

ANNEXE A

Descriptifs des projets de recherche de la plateforme CANSEARCH

Table des matières

1. La thérapie individualisée	3
a) Étude globale BuPGPK	4
b) Étude FORUM	5
c) Étude MyeChild 01 & SCRIPT AML	7
d) Étude BuGenes.....	8
e) PGxALL HSCT Landscape.....	9
f) Etude sur la Fludarabine	9
g) Projet CsA	10
h) Prédiction des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques en oncologie pédiatrique (Projet PIMPOP).....	11
i) Approches mécanistiques et thérapeutiques dans les leucémies aiguës myéloïdes pédiatriques avec transcrit de fusion CBFA2T3-GLIS2	12
j) Etude UGT2B10.....	13
k) Projet Detect.....	13
l) Projet expérimental GSTA1.....	14
m) Projet GECCOS - BISKIDS	15
n) Étude MPGxIndALL.....	17
2. Infrastructure de la biobanque (BaHOP, BISKIDS & BIOLINK)	19
3. Projet sur le neuroblastome	21
4. RELIVE - Projet sur les tumeurs du foie de l'enfant	22
5. Swiss National Registry for Pediatric Patients with Malignant Liver Tumors - SWISSLIVERRE	23
6. Projet HGG - Projet sur les tumeurs cérébrales de l'enfant / nourrisson	24
7. Glossaire	25
8. Abréviations	30

1. La thérapie individualisée

Projet global de pharmacogénomique

La réponse au médicament est spécifique à chaque individu. Elle dépend en effet de notre profil génétique, et plus particulièrement de l'ensemble des variations génétiques exprimées au niveau des protéines qui dictent spécifiquement cette réponse.

La pharmacogénomique (PG) est la science qui examine ces variations génétiques individuelles et qui utilise ces connaissances pour prévoir l'efficacité d'un traitement médicamenteux, c'est-à-dire prédire si un patient aura une réponse favorable, une mauvaise réponse ou pas de réponse du tout au médicament.

La pharmacogénomique peut donc jouer un rôle essentiel en oncologie. En effet, l'étude du profil génétique des patients atteints de cancer permet de déterminer la présence d'une association entre leur génotype (*ensemble des caractères génétiques et donc des variations génétiques propres à chaque individu*) et leur phénotype (*expression « visible » du code génétique*) dans le but de personnaliser le traitement de chaque patient. La mise en place d'une thérapie individualisée, via la sélection du/des médicament(s) approprié(s), de la dose et du moment d'administration les plus efficaces, permettrait d'améliorer l'efficacité des médicaments, de réduire leur toxicité et le risque de rechute.

En oncologie, il a été démontré que 20% des patients ne répondent pas au traitement standard. Les agents thérapeutiques utilisés dans la chimiothérapie du cancer se prêtent idéalement à l'étude PG, car ils sont souvent administrés à des doses qui produisent une toxicité sévère avec une réponse interindividuelle étendue/très variable, et doivent donc être administrés à des doses optimales pour obtenir le meilleur effet. La toxicité à court et à long termes touche plus de 40 % des patients atteints de cancer et peut mettre leur vie en danger ou les handicaper de façon permanente. La pharmacopée dans ce domaine a le potentiel d'améliorer la sécurité et l'efficacité des médicaments et donc d'augmenter la survie des enfants. Pour certains traitements, la PG est déjà une réalité.

La recherche en pharmacogénomique, notamment autour de l'agent thérapeutique busulfan, est le domaine de prédilection de la plateforme de recherche CANSEARCH, et par conséquent la base de nombreux projets de recherche et études.

Qu'apporte la thérapie individualisée aux patients ?

Elle permet d'améliorer l'efficacité des médicaments ainsi que de réduire leur toxicité et le risque de rechute.

a) Étude globale BuPGPK

Personnalisation des régimes de conditionnement myéloablatifs à base de busulfan avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant

Introduction :

Le busulfan (Bu) est un médicament de chimiothérapie qui, en combinaison avec d'autres médicaments anticancéreux, est administré préalablement à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) chez l'enfant. Le Bu fait ainsi partie de ce que l'on appelle le régime de conditionnement myéloablatif, c'est-à-dire du traitement administré au patient en préparation à la greffe, et qui consiste à détruire la moelle malade. Cette dernière est ensuite remplacée par une moelle saine lors de la HSCT. Le Bu présente une fenêtre thérapeutique étroite, c'est-à-dire que la différence entre sa dose efficace et sa dose toxique est faible. Il est donc nécessaire, une fois administré, de mettre en place une surveillance thérapeutique de ce médicament afin d'ajuster sa concentration pour obtenir une réponse thérapeutique optimale, c'est-à-dire éviter une rechute de la maladie ou le rejet du greffon à des concentrations trop faibles ou des effets toxiques à des concentrations trop élevées.

On suppose que les différences dans les profils génétiques hérités d'un patient au niveau des protéines (encore appelées enzymes) du métabolisme des médicaments et les protéines de réparation de l'ADN sont l'un des facteurs qui pourraient affecter l'efficacité du Bu. En effet, les protéines impliquées dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du Bu jouent un rôle important dans la détermination de sa pharmacocinétique. Une simple modification fonctionnelle d'une de ces protéines peut donc être à l'origine de la variabilité interindividuelle des taux plasmatiques de Bu observée. Dans le but d'identifier de nouveaux gènes candidats liés à la toxicité du Bu, la génomique et transcriptomique, jusqu'alors appliquées en recherche in vitro et à la clinique, pourraient être appliquées à la pharmacogénomique du Bu. En parallèle, l'analyse in silico de l'expression génique des protéines impliquées dans des processus de signalisation fonctionnels spécifiques, induite par le Bu, permettrait également d'identifier des gènes cibles. Par ailleurs, les variants génétiques fonctionnels de ces gènes identifiés pourraient servir de marqueurs pour prédire la réponse au Bu de manière personnalisée afin d'obtenir un bénéfice thérapeutique.

Méthodes et résultats :

Cette étude consiste en la collecte d'informations cliniques, pharmacocinétiques et génétiques d'enfants ayant subi une transplantation de cellules souches, suite à un régime de conditionnement incluant le Bu. Il s'agit d'identifier de nouveaux gènes candidats par analyse transcriptomique, de séquencer l'exome/génome entier, et de réaliser des analyses in vitro pour étudier plus précisément la fonctionnalité des variants de ces nouveaux gènes candidats.

Des analyses du transcriptome et de la cytotoxicité du Bu sont actuellement en cours afin d'identifier de nouveaux gènes candidats. Une approche multi-omique similaire est également utilisée pour l'évaluation de la cytotoxicité d'autres chimiothérapies, telles que le tréosulfan, utilisées dans le cadre de l'étude BuPGPK.

Qu'apporte cette étude aux patients ?

L'étude BuPGPK permet de personnaliser les traitements de chimiothérapie à base de busulfan avant une greffe de cellules souches hématopoïétiques pour une réponse thérapeutique optimale.

b) Étude FORUM

ALL SCTped FORUM 2012 - Transplantation allogénique de cellules souches chez les enfants et les adolescents atteints de leucémie lymphoblastique aiguë

L'étude ALL SCTped FORUM 1.0 est une étude multinationale réalisée chez des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est nécessaire. Le but de l'étude principale est de comparer l'efficacité thérapeutique d'un traitement préparatoire à la greffe à base de chimiothérapie à celui comportant une irradiation corporelle totale chez les enfants de plus de 4 ans. Ces traitements précédant la greffe sont souvent intenses et présentent d'importants risques de toxicité aussi bien à court qu'à long terme qui peuvent conduire au décès du patient. Une bonne gestion de l'exposition médicamenteuse au cours du traitement est primordiale afin de limiter aussi bien les risques de rechute de la leucémie, après la greffe, que les effets secondaires du traitement.

Différentes méthodes, telles que le suivi thérapeutique, sont disponibles pour contrôler l'exposition médicamenteuse en cours de traitement. Mais une importante variabilité inter-individuelle dans le métabolisme des substances ainsi que de la susceptibilité aux toxicités rend difficile le dosage optimal du traitement pour chaque patient. Une partie de cette variabilité inter-individuelle résulte des différences entre individus encodées dans leur génome. Dans le cadre de l'étude FORUM, notre plateforme de recherche étudie la variabilité inter-individuelle entre les enfants de la pharmacocinétique des médicaments, c'est-à-dire les différences de métabolisme et d'élimination des médicaments du corps humain ainsi que la contribution des facteurs génétiques (pharmacogénétique) à ces différences.

Notre projet vise, d'une part, à développer et tester des modèles mathématiques afin de prédire l'exposition médicamenteuse de chaque patient en fonction de ses caractéristiques propres. Il consiste, d'autre part, à étudier la contribution de différents variants génétiques à la transformation, l'action ou l'élimination des médicaments administrés durant le conditionnement.

Le busulfan fait partie des principaux composés chimiothérapeutiques utilisés dans l'étude et couramment administrés en préparation des greffes de cellules souches hématopoïétiques. L'exposition des patients au busulfan, c'est-à-dire les taux cumulés de ce médicament dans la circulation sanguine, est corrélée aux résultats de la greffe. Ainsi, une exposition insuffisante au busulfan peut entraîner des rejets de greffe ou des rechutes de la maladie, alors qu'une exposition trop importante peut provoquer des toxicités potentiellement graves. Les doses usuelles de busulfan administrées aux patients résultent en des variabilités d'exposition considérables et imprévisibles, rendant nécessaire l'adaptation posologique selon un suivi thérapeutique pharmacocinétique étroit. Le but de ce suivi est de garantir que l'exposition soit dans une fenêtre thérapeutique cible qui minimise les risques d'inefficacité et de toxicité du traitement. Un des objectifs de notre projet FORUM est de définir cette cible thérapeutique chez les patients pédiatriques atteints de LLA. Grâce à des modèles mathématiques intégrant les données cliniques, pharmacocinétiques et génétiques récoltées dans l'étude FORUM, nous allons proposer des cibles d'exposition qui optimiseraient le traitement au busulfan pour les futurs patients.

Pour l'aspect génétique, nous allons dans un premier temps vérifier l'impact des variants génétiques connus, c'est-à-dire déjà rapportés dans la littérature ou en cours de publication par notre laboratoire tel que l'implication des variants génétiques de la GST chez les patients recevant du busulfan. D'autre part, nous allons tenter d'identifier de nouveaux marqueurs génétiques contribuant à la variabilité interindividuelle des réponses aux traitements en utilisant les résultats de nos recherches expérimentales sur des lignées cellulaires cultivées au laboratoire. Nous allons tester le potentiel de chaque variant génétique candidat à servir de biomarqueur pour la variabilité pharmacocinétique et des résultats de la thérapie.

Nous procédons actuellement au regroupement et séquençage du matériel génétique récolté au cours de l'étude ainsi qu'à la constitution d'une base de données pour organiser toutes les informations cliniques et génétiques à disposition. Nous avons déjà ajouté plus de 500 échantillons à notre biobanque et avons obtenu le génome complet de plus de 80% des participants de l'étude. La majorité des analyses décrites ci-dessus devraient être réalisées au cours de cette année.

De plus, nous participons activement à la préparation du protocole clinique de l'étude FORUM 2.0 qui prendra la suite de cette première étude dès l'année prochaine afin de poursuivre l'optimisation des traitements préparatoires

à la greffe. Nous utiliserons cette nouvelle cohorte afin de valider les modèles mathématiques dans des sous-groupes particuliers de patients tels les très jeunes enfants ainsi que confirmer la valeur des prédicteurs génétiques identifiés. De plus, nous mettons actuellement sur pied une infrastructure permettant d'évaluer la réponse en temps réel aux traitements de la maladie du greffon versus l'hôte qui sera testée dans ce nouveau protocole.

Qu'apporte cette étude aux patients ?

L'étude complémentaire de FORUM vise à identifier des variants génétiques chez les patients atteints de LLA afin d'individualiser le traitement et améliorer sa réponse, son efficacité et réduire les toxicités qui sont associées.

c) Étude MyeChild 01 & SCRIPT AML

Ces deux études cliniques concernent les traitements administrés aux enfants atteints de leucémie myéloïde aiguë (AML). Une petite proportion des patients pédiatriques atteints d'AML appartient à la catégorie à haut risque nécessitant une transplantation de cellules hématopoïétiques. Les traitements administrés lors de la phase de préparation à la transplantation sont fortement toxiques et présentent un important risque d'effets secondaires. Les toxicités résultant des traitements de conditionnement sont étroitement liées aux quantités de médicament administrées. Cependant, le risque de rechute important (20-30%), intrinsèquement lié au diagnostic d'AML, doit être pris en compte et une inefficacité de traitement résultant d'un sous dosage soigneusement évité. En outre, une importante variabilité de réponse aux traitements est observée d'un enfant à l'autre compliquant fortement l'évaluation des doses de médicaments à prescrire à chaque patient.

MyeChild 01

MyeChild 01 est une large étude internationale couvrant toutes les étapes de traitement d'AML. Son but principal est d'améliorer l'efficacité des traitements anti-leucémiques administrés aux enfants atteints d'AML. Notre plateforme de recherche mène une sous-étude pharmacogénétique imbriquée dans le cadre de l'étude principale dont le but est d'investiguer les déterminants génétiques de réponse aux traitements pour, si possible, identifier les facteurs de susceptibilité ou d'inefficacité liés à chacun des traitements administrés dans le cadre du protocole, à commencer par les substances utilisées pour le conditionnement préparatoire des transplantations de cellules hématopoïétiques. Pour ce faire, nous aurons accès aux données cliniques et pharmacocinétiques ainsi qu'au matériel génétique de tous les patients de l'étude MyeChild ayant consenti à l'analyse génétique. L'inclusion de nouveaux patients dans MyeChild 01 n'est plus possible depuis 2023 et l'étude touchera à son terme à la fin du temps de suivi minimum pour les derniers patients. Nous sommes actuellement en train d'organiser le regroupement des échantillons génétiques et l'obtention des données cliniques afin de pouvoir procéder au séquençage et l'analyse.

SCRIPT AML est une nouvelle étude internationale s'adressant aux patients pédiatriques souffrant d'AML ayant besoin d'une transplantation de cellules hématopoïétiques. Le but principal du protocole est la comparaison en termes d'efficacité de deux régimes de traitement de conditionnement pré-greffe. Des sous-études rattachées au protocole principal prévoient une analyse pharmacocinétique détaillée et extensive des différentes substances utilisées lors du conditionnement ainsi que la recherche de déterminants génétiques liés à l'exposition médicamenteuse et la susceptibilité à leur effets secondaires. Les données générées par cette étude nous permettront entre autres de valider les résultats obtenus à partir de l'étude MyeChild 01. Notre groupe de recherche a activement participé à la rédaction de ce protocole ainsi qu'au design des sous-études concernant la pharmacocinétique et englobant la génétique. Le protocole clinique est en cours de soumission aux autorités et devrait être accepté cette année. Notre biobanque sera utilisée pour rassembler, conserver et analyser tous les échantillons génétiques de l'étude.

Qu'apporte ces études aux patients ?

La sous-étude de pharmacogénomique de MyeChild 01 et SCRIPT AML visent à identifier des facteurs de risque génétiques chez les patients atteints d'AML afin de personnaliser le traitement et ainsi améliorer sa réponse, l'efficacité de l'effet anti-leucémique, et d'autre part, réduire les toxicités liées au traitement.

d) Étude BuGenes

Mise en œuvre de la pharmacogénétique dans le schéma posologique du busulfan chez les enfants subissant une greffe de cellules souches hématopoïétiques : un essai clinique prospectif multicentrique randomisé



Le dosage personnalisé du busulfan avant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) chez les enfants est crucial pour assurer à la fois l'efficacité du traitement et la réduction de sa toxicité. Ces derniers étant étroitement corrélés aux taux de busulfan dans le sang, la personnalisation des doses permettrait de « viser » des taux sanguins thérapeutiques qui optimiseront les résultats cliniques de la greffe. L'étude BuGenes se penche sur cette question importante en comparant deux approches de détermination de la première dose de busulfan lors du conditionnement avant la transplantation. La première méthode prend en compte des facteurs tels que l'âge, le sexe et le poids du patient pour le calcul de la dose. La seconde méthode, plus novatrice, intègre également des données de pharmacogénétique, en analysant les caractéristiques génétiques du patient, notamment le gène GSTA1.

L'objectif est de déterminer laquelle de ces approches offre une meilleure précision dans le dosage du busulfan et dans la prédiction des effets du traitement. Pour ce faire, les patients participant à cette étude seront assignés de manière aléatoire à recevoir soit une dose optimisée en fonction de leur génétique, soit une dose déterminée sans prendre en compte leur génétique. En parallèle, l'étude vise à évaluer l'impact des différents facteurs génétiques et non génétiques sur les résultats cliniques, tels que les rechutes et les toxicités post-traitement. L'hypothèse sous-jacente est que la prise en compte du contexte génétique du patient améliorera la prédictibilité des taux sanguins du busulfan, réduisant ainsi les risques de toxicité et améliorant la survie des enfants traités. Les résultats de cette étude devraient fournir des informations essentielles pour orienter les recommandations cliniques futures sur le dosage du busulfan chez les enfants et les adolescents avant une HSCT.

À notre connaissance, aucune étude n'a encore visé à déterminer la meilleure stratégie de dosage du busulfan chez les enfants, ni à comparer l'efficacité de l'incorporation d'un marqueur génétique tel que les groupes basés sur le GSTA1 dans ce processus. C'est donc une première dans le domaine de l'oncologie pédiatrique en Europe ! Les résultats de cette recherche pourraient potentiellement influencer les recommandations actuelles en matière de dosage du médicament, en proposant une approche pharmacogénétique personnalisée pour les enfants. Enfin, l'adoption de doses personnalisées pourrait permettre d'assurer une exposition plus uniforme au médicament tout au long du traitement.

Cette étude, approuvée par la Commission Cantonale d'Éthique de la Recherche sur l'être humain de Genève en avril 2021 pour les sites suisses de Genève, Bâle et Berne, a débuté le recrutement des patients en juin 2021 à Genève, et en octobre 2021 à Bâle et Berne. Elle a reçu respectivement en 2023 l'autorisation des commissions d'éthique en France pour les sites de Paris, Lyon, Marseille et en Italie pour le site de Monza. En outre, elle devrait inclure des patients provenant de centres médicaux au Canada, en Australie et au Danemark, avec des démarches en cours auprès des autorités réglementaires compétentes pour étendre l'étude à ces différents sites. L'objectif de cette étude sera d'inclure 260 patients au total. Actuellement, 17 patients ont été recrutés dans l'étude à Genève, 2 patients à Berne et 2 à Bâle. Le taux de recrutement sera intensifié une fois que l'étude sera approuvée par les autorités compétentes des autres pays participant, prévu pour 2024.

Qu'apporte cette étude aux patients ?

L'étude BuGenes a pour but ultime de pouvoir inclure des recommandations pharmacogénétiques personnalisées dans les futurs protocoles de traitement internationaux qui tiendront compte des différences génétiques des jeunes patients afin de diminuer les toxicités des traitements et augmenter leur efficacité. Une vraie individualisation de la chimiothérapie selon la génétique personnelle de chaque enfant.

e) PGxALL HSCT Landscape

En moyenne, chacun d'entre nous est porteur d'au moins 1 à 8 variants pharmacogénétiques (PGx) en fonction de ses origines ethniques. Ces erreurs d'orthographe dans notre séquence d'ADN peuvent avoir un impact sur le traitement de diverses maladies comme la dépression, l'hypertension, l'acidité gastrique, les troubles cardiovasculaires, la douleur et les infections. Le fait de disposer de ces informations permettrait d'éviter de graves problèmes liés au traitement, tels que la toxicité ou l'échec de traitement.

Les survivants de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) infantile après HSCT courent un risque plus élevé de souffrir de ces affections au cours de leur vie, peut-être même plus élevé que les enfants qui n'ont reçu qu'une chimiothérapie, par rapport à une population moyenne en bonne santé du même âge. Le fait de disposer d'un panorama complet, c'est-à-dire d'une représentation de ces variants de PGx dans cette population, aiderait les chercheurs à comprendre la gravité de la situation et pourrait contribuer à fournir des pratiques de dosage personnalisées, non seulement pour la chimiothérapie, mais aussi pour d'autres traitements que ces patients pourraient recevoir à l'avenir. Nous aimerions exploiter les données génétiques déjà disponibles dans les études FORUM et GECCOS et présenter ce paysage dans cette population vulnérable.

f) Etude sur la Fludarabine

Les agents de conditionnement comme le busulfan et la fludarabine sont des traitements que l'on administre avant une thérapie cellulaire, par exemple les greffes de cellules souches hématopoïétiques, afin de créer des espaces ou « des niches » permettant la greffe des nouvelles cellules chez un receveur. Ces traitements de chimiothérapie sont largement utilisés en population pédiatrique, dont l'optimisation fait sujet de plusieurs études de recherche. Dans ce cadre, nous nous sommes intéressés à l'étude de ces régimes, particulièrement ceux qui comportent un traitement par la fludarabine, afin d'optimiser leur utilisation en population pédiatrique.

La fludarabine, dont l'utilisation se fait de plus en plus dans des protocoles de thérapies cellulaires, est un médicament qui vise à réduire la réponse immunitaire chez un patient receveur d'une transplantation. Il réduit le nombre des cellules immunitaires spécifiques (les lymphocytes), augmentant ainsi la chance d'acceptation du greffon dans son nouvel environnement. Toutefois, cet effet s'accompagne d'une baisse générale de l'immunité, exposant ainsi le patient à des risques plus élevés d'infection et de mortalité liés au traitement.

Les doses usuelles de fludarabine sont associées à une grande fluctuation d'exposition (taux dans la circulation sanguine) et à une variabilité clinique inexplicée chez ces mêmes patients, notamment en pédiatrie. Des taux insuffisants de fludarabine peut conduire à un échec thérapeutique alors que des taux trop importants du traitement entraînent une forte toxicité. Ainsi, des doses personnalisées de fludarabine permettraient d'avoir des réponses plus cohérentes et prévisibles au traitement. La fludarabine peut être un candidat de suivi rapproché des taux sanguins. L'étude des facteurs de variabilité inter-individuelle de l'exposition à la fludarabine, comme les études des marqueurs génétiques ou bien les interactions médicamenteuses, mènent à l'optimisation thérapeutique de la fludarabine chez l'enfant.

L'objectif de notre étude est d'optimiser le traitement à la fludarabine par une personnalisation des doses avant une thérapie cellulaire chez les patients pédiatriques.

Notre projet consiste à définir un algorithme pour choisir les doses pour chaque patient grâce aux taux sanguins de fludarabine mesurés chez le patient.

Les corrélations entre les taux d'exposition de différents médicaments utilisés lors de thérapies cellulaires, y compris la fludarabine, avec les résultats cliniques seront étudiées. Cette analyse comprend aussi l'effet des facteurs génétiques ainsi que les interactions médicamenteuses sur la variabilité d'exposition, l'efficacité et la toxicité des traitements.

Cette étude vise à optimiser les résultats de la greffe de thérapie cellulaire par :

- L'application clinique d'un dosage personnalisé de fludarabine chez les patients pédiatriques.
- L'étude des facteurs qui influencent les taux sanguins des différents médicaments ainsi que les résultats cliniques, comme par exemple les marqueurs génétiques.

g) Projet CsA

La ciclosporine (CsA) est un polypeptide cyclique immunomodulateur, possédant des propriétés immunosuppressives. Il s'agit d'un inhibiteur de la calcineurine, qui est utilisée chez les patients pédiatriques transplantés des cellules souches hématopoïétiques, pour la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD).

Une surveillance rapprochée du taux résiduel de la CsA est primordiale, au vu de sa fenêtre thérapeutique étroite, de la variabilité interindividuelle et des interactions médicamenteuses. Les facteurs qui peuvent influencer les paramètres pharmacocinétiques de la CsA sont l'âge du patient, le sexe, le poids, différentes variables cliniques ; comme la fonction rénale et hépatique; le type d'organe transplanté, la comédication et l'alimentation. Un surdosage de CsA peut provoquer une insuffisance rénale, une hypertension, des troubles neurologiques. De l'autre part, un sous-dosage peut aboutir à une GvHD.

La CsA est métabolisée par le cytochrome P₄₅₀ CYP_{3A}, en particulier le CYP_{3A4} et le CYP_{3A5} et elle est transportée via la glycoprotéine P (ABCB₁). Plusieurs polymorphismes mononucléotidiques (SNP) ont été identifiés dans les gènes codant le CYP_{3A4}, le CYP_{3A5} et la glycoprotéine P, dont le CYP_{3A4} -392A>G rs2740574, CYP_{3A5} 6986A>G rs776746, ABCB₁ 3435C>T rs1045642, ABCB₁ 1236C>T rs1128503, ABCB₁ 677T>G/A rs2032582 et ABCB₁ IVS49+21C>T rs2032583. A l'heure actuelle, nous avons inclus 62 patients de l'hôpital Saint Justine, à Montréal (Canada), avec des données génétiques. Dans les résultats préliminaires, nous avons observé une association entre la pharmacocinétique (PK) de CsA administrée per os et l'apparition de GvHD. Nous avons également observé une corrélation entre la PK de CsA administrée per os et les SNPs ABCB₁ rs1128503, rs2032582 et rs1045642, ainsi qu'entre la PK de CsA administrée par voie intraveineuse et le SNP ABCB₁ rs1045642.

Qu'apporte cette étude aux patients ?

L'étude de la CsA contribuera à développer un modèle pharmacocinétique physiologique (modèle PBPK) permettant de calculer la dose personnalisée initiale de CsA, la dose de switch per os, ainsi que chaque dose d'adaptation en cas d'interaction médicamenteuse, afin d'augmenter l'efficacité du traitement et diminuer les toxicités liées à la CsA.

h) Prédiction des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques en oncologie pédiatrique (Projet PIMPOP)

Les interactions médicamenteuses surviennent lorsque certains médicaments incompatibles interagissent entre eux, affectant ainsi leur efficacité ou leur toxicité. Dans ce scénario, un médicament (l'« auteur » de l'interaction) peut altérer l'effet d'un autre médicament (la « victime »), le rendant soit moins efficace, soit plus toxique. Ces interactions peuvent altérer la pharmacocinétique, c'est-à-dire, la manière dont les médicaments sont absorbés, distribués, métabolisés et éliminés par l'organisme, ce qui entraîne des variations dans les niveaux sanguins du médicament « victime ». Étant donné que ces niveaux sanguins sont étroitement liés aux effets thérapeutiques ou toxiques du médicament, il est crucial de prévenir et d'ajuster le traitement en conséquence.

Les enfants hospitalisés en oncologie pédiatrique sont fréquemment traités avec plusieurs médicaments, augmentant ainsi le risque d'interactions médicamenteuses. Bien que ces interactions soient bien connues, les outils informatiques utilisés pour les détecter parmi la liste des médicaments administrés aux patients, fournissent trop peu souvent des recommandations pratiques exploitables pour l'adaptation des traitements, en raison du manque de données cliniques. De plus, les enfants sont généralement exclus des études cliniques sur les interactions médicamenteuses pour des raisons éthiques, ce qui signifie que les connaissances sur ces interactions se basent principalement sur des données provenant d'adultes. Enfin, l'impact de ces interactions peut varier selon l'âge et les variants génétiques des enfants, ce qui ajoute une complexité supplémentaire à leur gestion clinique.

Les techniques de modélisations pharmacocinétiques ont révolutionné la prédiction des interactions médicamenteuses. Les modèles de pharmacocinétiques basées sur la physiologie sont des outils mathématiques complexes qui intègrent les données expérimentales sur les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des médicaments, ainsi que les connaissances sur l'anatomie et la physiologie des patients. Ces modèles permettent de simuler l'ampleur des interactions médicamenteuses et ainsi recommander des ajustements thérapeutiques tels que des modifications des doses ou des modifications des temps d'administration des différents médicaments, même en l'absence de données cliniques directes. Effectivement, ces études basées sur des simulations offrent une alternative sûre et éthique aux études cliniques impliquant des patients. En utilisant ces modèles, nous pouvons évaluer virtuellement les interactions médicamenteuses sans risque pour les patients. Cela évite non seulement les dangers potentiels associés à l'exposition à des médicaments incompatibles, mais cela permet également d'économiser du temps et des ressources. En outre, cette approche contribue à réduire le fardeau des essais cliniques sur les populations vulnérables telles que les enfants atteints de cancer, tout en fournissant des informations précieuses pour améliorer leur prise en charge médicamenteuse.

Notre objectif est d'utiliser la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie pour prédire l'ampleur des interactions médicamenteuses chez les patients pédiatriques atteints de cancer. Pour atteindre cet objectif, nous recueillons de la littérature et à partir d'expériences *in vitro*, des données expérimentales pharmacocinétiques sur les médicaments fréquemment administrés aux enfants atteints de cancer, tels que la vincristine, la ciclosporine, la fludarabine, le busulfan, le posaconazole, etc. En utilisant ces données, nous développons des modèles de pharmacocinétique basés sur la physiologie qui intègrent des paramètres physiologiques spécifiques aux enfants. En appliquant ces modèles à différentes combinaisons de médicaments, nous pourrions prédire les interactions médicamenteuses potentielles et identifier les situations où des ajustements thérapeutiques sont nécessaires. Des simulations de l'impact de l'âge et des variations génétiques sur l'ampleur des interactions nous permettront d'identifier des sous-groupes de patients pour lesquels certaines combinaisons de médicaments peuvent être particulièrement risquées ou nécessiter des ajustements spécifiques. Cette approche nous permet d'anticiper les défis liés à la prise en charge des enfants atteints de cancer et de proposer des recommandations cliniques aux professionnels de santé pour optimiser les traitements des patients pédiatriques.

Qu'apporte cette étude aux patients ?

Cette étude vise à fournir des recommandations cliniques précieuses pour optimiser les traitements des enfants atteints de cancer, grâce à la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie. En utilisant cette approche novatrice, nous pouvons prédire avec précision les effets des combinaisons de médicaments chez les patients pédiatriques, offrant ainsi une alternative sûre aux essais cliniques souvent inaccessibles ou risqués pour cette population vulnérable. En prenant en compte des facteurs tels que l'âge et les variations génétiques, nous serons en mesure de personnaliser les recommandations pour répondre aux besoins individuels de chaque enfant.

i) **Approches mécanistiques et thérapeutiques dans les leucémies aiguës myéloïdes pédiatriques avec transcrit de fusion CBFA2T3-GLIS2**

Les leucémies aiguës à mégacaryoblastes (LAM7) représentent un sous-type rare de leucémies diagnostiquées le plus fréquemment chez l'enfant. Elles peuvent survenir à la suite d'une prédisposition génétique, telle que la trisomie 21, auquel cas le pronostic est favorable, ou être diagnostiquées de novo, alors de mauvais pronostic. Chez les patients présentant une LAM7 de novo, les analyses cytogénétiques et génomiques ont montré, dans la majorité des cas, la présence d'altérations chromosomiques à l'origine de l'expression d'un oncogène de fusion.

L'altération génétique la plus fréquemment décrite est la fusion entre les gènes *CBFA2T3* et *GLIS2*, avec une incidence de 18 à 27 % selon les publications. Elle résulte d'une inversion du chromosome 16 conduisant à une protéine de fusion.

Ce sous-type est associé à un pronostic particulièrement défavorable avec une survie globale et une survie sans événement à 5 ans respectivement de 14 et 8%. Les patients porteurs de cette fusion n'ont que rarement des mutations associées ; en particulier celles de mauvais pronostic ; de fait, ils sont pris en charge dans un groupe standard de traitement alors que leur pronostic est bien inférieur et que la présence de la fusion est associée à une forte chimiorésistance.

D'un point de vue mécanistique, *CBFA2T3* et *GLIS2* étant tous deux des régulateurs transcriptionnels, la présence de la fusion dérégule l'expression de nombreux gènes, dont ceux codant les protéines du complexe heptad, en découle un blocage du processus de différenciation et un auto-renouvellement cellulaire accentué.

Résultats obtenus :

Les travaux préliminaires de la Dre Fanny Gonzales réalisés au Dana Farber Cancer Institute (USA) ont mis en évidence l'importance cruciale des gènes impliqués dans la fusion dans la leucémogénèse. Notamment, il a été démontré que le knock-out de ces gènes ou la dégradation spécifique de la protéine de fusion conduisait à la différenciation cellulaire, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques. Cependant, cibler efficacement une protéine de fusion spécifique représente un véritable challenge.

Futurs objectifs :

Afin de permettre la translation clinique de ces découvertes, la Dre Gonzales, qui a rejoint la plateforme de recherche CANSEARCH en octobre 2023, cherche à déchiffrer les rôles spécifiques des gènes impliqués dans le processus de différenciation. Cette compréhension approfondie des mécanismes sous-jacents nous permettra de mieux cibler ces gènes pour des interventions thérapeutiques précises.

Qu'apporte cette étude aux patients ?

Pouvoir cibler spécifiquement ces gènes impliqués dans le processus de différenciation cellulaire ouvrirait la voie à des thérapies plus efficaces et mieux tolérées par les patients.

j) Etude UGT2B10

Les études d'association génétique à l'échelle de l'exome entier ou du génome nous permettront de savoir si un variant spécifique est associé au résultat qui nous intéresse, à savoir la toxicité ou l'efficacité d'un traitement. Mais ce que nous ne saurons pas, c'est si le variant et le gène associés sont responsables des toxicités ou des mécanismes d'efficacité étudiés. C'est pourquoi nous devons réaliser des études fonctionnelles dans différents modèles cellulaires ou animaux.

Dans cette étude, nous avons proposé un pipeline simple et efficace comprenant une priorisation *in silico* suivie d'un test *in vitro* à partir des médicaments qui peuvent être des substrats ou des inhibiteurs de UGT2B10, un gène dans lequel un variant a été associé à un syndrome d'obstruction sinusoidale (toxicité pour le foie et la microcirculation) dans le cadre d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques pédiatrique (HSCT). Des médicaments tels que les anti-infectieux, les médicaments de prophylaxie de l'aGvHD ou des crises d'épilepsie sont couramment utilisés dans l'HSCT et ils peuvent participer à des interactions médicamenteuses, conduisant à des toxicités cliniquement observées chez des individus spécifiques pour lesquels la fonction de l'UGT2B10 ou d'une autre isoforme de l'UGT est compromise. En utilisant cette approche, nous avons identifié l'acide mycophénolique et le lorazépam comme des inhibiteurs de l'UGT2B10.

k) Projet Detect

La transplantation de cellules hématopoïétiques est un traitement utilisé pour une variété d'indications incluant aussi bien des maladies malignes telles que les leucémies lymphoblastiques ou myéloïdes que des conditions non malignes comme la beta-thalassémie. Les traitements administrés lors de la phase de préparation à la transplantation sont toutefois fortement toxiques et présentent un important risque d'effet secondaires pouvant entraîner la morbidité, voir la mortalité des patients. Aussi bien l'efficacité que le risque d'effet secondaire est fortement lié au degré d'exposition aux différents composés du traitement. Toutefois, une importante variabilité dans le métabolisme des substances ainsi que dans la susceptibilité aux toxicités est observée d'un enfant à l'autre. Ceci rend la maîtrise du traitement difficile et complique l'évaluation des doses de médicaments à prescrire à chaque patient. Une partie de la variabilité observée résulte des différences intrinsèques entre individus encodés dans leur génome.

Un des buts principaux de notre plateforme de recherche est l'identification des facteurs génétiques de susceptibilité aux traitements de conditionnement de transplantation de cellules hématopoïétiques. Pour ce faire, nous participons à un grand nombre d'études cliniques internationales qui nous permettent de récolter les données cliniques, pharmacologiques et génétiques de patients pédiatriques recevant une greffe. Heureusement, le nombre d'enfants souffrant de pathologie requérant une greffe reste limité et seul une fraction de ces patients présentera des effets indésirables graves, bien que les conséquences catastrophiques de ces événements justifient pleinement notre intérêt/nos efforts.

La problématique réside dans la taille des groupes de patients nécessaires pour analyser la contribution génétique à une caractéristique clinique. En effet, le génome humain comporte plusieurs millions de polymorphismes et les regarder tous simultanément nécessiteraient une cohorte gigantesque composée de plusieurs milliers d'individus. Une des stratégies les plus fréquemment utilisée pour contourner cette difficulté est la sélection de polymorphismes candidats à partir de connaissances préalables (trouvé p.ex. dans la littérature scientifique). L'inconvénient de cette approche est la limitation de la sélection des mutations affectants des procédés déjà connus ou tout au moins suspectés. Le projet Detect consiste en une approche innovante mise au point afin d'identifier sans a priori de nouvelles mutations génétiques pouvant contribuer à la toxicité médicamenteuse à partir d'expériences de laboratoire utilisant des lignées cellulaires.

Il s'agit, en fait, d'une double approche expérimentale, utilisant des lignées cellulaires cultivées en laboratoire, basée soit sur une sélection génétique fonctionnel soit sur les différences d'expression entraîné par les traitements médicamenteux.

Pour la sélection génétique, nous introduisons des mutations ciblées, à raison d'une mutation par cellule, avant de cultiver cette population hétérogène en présence d'une substance toxique. L'isolation et la caractérisation des

cellules mutées conférant un avantage ou désavantage de croissance en présence du médicament sont susceptibles de porter des mutations dans les gènes liés à la sensibilité/résistance à la substance.

L'analyse transcriptomique est basée sur le concept de pré-sensibilisation d'une cellule par un traitement antérieur. En comparant les différences d'expression génique

Les deux approches sont complémentaires et nous permettrons d'augmenter nos chances d'identifier de nouveaux processus moléculaires impliqués dans la réponse au traitement pré-greffe afin, à terme de pouvoir optimiser l'individualisation/personnalisation du type de médicament et ainsi que de la dose administrée en fonction des caractéristiques propres à chaque enfant.

I) **Projet expérimental GSTA1**

Le busulfan est un des médicaments fréquemment donnés aux enfants lors de leur préparation à une transplantation de cellules hématopoïétiques. Il s'agit d'un médicament avec une fenêtre thérapeutique étroite dont le degré d'exposition est fortement associé avec le bénéfice thérapeutique escompté du traitement. En effet, un dosage en dessous de la limite thérapeutique recommandée inférieure est corrélé avec une augmentation du risque de rechute alors qu'une exposition dépassant la limite supérieure est liée avec un risque accru de toxicité. L'administration de busulfan est de plus affectée par une forte variabilité inter-individuelle résultant de différences non seulement dans le métabolisme et l'élimination du médicament mais également dans la susceptibilité à sa toxicité. En pratique, un suivi thérapeutique contrôlant les taux sanguins de busulfan est généralement requis. Toutefois, une meilleure compréhension des processus cellulaires et des réactions moléculaires impliquées dans la variabilité interindividuelle permettrait de mieux anticiper les difficultés et minimiser les ajustements de traitements.

Notre plateforme de recherche a beaucoup contribué à l'identification des facteurs influençant la concentration sanguine de busulfan et affectant la réponse au traitement. Parmi les facteurs cliniques, biologiques et génétiques identifiés se trouve une série de 6 polymorphismes génétiques affectant l'expression du gène *GSTA1*. Il s'agit d'une enzyme hépatique principale responsable de la dégradation de busulfan en catalysant la réaction d'addition de glutathion (GSH) à cette molécule. Il a été montré que les patients appartenant à la catégorie avec une activité réduite de *GSTA1* sont plus à risque d'effets secondaires néfastes alors que ceux du groupe avec une activité accélérée tendent à avoir des taux sanguins de busulfan moins élevés que les patients présentant un génotype correspondant à une activité dans la norme.

Bien que la répartition des patients dans des groupes distincts correspondant à l'activité de l'enzyme *GSTA1* sur la base de leur code génétique améliore notre capacité de prédiction de la réponse ainsi que la précision des modèles mathématiques utilisés pour calculer l'exposition médicamenteuse, il reste une part de variabilité interindividuelle non expliquée. C'est pourquoi, nous cherchons à comprendre comment l'enzyme *GSTA1* est régulée au niveau cellulaire et quels sont les facteurs facilitant, ou au contraire bloquant, son activité. Ces travaux expérimentaux sont menés sur des lignées cellulaires. L'identification de nouveaux éléments contribuant à la variabilité de la réponse au busulfan permettrait d'améliorer la prédiction de la réaction au traitement avant son administration ainsi que d'identifier d'éventuelles actions qui pourraient être entreprises pour favoriser la détoxification de ce médicament chez les patients.

Nous avons combiné plusieurs techniques de pointes récentes dans le domaine de la culture cellulaire pour générer une large collection de données. Nos résultats actuels indiquent une forte corrélation entre l'expression de l'enzyme *GSTA1* et au moins un autre membre de la même famille enzymatique (*GSTM1*) ainsi qu'une influence importante du taux de leur substrat commun, le GSH, dans la résistance des cellules au traitement de busulfan. Ces résultats suggèrent qu'il serait potentiellement intéressant de considérer l'entier du processus de détoxification à base de GSH pour affiner nos prédictions chez les patients. Ces résultats ont encore besoin d'être consolidés afin de bien cartographier les interactions entre les différents facteurs et comprendre comment ils fonctionnent.

m) Projet GECCOS - BISKIDS

Risques génétiques de complications dans les cancers de l'enfant en Suisse (GECCOS) - Biobanque d'ADN germinale pour le cancer et les troubles sanguins chez l'enfant (BISKIDS)



Introduction :

Le projet Le projet GECCOS (Genetic risks for Childhood Cancer Complications in Switzerland) vise à identifier les variants génétiques qui favoriseraient le développement de complications chez les enfants ayant eu un cancer. En effet, un large éventail de complications aiguës et chroniques est lié aux cancers et à ses traitements. Il existe toutefois d'importantes différences interindividuelles dans le type et la gravité des complications associées à des traitements anticancéreux similaires. Les variations génétiques influent sur certaines complications et joueraient un rôle important dans bon nombre de ces différences.

Le projet GECCOS se concentre sur des complications chez les enfants survivants du cancer en Suisse (CCS), pour lesquelles les prédictors génétiques n'ont pas encore été complètement identifiés, à savoir : 1) le dysfonctionnement pulmonaire, associé à divers traitements de chimiothérapie et radiothérapie au niveau de la poitrine, et qui entraîne des taux d'hospitalisation plus élevés et une mortalité accrue ; 2) la perte d'audition due à la chimiothérapie au platine et qui, même légère, affecte la santé et la qualité de vie à long terme des CCS ; 3) les deuxièmes cancers primaires, associés à diverses chimiothérapies et à l'exposition à la radiothérapie, et qui contribuent à une surmortalité et à une morbidité importante ; 4) les complications cardiaques, qui sont une des causes les plus fréquentes de morbidité dans les survivants et qui peuvent être améliorés si détecté précocement et traité.

Cette étude a pour objectif, dans un premier temps, d'identifier les patients atteints d'un cancer et les survivants qui présentent un risque accru pour ces complications en fonction de critères personnels et cliniques (tels que l'exposition au traitement ou le diagnostic spécifique du cancer primaire), puis d'effectuer des études d'association génotype-phénotype afin d'identifier les variants génétiques associés à ces complications. L'identification des marqueurs génétiques pour chaque patient survivant d'un cancer permettra ainsi d'établir une meilleure estimation du risque de développer des complications et une prise en charge personnalisée au niveau du traitement et du suivi. Nous disposerons de données phénotypiques et génotypiques de haute qualité sur une population suisse très bien décrite. Une telle analyse n'a pas encore été conduite à l'échelle nationale en Suisse.

Méthode :

Les données cliniques de patients suisses atteints de cancer infantile seront obtenues auprès de l'Institut de médecine sociale et préventive de Berne (ISPM), plus particulièrement dans le cadre de différents projets de suivi dans les hôpitaux du groupe suisse d'oncologie pédiatrique, qui collectent les données de patients diagnostiqués depuis janvier 1976, mais également auprès d'autres établissements de santé effectuant des tests de résultats fonctionnels (par exemple des tests auditifs par les sociétés d'appareils auditifs). Les échantillons et les données génétiques germinales des mêmes patients seront obtenues auprès de la Biobanque genevoise d'hématologie et d'oncologie en pédiatrie (BaHOP) par le projet BISKIDS associé (biobanque d'ADN germinale pour le cancer et les troubles sanguins chez l'enfant). Des études d'association entre les variants génétiques et les données cliniques d'intérêt seront réalisées sur des gènes candidats basées sur des hypothèses scientifiques ou soit sur une approche sans hypothèse à l'échelle de l'exome ou du génome complet. Toutes les associations significatives seront reproduites dans des cohortes indépendantes.



Résultats :

Jusqu'à présent, BISKIDS a collecté plus que 600 échantillons depuis le début de la collecte d'ADN germinale à l'échelle nationale en septembre 2019. Une interface sécurisée a été mise en place pour relier les échantillons et les données cliniques entre eux et sera intégrée au projet national de liaison du Fonds national suisse de la recherche (FNS) – BioLink métabanque. La collecte d'ADN germinale est en cours pour les patients à risque de troubles pulmonaires et cardiaques dans toute la Suisse. Un projet visant l'amélioration de l'identification de patients à risque de seconds cancers a été approuvé en 2023 et est en cours de préparation.

Les analyses sont effectuées en collaboration avec l'ISPM et le Genome Center Geneva. L'ensemble des données cliniques de plus que 200 patients avec perte auditive a été préparé afin d'effectuer une première analyse génotype-phénotype en utilisant une approche de gène candidat chez ces patients. Par ailleurs, dans le cadre d'une collaboration internationale avec la France, nous avons contribué au séquençage de 12 patients, dont 6 atteints d'un second cancer de la thyroïde. Ces données sont en train d'être analysées.

Qu'apporte cette étude aux patients ?

Le projet GECCOS permettra d'améliorer les connaissances sur les risques génétiques (affectant la lignée germinale) de développer des complications chez des enfants atteints de cancer et de personnaliser leurs soins lors du traitement aigu et leur suivi.

n) Étude MPGxIndALL

Évaluation des marqueurs moléculaires et pharmacogénétiques en relation avec la toxicité et la réponse clinique du traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë chez les enfants en Inde

Au cours des cinq dernières décennies, le taux de survie des enfants atteints du cancer s'est considérablement amélioré, passant de 10 à 80-90 %. Toutefois, cette amélioration est limitée aux pays développés, qui représentent 20 % des enfants atteints de cancers. Les 80 % d'enfants restants, atteints de cancers tels que la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFM), comme l'Inde, et n'ont pas accès à ce succès. La LLA est le cancer le plus fréquent chez les enfants et les adolescents, ce qui représente un nombre important de personnes touchées par cette maladie dans les PRFM comme l'Inde. Le taux de survie des enfants atteints de LLA en Inde se situe entre 30 % et 70 % (moyenne de 50 %). Ceci est dû à plusieurs raisons telles que les décès dus aux infections, les toxicités du traitement et les décès qui en découlent, le manque d'accès aux soins standard du traitement, la non-disponibilité de la meilleure thérapie de soutien possible et l'abandon du traitement.

La recherche et les ressources doivent être orientées de manière à combler l'écart de survie entre les pays développés et l'Inde. Une allocation adéquate des ressources, y compris des ressources humaines, en donnant la priorité aux besoins des patients et en conseillant les patients qui ont plus de risque de développer des toxicités liées au traitement, contribuera à améliorer les taux de survie. La prévention des décès et des abandons de traitement dus aux toxicités liées au traitement contribuera également à combler l'écart de survie entre les pays développés et l'Inde.

Des variations génétiques spécifiques ont récemment été identifiées comme cruciales dans la détermination de la toxicité et de la réponse au traitement utilisé pour la LLA. Une susceptibilité accrue à la toxicité peut être identifiée plus tôt, à l'aide d'informations génétiques, ce qui permet d'adapter les traitements, d'éviter les toxicités et d'obtenir simultanément une bonne réponse au traitement. Cette stratégie d'utilisation de l'information génétique permet aux médecins d'identifier les patients en danger nécessitant une surveillance étroite et des soins de soutien, ce qui est particulièrement utile lorsque les milieux à ressources limitées exigent une allocation efficace des ressources.

Identification des mutations associées au succès de traitements de la leucémie lymphoblastique aiguë

La leucémie est la forme de cancer la plus fréquente chez les enfants et la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est la forme de leucémie la plus courante, avec une incidence annuelle en Suisse de trois à quatre nouveaux cas pour 100'000 enfants et adolescents de moins de 16 ans. Les progrès de la médecine ont permis d'augmenter les chances de guérison, qui étaient inférieures à 20% dans les années 60, et se montent actuellement à 90% en Europe. En Inde, le taux de survie des enfants atteints de LLA est bien inférieur à celui en Europe : il se situe autour de 50% seulement. Les décès, plus nombreux en Inde, sont dûs aux infections, aux toxicités des traitements, au manque d'accès aux soins ou encore à l'abandon du traitement. La recherche doit avancer afin de combler l'écart de survie entre l'Europe et l'Inde. L'accompagnement des patients doit également être mieux organisé et coordonné afin de répondre aux besoins des patients.

Le traitement de la LLA comprend la chimiothérapie et d'autres formes de médicaments, comme des glucocorticoïdes, qui visent à détruire les cellules cancéreuses. Mais pour certains patients, les traitements sont toxiques ou inefficaces. Afin d'administrer le meilleur traitement aux enfants souffrant de LLA, il est important de mesurer des indicateurs chez ces enfants qui vont nous renseigner sur la manière dont ces petits patients vont répondre à un traitement donné. L'objectif de notre étude est d'identifier ces indicateurs.

Nous allons tenter d'identifier les caractéristiques génétiques des enfants qui sont associées à des toxicités suivant les traitements de chimiothérapie ou à l'efficacité des traitements avec des glucocorticoïdes. Nous allons étudier à la fois les caractéristiques génétiques des enfants telles que transmises par leurs parents, que l'on appelle germinales, mais également des caractéristiques génétiques de leurs cellules cancéreuses, que l'on appelle somatiques.

Nous allons travailler sur des données de patients qui ont été rendues accessibles à la suite de travaux de scientifiques américains et européens. Nous allons ensuite vérifier si les caractéristiques génétiques identifiées dans ces travaux nous renseignent sur les succès thérapeutiques dans une cohorte pédiatrique de patients souffrant de LLA et soignés dans deux hôpitaux en Inde. Nous espérons pouvoir fournir aux médecins des outils pour identifier les patients les plus à risque et qui nécessitent une surveillance plus étroite, ce qui est particulièrement utile en Inde où les ressources limitées exigent une allocation efficace de celles-ci. Nous espérons également atteindre des chances de survie pour les enfants atteints de LLA en Inde comparables à celles reportées en Europe.

Qu'apporte cette étude aux patients ?

L'étude MPGxIndALL permet, après analyse de variants génétiques spécifiques à Genève, d'identifier les jeunes patients indiens atteints de LLA qui présentent une susceptibilité accrue à la toxicité liée au traitement de chimiothérapie, afin de leur délivrer un traitement personnalisé et ainsi augmenter leur taux de survie.

2. Infrastructure de la biobanque (BaHOP, BISKIDS & BIOLINK)



Introduction :

L'importance croissante des biobanques pour la recherche est indéniable. Les registres liés aux biobanques tiennent un rôle important dans le développement de la recherche sur le cancer, en générant une ressource de haute qualité avec une annotation clinique des échantillons biologiques pertinents. À cela s'ajoute la demande croissante pour que les biobanques fournissent des échantillons de haute qualité et aillent au-delà de la connaissance précise de l'emplacement des échantillons. Pour pallier au manque d'échantillons de qualité avérée pour l'étude des maladies onco-hématologiques, l'Unité d'Oncologie et Hématologie Pédiatriques (UOHP) des Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) a fondé en 2016, la Banque genevoise pédiatrique pour la recherche en onco-hématologie (BaHOP). La BaHOP a été créée pour promouvoir la recherche afin d'améliorer la prévention, le diagnostic et la thérapie dans le domaine de l'oncologie, l'hématologie et l'immunologie des maladies pédiatriques.

Méthode :

La BaHOP est composée de : 1) la division internationale, dédiée à la collecte et au stockage des échantillons et des données cliniques associées de patients inscrits dans des sous-études liées à la pharmacogénomique ; 2) la division locale, qui collecte les données cliniques et le matériel biologique des patients traités dans l'unité d'onco-hématologie des HUG ; 3) la division nationale avec BISKIDS (Germline DNA Biobank Switzerland for Childhood Cancer and Blood Disorders), créée en 2018, pour permettre la collecte d'ADN germlinal chez tous les enfants suisses ayant survécu à un cancer et relier ces échantillons biologiques à leurs données cliniques respectives gérées par le Groupe de recherche sur le cancer de l'enfant (GRC) de l'Institut de médecine sociale et préventive (ISPM) de l'Université de Berne.

Résultats :

Dans le cadre de la BaHOP, nous avons collecté à ce jour plus de 8783 aliquotes d'échantillons individuels provenant de plus de 2767 patients (y compris les participants aux études complémentaires PGX de ALL SCTped FORUM et MyeChild01). Les données cliniques sont centralisées dans notre système de gestion de l'information de la biobanque (BIMS) pour les patients traités à l'UOHP des HUG et pour les patients inscrits à des sous-études d'essais cliniques internationaux. Pour les patients inclus dans le projet BISKIDS, la collecte des données cliniques est centralisée à l'ISPM de l'Université de Berne. De plus, nous avons construit la première plateforme informatique nationale pour relier ces ressources. En reliant les données conservées par l'ISPM aux informations relatives aux biobanques des participants à BISKIDS, nous réduisons les redondances et améliorons la qualité des données de manière durable. Chaque ressource sera gérée indépendamment sur son propre serveur. Un ensemble minimal de données essentielles sera échangé par le biais d'une interface centrale à l'ISPM de l'Université de Berne. Ce Trust Center est géré par un organisme indépendant, non impliqué dans la recherche, le Swiss Research Data Linkage (SwissRDL) à l'ISPM. Le couplage sera effectué sous un ID BioLink unique basé sur des codes générés par les partenaires.

Une étape importante en 2020-2021 a été franchie avec l'obtention du label d'accréditation VITA de la Plateforme Suisse des Biobanques (SBP), qui certifie le respect du cadre légal applicable à la recherche impliquant des êtres humains.

En 2023, la BaHOP a reçu le label NORMA délivré par la SBP, qui garantit la qualité des processus opérationnels (collecte, transport, réception, traitement, stockage, distribution) et l'harmonisation des pratiques au niveau suisse. Sur les 13 biobanques genevoises, la BaHOP peut se prévaloir d'être la 2ème biobanque à obtenir cette appellation sur les 4 accréditées. Tandis qu'au niveau national, seules 34 biobanques sont certifiées sur 92. L'obtention de

l'accréditation SBP a permis à la BaHOP d'être listée et présente sur le répertoire SBP biobankSQAN¹. De plus, grâce à la collaboration de la SBP avec le consortium européen de biobanques « Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure - European Research Infrastructure Consortium for Biobanking » (BBMRI-ERIC), la BaHOP est actuellement présente sur le répertoire international BBMRI. Les membres de la biobanque ont également participé activement l'an dernier à différentes conférences, par le biais d'un poster ou d'une présentation orale. Actuellement, la BaHOP soutient quatre projets de recherche (dont l'étude GECCOS), trois d'entre eux avec des ressources locales et un projet international avec des ressources recueillies par la collection BISKIDS.

Qu'apporte cette biobanque aux patients ?

La BaHOP permet de conserver des échantillons biologiques de haute qualité dans une structure hautement réglementée et sécurisée. Ces échantillons peuvent être utilisés à des fins de recherche en onco-hématologie à un niveau national ou international afin d'améliorer les connaissances dans ce domaine.

¹ <https://www.biobanksqan.ch/#/biobanks>

3. Projet sur le neuroblastome

Evaluation de l'efficacité in vivo de PRIMA-1MET et de ses interactions synergiques avec l'inhibition combinée de RAS-MAPK et AKT-mTOR dans le neuroblastome

Le neuroblastome (NB) est la tumeur solide extra-crânienne la plus fréquente chez les enfants, représentant 7 à 8 % de toutes les tumeurs malignes de l'enfance et 15 % de tous les décès liés au cancer dans cette population. C'est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué pendant la petite enfance, l'âge médian au moment du diagnostic étant d'environ 19 mois. Alors que 90 % des patients ont moins de 5 ans, le NB est très rare après l'âge de 10 ans. La maladie métastatique est présente dans environ 50 % des cas.

Les enfants du sous-groupe à très faible risque ont un taux de survie à long terme attendu de 99 à 100 %, tandis que les patients du sous-groupe à haut risque ont un taux de survie à long terme inférieur à 50 % malgré une thérapie multimodale intensive comprenant la chirurgie, la chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de moelle osseuse, la radiothérapie et l'immunothérapie. De nouvelles thérapies pour le sous-groupe à haut risque sont donc nécessaires de toute urgence.

Au cours de ces dernières années, le groupe Neuroblastome de la plateforme de recherche CANSEARCH s'est concentré sur la recherche de nouvelles options de traitement pour les patients atteints de neuroblastome, tumeur particulièrement agressive dans les formes métastatiques. Nous avons publié des résultats très intéressants, notamment sur une petite molécule, PRIMA-1MET (APR-246 ou l'eprenetapopt) qui est connue pour réactiver la protéine p53 et ses interactions avec les différentes voies de signalisation importantes dans la neuroblastomagenèse.

Avec l'avènement de la technologie CRISPR/Cas9, nous avons accès à un nouvel outils permettant d'investiguer de nouvelles pistes notamment dans le domaine de la létalité synthétique.

Le but de notre projet actuel est de mettre au point la technologie de criblage de bibliothèques CRISPR/Cas9 dans le neuroblastome afin d'identifier des cibles génétiques synergiques supplémentaires dans le contexte de thérapies déjà établies dans le neuroblastome, en particulier avec l'eprenetapopt, les inhibiteurs d'ALK et le cisplatine.

En plus de ces activités, nous poursuivrons également l'analyse de données pertinentes accessibles au public, du consortium INRG, pour étudier l'importance clinique de certains marqueurs génétiques et de leur combinaison.

Qu'apporte cette étude aux patients ?

Le projet sur le Neuroblastome permet d'améliorer les connaissances sur le fonctionnement des voies de signalisation cellulaires au sein des cellules tumorales de neuroblastome et d'en identifier les facteurs importants afin d'avoir une meilleure compréhension du comportement agressif de cette maladie et de développer de meilleures stratégies thérapeutiques.

4. RELIVE - Projet sur les tumeurs du foie de l'enfant

Registre international des patients pédiatriques atteints d'un hépatoblastome ou d'un carcinome hépatocellulaire récidivant ou réfractaire.



Ce registre multicentrique international² vise à recueillir les données relatives à la santé des enfants atteints de tumeurs hépatiques réfractaires ou récidivantes. Les patients atteints d'hépatoblastome (HB), de carcinome hépatocellulaire (HCC) et de néoplasme hépatocellulaire non spécifié (HCN NOS) réfractaires ou récidivants présentent, avec les traitements actuels, des résultats à long terme insatisfaisants. Par ailleurs, il n'existe aucun traitement généralement accepté pour ces patients. L'objectif du projet de recherche RELIVE est d'obtenir une vue d'ensemble des approches passées et des stratégies thérapeutiques récemment appliquées spécifiquement dans ce contexte, et d'étudier les résultats à court et à long terme chez ces patients traités avec ces régimes. RELIVE cherche ainsi à identifier les approches thérapeutiques les plus prometteuses avec pour but ultime, de développer un essai clinique testant ces approches.

Le protocole RELIVE a été approuvé le 21 septembre 2020 par le comité d'éthique suisse (CE). A ce jour, RELIVE est actif dans 15 pays (Suisse, Espagne, France, Belgique, Pays-Bas, Pologne, Allemagne, Royaume-Uni, Irlande, États-Unis, Canada, Japon, Australie, Nouvelle-Zélande et Hong-Kong). Une base de données spécifique, développée aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), permet de collecter les données. Chaque centre actif a ses propres accès sécurisés et peut ainsi saisir les données d'intérêt. En mai 2024, plus de 360 enfants de 15 pays et 64 hôpitaux ont été inscrits dans notre base de données internationale. Après une période intense de vérification des données auprès de chacun des centres, l'analyse de ces données est en cours.

Le projet RELIVE a également été présenté aux congrès SIOPE (Société internationale d'oncologie pédiatrique) et SIOPEL (Société internationale d'oncologie pédiatrique pour le cancer du foie) chaque année depuis le printemps 2021.

Qu'apporte cette étude aux patients ?

Le projet RELIVE permet d'identifier les traitements les plus prometteurs pour améliorer le pronostic des enfants atteints de tumeurs hépatiques réfractaires ou récidivantes, mais aussi de mettre en place des études scientifiques pour optimiser la compréhension de ce cancer ainsi que sa prise en charge.

² <https://relive-international.net>

5. Swiss National Registry for Pediatric Patients with Malignant Liver Tumors - SWISSLIVERRE

Les tumeurs hépatiques représentent le troisième plus grand groupe des tumeurs intra-abdominales pédiatriques, après le neuroblastome et les tumeurs rénales. Elles représentent environ 1 % de toutes les tumeurs pédiatriques et comprennent notamment l'hépatoblastome (HB), le carcinome hépatocellulaire (HCC), le néoplasme hépatocellulaire non spécifié (HCN NOS) et le sarcome embryonnaire indifférencié (UESL).

Le développement d'un registre national pour les patients pédiatriques avec tumeurs hépatiques permettra d'obtenir une vue d'ensemble des données cliniques, épidémiologiques, ainsi que des stratégies thérapeutiques, et des résultats à court et à long terme. Nous allons collecter prospectivement les données cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques, génétiques et de pathologie moléculaire des patients de moins de 18 ans avec tumeurs hépatiques, diagnostiqués en Suisse, et issues de la biobanque genevoise BaHOP. Tous les patients ou leurs représentants légaux devront avoir signé le formulaire de consentement. Les 9 institutions du Groupe d'Oncologie Pédiatrique Suisse (SPOG) ; à savoir Aarau, Berne, Bâle, Bellinzzone, Genève, Lausanne, Lucerne, St Gal & Zurich ; participeront à la collecte des données. Nous établirons un tumor board national afin de discuter de tous les cas de tumeurs hépatiques et mettre en place des recommandations nationales pour la prise en charge de ces patients, basées sur les recommandations internationales suite aux résultats de l'étude PHITT.

Le protocole va être soumis pour approbation par le comité d'éthique Suisse (CE) et sera présenté à la SPOG.

Qu'apporte cette étude aux patients ?

Le projet SWISSLIVERRE permet de standardiser les stratégies thérapeutiques pour les tumeurs hépatiques en Suisse, en établissant un tumor board national. La collecte d'échantillons biologiques et tissulaires dans la BaHOP peut contribuer à l'évaluation de biomarqueurs pronostiques et de biomarqueurs associés à la toxicité dans cette population afin d'améliorer le pronostic et la qualité de vie de ces patients.

6. Projet HGG - Projet sur les tumeurs cérébrales de l'enfant / nourrisson

Registre international des gliomes de haut grade de l'enfant / nourrisson

La plateforme de recherche CANSEARCH porte un grand intérêt à identifier des domaines de recherche peu étudiés. De par leur rareté, les cancers pédiatriques en font partie, et notamment le gliome de haut grade pédiatrique (HGG). Cette pathologie est encore plus rare chez les jeunes enfants âgés de moins de 3 ans. La création d'un registre international sur les HGG de l'enfant de bas âge apparaît donc très importante. Le but du projet est de collecter de façon systématique des données épidémiologiques, cliniques et moléculaires des jeunes enfants atteints de HGG dans le but d'améliorer significativement les connaissances sur les HGG chez les nourrissons.

Pour atteindre une croissance des connaissances aussi rapide que possible, nous avons mené une étude rétrospective des données disponibles de patients avec un gliome hémisphérique de type nourrisson. Notre étude rétrospective intitulée "Méta-analyse des données individuelles des patients sur les gliomes hémisphériques de type nourrisson (IHG)" a examiné les caractéristiques des gliomes hémisphériques de type nourrisson (IHG), une forme particulière de tumeur cérébrale pédiatrique caractérisée par des mutations génétiques spécifiques. Nous avons analysé les données de plus de 150 patients atteints d'IHG – la plus grande étude sur cette maladie - et avons constaté que malgré une survie généralement favorable, ces patients connaissent souvent une progression précoce de la maladie, soulignant ainsi le besoin de définir un traitement optimal. La chirurgie de résection complète semble jouer un rôle crucial dans le traitement initial, tandis qu'une évaluation plus approfondie des options thérapeutiques de rattrapage est nécessaire pour comprendre leur impact sur la survie globale, cette analyse est en cours.

Une autre limitation de ces données rétrospectives est leur caractère incomplet, ce qui rend les interprétations difficiles et met en évidence le besoin d'un registre qui recueille des données de patients bien documentées afin de pouvoir tirer des conclusions éclairées.

Qu'apporte cette étude aux patients ?

Le registre international des gliomes de haut grade de l'enfant vise à améliorer les connaissances sur cette pathologie rare afin d'améliorer sa prise en charge et le taux de survie des patients.

7. Glossaire³

A	
Agent chimiothérapeutique	Substance synthétique employée dans la chimiothérapie du cancer.
Allogénique	
Allogreffe	
Anthropométrie	
Apoptose	
B	
Biomarqueur	
C	
Cancer	Ensemble de cellules indifférenciées qui, échappant au contrôle de l'organisme, se multiplient indéfiniment, envahissent les tissus voisins en les détruisant et se répandent dans l'organisme en métastases ; la maladie qui en résulte.
Carcinome hépatocellulaire	
Cellule souche hématopoïétique	Type de cellule à l'origine de toutes les lignées de cellules sanguines qui intervient lors du processus physiologique de production de cellules sanguines, de globules rouges ou de plaquettes.
Chimiothérapie	
Clairance	Rapport entre le débit d'élimination d'une substance chimique par un organe (foie, rein) et la concentration de la substance dans le sang, reflétant le fonctionnement de l'organe.
Cohorte	
Cytogénétique	Branche de la génétique qui étudie les chromosomes, à l'état normal ou pathologique, à l'aide de techniques cytologiques (immunofluorescence, etc.).
D	
Diplotype	

³ Sources : www.larousse.fr; www.cnrtl.fr; xxxxxx; xxxxxx; xxxxxx; xxxxxx www.solidarites-sante.gouv.fr;

E	
Enzyme	
Exome	
Exposome	L'exposome peut être défini comme la mesure de toutes les expositions d'un individu au cours de sa vie et la façon dont ces expositions sont liées à la santé. (https://www.cdc.gov)
G	
Génome	
Génomique	La génomique est la science des génomes : elle étudie les séquences d'ADN des êtres vivants. Un génome est formé de l'ensemble des informations génétiques contenues dans la cellule. La génomique permet par exemple de mieux comprendre la diversité du vivant, de construire des arbres phylogénétiques ou d'identifier des gènes associés à des maladies (https://www.futura-sciences.com).
Génotype	Ensemble des caractères génétiques d'un être vivant, qu'ils se traduisent ou non dans son phénotype (ensemble des caractères physiques et biologiques d'un individu).
Glucide	
H	
Hématologie	Spécialité médicale qui étudie le sang, les organes hématopoïétiques, comme par exemple la moëlle osseuse, et leurs affections.
Hématopoïèse	L'hématopoïèse désigne l'ensemble des processus résultant en la production continue et régulée des cellules sanguines (globules rouges, plaquettes et cellules immunitaires entrant en jeu dans la défense de l'organisme) à partir des cellules souches hématopoïétiques . Elle se déroule dans la moelle osseuse.
Hémoglobinopathie	Maladie telle que la drépanocytose, caractérisée par une anomalie héréditaire de l'hémoglobine.
Hépatoblastome	
I	
In silico	
In vitro	
In vivo	

Irradiation	
IV	intraveineux
L	
Leucémie	Maladie maligne de cause inconnue, aiguë ou chronique, caractérisée par la prolifération dans la moelle osseuse et éventuellement dans les autres organes lymphoïdes, de globules blancs ou de leurs précurseurs, qui peuvent se répandre dans le sang (leucémie proprement dite).
M	
Marge thérapeutique étroite	Les médicaments à marge thérapeutique étroite sont des médicaments pour lesquels les concentrations toxiques sont proches des concentrations efficaces. De ce fait, de faibles variations de dose ou de concentration peuvent entraîner une modification du rapport bénéfices/risques.
Marqueur cellulaire	Éléments qui permettent de détecter la substance sur laquelle ils sont fixés.
Moelle osseuse	La moelle osseuse correspond au tissu situé au milieu des os de l'organisme et se compose de la moelle rouge et jaune. La moelle rouge est une moelle active ayant des fonctions majeures dans la formation des cellules sanguines, processus appelé hématopoïèse.
Myéloablatif	
N	
Néoplasme hépatocellulaire non spécifié	
Neuroblastome	Tumeur maligne du système nerveux sympathique (système nerveux autonome) et plus particulièrement de la glande médullosurrénale ou de la chaîne sympathique paravertébrale qui s'observe essentiellement chez l'enfant de moins de cinq ans.
Néoplasie myéloproliférative	
O	
Onco-séquençage	Ensemble de séquençage du génome d'un groupe unique, homogène ou hétérogène de cellules cancéreuses. Il s'agit d'un procédé biochimique de laboratoire pour la caractérisation et l'identification des séquences ADN ou d'ARN de cellules du cancer.

Oncogénétique	Ensemble des techniques de biologie moléculaire visant à mettre en évidence les anomalies génétiques (mutations) comportant un risque héréditaire de prédisposition familiale à un ou plusieurs cancers.
Oncologie	Étude des tumeurs, en particulier des tumeurs malignes.
P	
Pédiatrique	Branche de la médecine consacrée à l'enfant et à ses maladies.
Pharmacogénétique	Discipline scientifique qui étudie l'influence du patrimoine génétique sur la variabilité de la réponse à un traitement médicamenteux.
Pharmacogénomique	Discipline scientifique qui a pour objet l'étude des effets des médicaments sur le génome humain.
Pharmacopée	Recueil officiel des pharmaciens contenant la nomenclature des médicaments et leur description (composition, effets, etc.)
Phénotype	Ensemble de caractères anatomiques, physiologiques et antigéniques visibles permettant d'identifier et de classer les bactéries et les virus. Ensemble des caractères observables, apparents, d'un individu, d'un organisme dus aux facteurs héréditaires (génotype) et aux modifications apportées par le milieu environnant.
Physiopathologie	
Polymorphisme	Existence au sein d'une population de variations individuelles d'un caractère génétique n'entraînant pas de conséquences pathologiques.
Prophylaxie	
Prospectif	
Protéine	Macromolécule constituée par l'association d'acides aminés unis entre eux par une liaison peptidique présentes dans toutes les cellules vivantes.
Protéine de réparation de l'ADN	
R	
Randomisé	
Récidivant	
Réfractaire	
Rétrospectif	

S

Syndrome myélodysplasique

T

Transcriptomique

Traduit de Omics Technologies
and Bio-Engineering, 2018

La transcriptomique est définie comme l'étude du transcriptome, c'est-à-dire l'ensemble complet des ARN. Elle est également connue sous le nom de profilage d'expression, car il s'agit de l'étude des niveaux d'expression des ARNm dans une population cellulaire donnée.

Tumeur

Processus pathologique où la prolifération exagérée des cellules aboutit à une surproduction tissulaire qui persiste et a tendance à s'accroître.

8. Abréviations

- ADN	Acide désoxyribonucléique
- aGvHD	Réaction aiguë du greffon contre l'hôte
- ARN	Acide ribonucléique
- allo-HCT	Transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques
- BaHOP	Banque genevoise pédiatrique pour la recherche en onco-hématologie
- BIOLINK	Base de données sur le cancer de l'enfant en Suisse
- Bu	Busulfan
- CCS	Enfants survivants du Cancer
- CRCTU	Cancer Research Clinical Trials Unit
- CE	Comité d'éthique
- CMU	Centre médical universitaire – Faculté de Médecine, Université de Genève
- CSH	Cellules souches hématopoïétiques
- EPFL	Ecole polytechnique fédérale de Lausanne
- Flu	Fludarabine
- FNS	Fonds national Suisse
- GECCOS	Risques génétiques de complications dans les cancers de l'enfant en Suisse
- GF	Echec de greffe
- GSTA ₁	Gluthation S-Transférase A ₁
- GvHD	Réaction du greffon contre l'hôte
- HB	Hépatoblastome
- HCC	Carcinome hépatocellulaire
- HCN NOS	Néoplasme hépatocellulaire non spécifié
- HGG	Gliome de haut grade
- HSCT	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques
- HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
- ISPM	Institut de médecine sociale et préventive de Berne
- LLA	Leucémie lymphoblastique aiguë
- LMA	Leucémie myéloïde aiguë
- MVO	Maladie veino-occlusive
- NB	Neuroblastome
- PBMC	Cellules mononucléaires du sang périphérique
- PG	Pharmacogénomique
- PK	Pharmacocinétique
- PRMI	Pays à revenu limité ou intermédiaire
- RGVH	Réaction du griffon contre l'hôte
- SCCSS-FU	The Swiss Childhood Cancer Survivor Study - Follow up
- SIOPEL	Société internationale d'oncologie pédiatrique pour le cancer du foie
- SOS	Syndrome d'obstruction sinusoidale
- SPOG	Swiss Pediatric Oncology Group
- SSE	Survie sans événement
- Thio	Thiotépa
- WES	Séquençage de l'exome entier
- WGS	Séquençage du génome entier