suivi médian était de 26,5 mois post-greffe.

Rechutes

Sous blinatumomab

Six des 18 patients traités par blinatumomab ont présenté une rechute en cours d'immunothérapie. Le premier a présenté une rechute médullaire après le 2^e cycle puis a bénéficié d'une allogreffe, mais était en rémission cytologique moléculaire après le 1^{er} cycle. Deux patients ont présenté une rechute combinée médullaire et extramédullaire au cours du deuxième cycle de traitement. L'un d'eux avait obtenu une rémission cytologique moléculaire à l'issue du 1^{er} cycle, le second présentait une maladie résiduelle positive à l'issue du 1^{er} cycle. Un patient était en rémission cytologique moléculaire mais a rechuté en extramédullaire (localisation cutanée) au cours du 2^e cycle de blinatumomab. Enfin, il n'a pas été obtenu de rémission cytologique chez deux patients après le traitement par blinatumomab. Sur les 6 rechutes, le statut CD19 était connu pour 5 d'entre elles. Elles étaient toutes CD19⁺.

En post-allogreffe

Trois patients ont présenté une rechute précoce post-greffe, médullaire pour deux d'entre eux à 1 et 2 mois post-greffe ; combinée médullaire et neuro-méningée pour le troisième,

à 3 mois post-greffe. Ces rechutes étaient toutes CD19⁺. Deux patients ont rechuté en extra-médullaire : rechute osseuse à 3 mois post-greffe pour l'un, dont on ne connaît pas le statut CD19 ; rechute myocardique à 24 mois post-greffe pour l'autre, CD19⁺ ; alors qu'ils étaient en rémission cytologique médullaire. Un patient a présenté une rechute moléculaire à 4 mois post-greffe.

Complications post-allogreffe

Trois des 14 patients (21,4 %, IC 95 % [4,7–50,8]) ayant bénéficié d'une allogreffe ont présenté une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë, de sévérité grade 2 ($n = 1$) à 4 ($n = 2$). Les différents sites anatomiques atteints étaient : cutané ($n = 2$), digestif ($n = 2$), hépatique ($n = 1$) et ophtalmique ($n = 1$). L'évolution a été favorable sous corticothérapie entre 1 et 2 mg/kg/jour et traitements locaux ophtalmologiques.

Deux patients (14,3 %, IC 95 % [1,8–42,8]) ont présenté une GVH chronique : limitée avec atteinte endobuccale pour l'un ; extensive avec atteintes cutanées, articulaire et digestive pour le deuxième.

Un patient a présenté une maladie veino-occlusive (syndrome d'occlusion sinusoidal), d'évolution favorable après restriction hydrique, traitement diurétique et traitement par defibrotide.

Sur le plan infectieux, neuf patients sur 14 (64,3 %, IC 95 % [35,2–87,2]) ont présenté une répllication virale en post-allogreffe. Les différents virus identifiés ont été : le cytomégalovirus ($n = 4$), l'Epstein Barr virus ($n = 5$), le parvovirus B19 ($n = 1$), le BK virus ($n = 1$) et l'adénovirus ($n = 2$). Ces répllications ont toutes été d'évolution favorable. Cinq patients (35,7 %, IC 95 % [12,8–64,9]) ont présenté une infection bactérienne avec identification d'un *Escherichia coli* ($n = 3$) ou *Klebsiella pneumoniae* ($n = 2$), d'évolution favorable sous antibiothérapie adaptée. Deux patients (14,3 %, IC 95 % [1,8–42,8]) ont présenté une aspergillose, invasive systémique pour l'un, responsable de son décès, pulmonaire pour l'autre, d'évolution favorable.

Discussion

Le blinatumomab, anticorps bi-spécifique CD19-CD3, fait désormais partie de la nouvelle stratégie thérapeutique ciblée ayant prouvé son efficacité dans les leucémies aiguës lymphoblastiques B réfractaires, avec maladie résiduelle positive, ou en rechute. En effet, le CD19 est exprimé par plus de 95 % des blastes dans la leucémie aiguë lymphoblastique B. Le blinatumomab crée une liaison entre les cellules T cytotoxiques CD3⁺ du patient et les cellules B CD19⁺, induisant la lyse des cellules B exprimant le CD19 (normales et blastiques) permettant ainsi la négativation de la maladie résiduelle [12]. Topp *et al.* ont montré dans leur étude en 2014 qu'en cas de chimiothérapie de rattrapage seule, l'obtention d'une deuxième rémission cytologique n'était que de 25 à 45 % contre 69 % en cas de traitement par blinatumomab [10].

Dans notre série pédiatrique, le blinatumomab a permis d'obtenir des conditions hématologiques favorables, en termes

d'obtention de rémission cytologique (13 patients sur 18, soit 72,2 %) et de maladie résiduelle négative (10 patients sur les 13 répondeurs, soit 76,9 %), à la réalisation d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ainsi, une rémission cytologique prolongée a été obtenue chez 8 patients sur les 14 allogreffés.

Notre étude, bien que limitée par l'effectif et le caractère rétrospectif, est la première à être rapportée en France en pédiatrie. Ces résultats sont encourageants puisque l'obtention d'une rémission cytologique et maladie résiduelle négative avant allogreffe est très pronostique sur le devenir des patients, comme l'ont montré plusieurs auteurs. En effet, en cas de maladie résiduelle positive avant allogreffe, l'incidence cumulée de la rechute augmente (57 % versus 13 % si maladie résiduelle négative dans l'étude de Bader *et al.* en 2009, 61,4 % versus 11,4 % dans l'étude de Balduzzi *et al.* en 2014, et 43,6 % versus 16,7 % dans l'étude française de Gandemer *et al.* en 2014) et le taux de survie sans événement à 5 ans diminue (27 % versus 60 % si maladie résiduelle négative dans l'étude de Bader, 30,8 % versus 77,7 % dans l'étude de Balduzzi, 40,4 % versus 72,3 % dans l'étude de Gandemer) [7-9].

L'autorisation de mise sur le marché pour l'utilisation du blinatumomab préconise deux cycles de traitement avant allogreffe. Dans notre étude, il semble que la meilleure réponse ait été obtenue après un cycle. Ces résultats mériteraient d'être confirmés par d'autres études.

Trois rechutes extramédullaires isolées ou combinées ont été observées à l'issue du deuxième cycle de traitement alors que les patients avaient été mis en rémission cytologique après le premier cycle. Ce type particulier de rechute post-blinatumomab, représenté par la présence de cellules blastiques dans des sites inhabituels, a déjà été décrit dans la littérature, notamment par Demosthenous *et al.* en juin 2018. La pathogenèse de ces rechutes extramédullaires reste encore largement inconnue, mais pourrait être expliquée par plusieurs hypothèses : pharmacocinétique, par une diminution de la concentration du blinatumomab dans les sites extramédullaires ? ou immunitaire, par un défaut de recrutement des cellules T par le blinatumomab vers les tissus non hématopoïétiques ? Ce dernier phénomène ressemblerait à l'effet GVL médié par les cellules T en post-allogreffe qui serait également moins présent dans les sites extramédullaires et expliquerait les rechutes extramédullaires post-greffe [13].

Le blinatumomab semble être également une immunothérapie bien tolérée. Les effets indésirables observés étaient en effet bénins et transitoires pour la majorité des patients. Nous n'avons observé aucun événement grave notamment neurologique ou psychiatrique.

L'efficacité et la bonne tolérance du blinatumomab étaient déjà décrites dans des séries adultes. Kantarjian *et al.*, en mars 2017, comparaient l'efficacité et la tolérance du blinatumomab à la chimiothérapie de seconde ligne seule chez 405 patients

adultes atteints de leucémie aigue lymphoblastique B réfractaire ou en rechute. Cette étude montrait qu'en cas de traitement par blinatumomab, la médiane de survie augmentait (7,7 mois versus 4 mois), ainsi que le taux de rémission cytologique (34 % versus 16 %) et la survie sans événement (31 % versus 12 %). De plus, le taux d'événements indésirables après traitement (représenté majoritairement par les infections et la neutropénie) était moindre en cas de traitement par blinatumomab (87 % versus 92 %) [14]. Stein *et al.*, en mars 2018, soulignaient également l'excellente tolérance du blinatumomab par rapport à la chimiothérapie conventionnelle dans une série de patients adultes : les événements indésirables graves (grade > 3) étaient significativement moins fréquents en cas de traitement par blinatumomab (10,73 % versus 45,27 % par patient et par an, $p < 0,001$) ; de même pour les autres événements indésirables comme les infections (1,63 % en cas de traitement par blinatumomab versus 6,49 % en cas de chimiothérapie conventionnelle, $p < 0,001$), les cytopénies (3,64 % versus 20,07 %, $p < 0,001$) et les événements neurologiques (0,38 % versus 0,95 %, $p = 0,008$) [15]. En décembre 2016, une étude pédiatrique internationale menée par von Stackelberg *et al.* chez des enfants atteints de leucémie aigue lymphoblastique B réfractaire ou en rechute (en seconde rechute ou après allogreffe), provenant de 26 centres européens et américains, décrivait également une bonne efficacité du blinatumomab avec l'obtention d'un taux de rémission cytologique à 39 % après deux cycles de traitement, contre 17 % chez des patients ayant reçu des chimiothérapies conventionnelles, après une première rechute réfractaire. Les effets indésirables graves du blinatumomab représentés essentiellement par les événements neurologiques étaient également rarement observés. L'événement indésirable le plus fréquemment observé était de la fièvre (80 % des cas), comme dans notre étude (83,3 % des cas) [16].

Notre étude a permis aussi de mesurer précisément l'impact et la faisabilité d'un traitement par blinatumomab pré-greffe. Les complications post-allogreffe retrouvées ne semblent pas majorées après traitement par blinatumomab par rapport à la littérature. En effet, l'étude de Vignon *et al.* en juin 2017 retrouve un taux de GVH aigue grade 2 à 4 à 50 % post-allogreffe chez les moins de 15 ans (versus 21,4 % dans notre étude) et 20 % de GVH chronique (versus 14,3 %) [17]. En ce qui concerne le nombre d'infections post-allogreffe, l'étude de Zaucha-Prazmo *et al.* en novembre 2017, retrouve sur 67 enfants atteints de leucémie aigue lymphoblastique, 46,3 % d'infections bactériennes (versus 35,7 % dans notre série), 74,6 % d'infections virales (versus 64,3 %) et 32,8 % d'infections fongiques (versus 14,3 %) [18]. Enfin, la mortalité liée à la greffe (MG) était à 7,1 % dans notre étude, ce qui est équivalent à la MG décrite dans la littérature en pédiatrie.

Le taux de survie sans événement reste modeste dans notre étude (38,9 %), mais ce résultat est à mettre en perspective de

la population initiale réfractaire ou résistante au traitement par chimiothérapie conventionnelle.

Enfin, cette étude témoigne de la collaboration étroite entre les différents centres du Grand Ouest français, via le réseau GOCE, pour permettre l'accès aux thérapies innovantes à tous les enfants quel que soit leur lieu d'habitation et de prise en charge initiale dans l'interrégion Grand Ouest. Notre étude s'intègre dans la politique actuelle développée par le plan Cancer 2009-2013 et reprise par le plan Cancer 2014-2019 de favoriser le développement des centres d'essais précoces. L'objectif est d'assurer une meilleure couverture territoriale et d'identifier des centres spécifiques dédiés aux enfants, afin de faciliter l'accès à l'innovation et notamment aux nouvelles molécules comme l'était le blinatumomab au moment de notre étude. Cependant, à notre connaissance, il n'existe pas d'étude mesurant la qualité de vie et de prise en charge de ces patients, souvent délocalisés. Nous avons pu observer, lors du traitement de ces enfants, les difficultés que cela pouvait entraîner sur le

plan familial. Cette problématique est un point de réflexion national, dont l'issue a été la création du site internet *U-link*, plateforme uniquement dédiée à l'oncologie pédiatrique en France. Il a pour objectif d'informer les familles et professionnels de santé sur les différents essais cliniques ouverts en France, ainsi que leurs résultats, et constitue également un dispositif d'aide aux familles à travers lequel les frais de déplacement et d'hébergement peuvent être pris en charge.

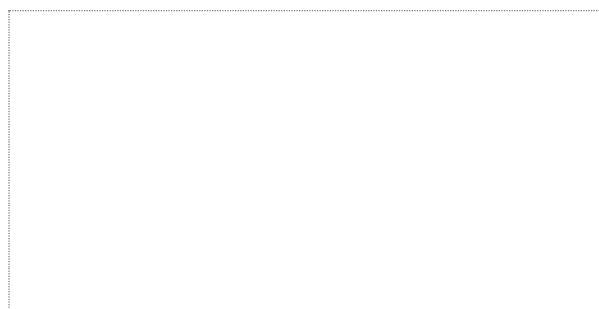
En conclusion, la collaboration interrégionale et la coordination des soins grâce au réseau GOCE ont permis à tous les enfants provenant de l'ouest français, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique B réfractaires ou en rechute, de bénéficier d'une molécule innovante, avec des résultats hématologiques encourageants et une bonne tolérance.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

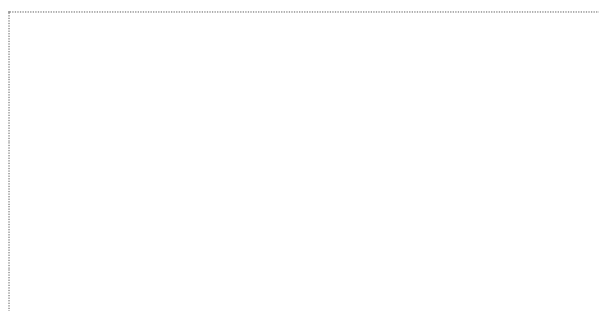
- [1] Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015;373(16):1541-52.
- [2] Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7942-50.
- [3] Rivera GK, Zhou Y, Hancock ML, Gajjar A, Rubnitz J, Ribeiro RC, et al. Bone marrow recurrence after initial intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2005;103(2):368-76.
- [4] Gaynon PS, Qu RP, Chappell RJ, Willoughby ML, Tubergen DG, Steinherz PG, et al. Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of site and time to first relapse—the Children's Cancer Group Experience. *Cancer* 1998;82(7):1387-95.
- [5] Ma SK, Wan TS, Chan LC. Cytogenetics and molecular genetics of childhood leukemia. *Hematol Oncol* 1999;17(3):91-105.
- [6] Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2339-47.
- [7] Bader P, Kreyenberg H, Henze GHR, Eckert C, Reising M, Willasch A, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27(3):377-84.
- [8] Balduzzi A, Di Maio L, Silvestri D, Songia S, Bonanomi S, Rovelli A, et al. Minimal residual disease before and after transplantation for childhood acute lymphoblastic leukaemia: is there any room for intervention? *Br J Haematol* 2014;164(3):396-408.
- [9] Gandemer V, Pochon C, Oger E, Dalle J-HH, Michel G, Schmitt C, et al. Clinical value of pre-transplant minimal residual disease in childhood lymphoblastic leukaemia: the results of the French minimal residual disease-guided protocol. *Br J Haematol* 2014;165(3):392-401.
- [10] Topp MS, Gökbuğut N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32(36):4134-40.
- [11] Topp MS, Gökbuğut N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):57-66.
- [12] Nagorsen D, Baeuerle PA. Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab. *Exp Cell Res* 2011;317(9):1255-60.
- [13] Demosthenous C, Lalayanni C, Iskas M, Douka V, Pastelli N, Anagnostopoulos A. Extramedullary relapse and discordant CD19 expression between bone marrow and extramedullary sites in relapsed acute lymphoblastic leukemia after blinatumomab treatment. *Curr Probl Cancer* 2018; S0147-0272(18).
- [14] Kantarjian H, Stein A, Gökbuğut N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(9):836-47.
- [15] Stein AS, Larson RA, Schuh AC, Stevenson W, Lech-Maranda E, Tran Q, et al. Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2018;2(13):1522-31.
- [16] von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34(36):4381-9.
- [17] Vignon M, Andreoli A, Dhédin N, Lengliné E, Masson E, Robin M, et al. Graft-versus-host disease in adolescents and young adults (15-24 years old) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia in first complete remission. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2017;6(2):299-306.
- [18] Zaucha-Prażmo A, Kowalczyk JR, Drabko K, Czyżewski K, Goździk J, Zając-Spycha??ła O, et al. Incidence of infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2017;49(9):2183-7.

Vu, le Président du Jury,



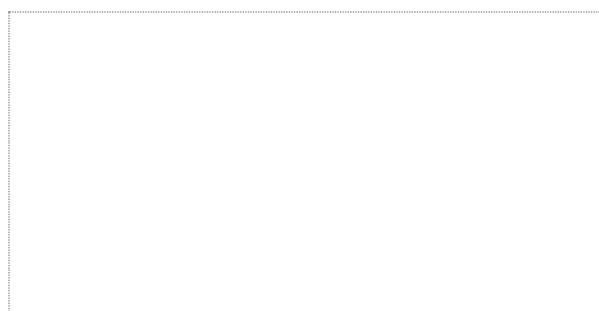
Professeur Cyril FLAMANT

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Fanny RIALLAND-BATTISTI

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Expérience du blinatumomab dans les leucémies aigues lymphoblastiques de l'enfant et de l'adolescent dans l'inter région Grand Ouest : une chance pour tous

RESUME

Introduction : La leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant réfractaire ou en rechute est de pronostic péjoratif et justifie d'une consolidation par allogreffe. La négativation de la maladie résiduelle (MRD) pré-greffe est un facteur pronostique majeur. Le blinatumomab, anticorps bispécifique CD19+/CD3+, a permis l'obtention d'une rémission complète (RC) cytologique et moléculaire avant allogreffe chez des adultes présentant une LAL B réfractaire. Cette étude rétrospective analyse les résultats d'une cohorte de patients pédiatriques ayant pu bénéficier du blinatumomab dans le cadre d'une structuration interrégionale.

Matériel et méthodes : Les patients âgés de 0 à 23 ans provenant des 7 centres de l'inter région ouest, présentant une LAL B réfractaire ou en rechute, ayant été traités par blinatumomab au CHU de Nantes de janvier 2015 à janvier 2018, ont été inclus. L'efficacité du traitement en termes de RC, MRD, survie globale et sans évènement ainsi que la tolérance ont été analysés.

Résultats : Après blinatumomab, quatorze patients sur 19 ont été mis en RC, avec une MRD négative pour 10 d'entre eux. Quinze patients ont pu être greffés à Nantes ou à Rennes. Neuf patients sur les 15 allogreffés ont obtenu une RC prolongée. En termes de tolérance, les effets indésirables ont été bénins et transitoires pour la majorité des patients. Un seul évènement neurologique grave a été observé.

Conclusion : Grâce au travail en réseau, l'ensemble des patients provenant de l'inter région ouest atteints de LAL B de haut risque ont pu être traités par blinatumomab à Nantes. Le blinatumomab a permis d'obtenir des conditions hématologiques favorables à la réalisation d'une allogreffe en termes de RC et MRD négative, avec une très bonne tolérance clinique.

MOTS-CLES

Leucémie, blinatumomab, greffe, enfants, réseau