



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2022

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)**

présentée et soutenue publiquement
le 11 Octobre 2022 à Poitiers
par **Madame Morgane FROMENT**

Caractéristiques, traitement et devenir des adolescents de 15 à 18 ans atteints d'une leucémie myéloïde chronique en phase chronique: l'expérience du registre international des LMC de l'enfant (I-CML Ped Study)

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Laurent MACCHI

Membres :

- Monsieur le Professeur Frédéric MILLOT
- Madame le Docteur Emilie CAYSSIALS
- Madame le Docteur Chrystelle DUPRAZ

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Frédéric MILLOT


LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION MEDECINE
Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en disponibilité)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur L.A.S et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesseur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (en mission 1 an à/c 01/11/2022)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (en dispo 1 an à/c du 31/07/2022)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (en mission 1 an à/c 01/11/2022)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- PALAZZO Paola, neurologie (en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Maître de Conférences associé des universités des disciplines médicales

- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- PARTHENAY Pascal

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2023)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la

reproduction

- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino-Laryngologie (ex-émérite)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

REMERCIEMENTS

A mon président et à mon jury,

Monsieur le Professeur Laurent Macchi, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse, je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Frédéric Millot, je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci de m'avoir guidée à travers ce travail, de m'avoir soutenue tout au long de cette dernière année et de m'accorder votre confiance pour la suite.

Madame le Docteur Emilie Cayssials, merci de me faire l'honneur de participer à ce jury. Travailler avec toi fut un plaisir, qui se renouvellera sans doute.

Madame le Docteur Chrystelle Dupraz, je te remercie chaleureusement de faire partie de mon jury. Tu m'auras fait découvrir l'onco-pédiatrie, partagé ton expérience et ta passion et convaincue d'emprunter cette voie. Ton soutien et tes conseils m'auront permis de progresser. Ce sera un plaisir de poursuivre mes aventures à tes côtés.

A mes chefs,

* Laurence, tu m'as transmis ta rigueur et tant appris. Tu restes un modèle. N'oublie pas tes fraises *Tagada* et ça ira.

* Anamaria, ta fraîcheur a été une véritable respiration. Ton soutien, tes conseils et ta présence ont allégé ces derniers mois. Merci pour ces révisions ultimes. En avant pour la suite !

* Hélène, the best CCA ever, ta gentillesse et ta bonne humeur ont rendu ce semestre avec toi plus léger. Tu m'auras transmis ta passion pour les trous dans les os qui déstabilise certains. Les apéro-covid étaient des moments suspendus. Tes conseils sont toujours aussi précieux. La suite de tes aventures laisse à penser que tout est possible. Je te souhaite le meilleur.

A l'équipe d'onco-pédiatrie de Bordeaux qui m'aura fait progresser et permis d'aborder la suite un peu plus sereinement. Un grand merci à toi, Julie, pour ta pédagogie teintée de gentillesse et ton humanité. Stéphane, dans l'ombre de mes derniers moments d'interne, merci de m'avoir tant aidée. Marie et Charlotte, ce duo d'hémato de choc, merci de m'avoir partagé votre expérience ; Céline, entre rigueur

et recul, ce fut un plaisir de travailler avec toi ; Constance, merci de me déculpabiliser de ne pas tout savoir.

A l'équipe du PRC qui m'aura ouvert de nouveaux horizons : Niels pour ta bienveillance, ta pédagogie, ta présence et ce café matinal pour lequel j'ai fini par craquer ; Déborah pour m'avoir accompagnée avec bonne humeur et précision dans le monde de l'allogreffe ; Natacha pour cette immersion mouvementée mais toujours plaisante et instructive.

A l'équipe de réa-néonate de Poitiers, qui nous accompagne avec bonne humeur et entrain malgré les difficultés. Emilie avec ton rire et tes « poussins » si rassurants, Cassandra avec ta sagesse et ta rigueur, Aude avec ton perfectionnisme et ton humour sarcastique, Cédric pour ta décontraction et tes blagues vaseuses, Emeline pour ton cynisme bienveillant, Aurore pour ta pédagogie, Camille pour ta précision teintée de légèreté, Frédérique pour ton côté chat noir si formateur, Lorraine pour ton honnêteté, Charlotte pour ta passion de la néonate et ta douceur. Olympe et Prisca, avec qui il était si agréable de se former.

A l'équipe de pédiatrie du CH de Niort, vous m'aurez accompagnée à mes débuts et conforté dans mon choix de profession.

Aux équipes paramédicales,

Marie et ton humour noir, Laurine et ta sincérité mordante, Philae et tes attentions, Elizabeth et ton second degré, Alison, Sandrine, Priscilla, Élodie, Marie et Gwen pour votre professionnalisme teinté de légèreté ; Vivi, Marjo avec ta folie contagieuse, Stéphanie et Sandra pour votre gentillesse et votre efficacité, toujours dans la bonne humeur ; j'ai hâte de poursuivre ma route avec vous !

A l'équipe de Bordeaux, merci de m'avoir fait confiance et rassurée. J'aurai adoré nos discussions ma Béranger, partagé tant de rires avec vous Robin, Amandine, Camille, Emilie, Pauline, Izia, Siat, Christiane, les Carolines et tous les autres, et Lucie, merci pour ta gentillesse.

A l'équipe de Niort avec qui j'ai fait mes premières armes, Fanny, mon roc aux urgences, et Catherine si gentille et perspicace : un grand merci, on n'aurait pu rêver mieux pour une première team.

A mes formidables aides de thèse,

Violaine, prête à m'aider quelle que soit la situation, et le tout dans la bonne humeur et en riant. La LMC pédiatrique te doit beaucoup.

Joe, patient et si serviable, ne désespère pas, je finirai bien par comprendre du premier coup un jour !

A ma famille,

* Quentin, mon Choup, mon frerot complice, tu me soutiens depuis toujours et me gâtes tant. Crois en toi, je suis si fière de toi.

* Ma petite maman, ma grande héroïne, présente dans les nombreux moments de doute et à l'affût des toutes nouvelles ; si François a raison, j'ai bien de la chance. Nos conversations et rires nocturnes font la saveur de mes virées toulousaines (oui on se marie-chantalise et on assume !).

* Mon papa, si pudique, aux blagues pourries que je partage, toujours là pour m'aider, après avoir râlé un peu ; tu m'as transmis la passion de la collection des bouquins, mais pas de Tintin !

* Ma petite mamie, si brillante et attachante, toujours là pour me reconforter même quand je suis loin. Tu nous as tant appris. Quelle fierté d'être ta petite-fille.

* Michelle, Mi, touchante et aimante, le sourire aux lèvres quand je viens, fière de tes nouveautés, on s'amuse toujours avec toi, on apprend toutes les nouvelles du quartier et on ne s'ennuie jamais.

* Ma petite Grand-Ma, attendrissante et courageuse, tu mènes ta vie avec fougue et fanfare. L'Histoire est passionnante à tes côtés, la vie facile, et la crème renversée délicieuse quand elle ne finit à terre !

* Ma formidable Tata, des histoires du soir à l'histoire familiale racontée avec passion telle une enquête, il n'y a qu'un pas. On en apprend tous les jours avec toi, tu nous encourages dans tout ce qu'on entreprend, tu nous soutiens sans jugement, et tu fais de nous des gouteurs de plats heureux !

A mes co-internes et amis,

* Mehdi, mon grand frère d'internat, tu m'as accueillie si chaleureusement dès le début. Merci de m'avoir accompagnée, d'avoir partagé ton calme et distillé tes précieux conseils.

* Pitou, de débuts un peu frileux au demi coloc, j'aurai adoré travailler avec toi sous le soleil de ton accent.

* Francis, c'est toujours un plaisir de passer du temps avec toi, tout en décontraction, avec une pointe de philosophie et tellement d'humour.

* Camille, de voyages en plages, toujours dans la bonne humeur, partante pour tout, on ne s'ennuie jamais avec toi. Ne change rien.

* Adamfa, psychanalyste à tes heures perdues, négociateur hors-pair et si bon public, j'espère que nos chemins continueront de se croiser ; Driss, si déstabilisant, tu m'auras fait grandir malgré toi.

* Marion, ma petite Marion, on en aura vécu des aventures et fous rires ! Là dans les hauts comme dans les bas, avec ou sans Rouge ou Gin, toujours de bons conseils. Je te souhaite d'être heureuse.

- * Alice, si touchante et complexe, de séances de philosophie en séances de sport, du rire aux larmes, on ne s'ennuie jamais. J'attends avec impatience la découverte de la NZ avec toi !
- * Laetitia, ma complice d'imposture, tu auras été ma plus belle surprise d'internat. Complémentaires et râleuses, on est une sacrée équipe ! J'ai hâte d'être "ton interne" et de suivre tes aventures.
- * Hélène, la grande sœur pleine de sagesse et si marrante, partager un semestre avec toi aura été si enrichissant. Continue de nous faire rêver avec tes lointaines aventures.
- * Edouard mon chaton et Anne-So ma p'tite panique, c'était rafraichissant et toujours amusant de travailler avec vous. Merci d'avoir été si présents et prévenants malgré tous mes moments ronchon.
- * Elvina, entre enthousiasme et humour, c'est toujours si agréable d'être à tes côtés ; Mailen toujours intéressante avec une pointe de décalage.
- * Marie, ma copine toulousaine avec qui on aura tant ri en HDJ, tu m'épates à mesure que le temps passe.
- * Maliam et Mickaël, zoreille pour toujours, vous me faites tant rire, tout devient plus léger à vos côtés.
- * Loris, Marjorie, Guillaume, Quentin et Camille, drôles de lurons que vous êtes, je suis bien tombée avec vous, entre ton humour décapant Loris et ton cœur d'artichaut Marjo.
- * Enfin mes besties, Alice et Mounia : toujours présentes pour m'écouter, me rassurer, dissiper mes doutes, me procurer de (pas toujours) précieux conseils, sans jugement ; votre soutien et votre amitié sont sans pareils. L'onco c'est de l'eau, et ça se noie dans des cocktails, à consommer sans modération : Mounia, on n'oubliera pas tes « ha ! » et ton attrait pour la cuisine, pas toujours partagé par Alice, plus forte en cocktails à la fraise !

A mes colocs et associés,

A mes Goisiens adorés, quelle folie que cette coloc. Que serais-je sans vous et surtout, que serait devenue la Twing' ?

- * Estelle, pour ta douceur, ton calme, ton rire qui éclaire tout autour de toi et nos réassurances mutuelles.
- * Maryne, pour ta gentillesse, ta générosité, ton entièreté et ton côté guide touristique. Je suis tellement contente que tu aies trouvé ton bonheur, si loin qu'il t'ait menée.
- * Marion, ton rire résonne dès que je pense à toi. Si lumineuse et courageuse, toujours à l'écoute, je suis fière de compter parmi tes amis.
- * Aurore, si douce et affirmée, à l'écoute et de bons conseils, le rire facile, les ennuis collés aux baskets, ta résilience m'épatera toujours. Crois en toi.
- * Bineta, ma Bine, merci d'être là, d'être toi et de canaliser parfois MCDLF. Nos séances de sport et crises existentielles auront été autant de moments de complicité ; merci pour ton soutien, ton honnêteté et tes qualités de cuisinière !

* Cécile, Marie-Noëlle, si courageuse derrière ton sourire si doux et rayonnant. Pleine d'entrain avec une véritable soif d'aventures (mesurées), d'une écoute rare, tu es une amie en or et une acolyte de thèse sans pareille.

* Simon, Sim-Sim, le grand frère (perché) de cette maison de fous qui te réveille le matin si besoin. Généreux dans la vie, dans tes conseils judicieux, dans ta musique et jusque dans les jeux, la suite de tes aventures t'attend et elle s'annonce colorée !

* Clément, mon p'tit Cléclé, mon rocher dans cette tempête, confident, philosophe, critique littéraire, humoriste (pas toujours très bon), tu es plein de surprises. Nos discussions m'enrichissent, j'attends les prochaines. Rayonne Cléclé, tel le soleil que tu es.

* Benito, le clown en puissance. Avec toi, tout le monde est à l'aise. De conversations sérieuses en anecdotes tordantes, tu es formidable. Ne t'oublie pas.

* Adama, qui d'autre que toi pour m'accompagner dans un plan foireux mais dans un rôle parfait. Il me faut toujours 2 temps pour comprendre tes blagues, 4 pour te suivre en rock, 8 pour compter sur ta musique. J'espère continuer à danser en riant avec toi encore longtemps.

La famille s'agrandit : Lucas, dévoreur de fromage à l'accent chantant, aux blagues vaseuses mais si intéressant et parfait pour notre Bine ; Anicet grand sarcastique à l'esprit critique ; Clément à l'humour aussi noir que ses cernes après la rédaction de sa thèse ; Alex et sa fraîcheur, qui rend notre petite Marion si heureuse ; Jeanne sa gentillesse, sa générosité et sa passion des jeux ; Solène qu'on découvre toujours plus.

Myriam, quelle chance d'être tombée sur toi à Bordeaux ! Le rire facile, l'écoute attentive, la cuisine (qui te rend si fière) en option régulière, tu auras été la complice idéale pour cette vie bordelaise.

A mes amis toulousains,

* Max avec qui les non-convictions relig... sont partagées et qui nous ont apporté tant de rires ; Alix la maman du groupe à qui l'on peut tout dire et tout relativiser : les salons de thé/discussions sur la vie sont à poursuivre absolument, avec ou sans minimoy ! Alexia, Joce, Sophie, Aline, Claire, entre rires et détresse liée à la médecine et aux aléas extérieurs, le temps a filé.

* Marine, ton petit diabolon grandit. Toujours si bien exprimées, tes remarques sur la vie sont toujours pertinentes et bienvenues. Je suis tellement fière de faire partie de tes amies.

* Céline si torturée mais passionnante et drôle avec qui je me retrouve totalement ; Clémentine toujours de bonne humeur, pleine d'entrain, qui m'aura fait faire les 400 coups et dont la résilience m'épatera toujours ; Julie, brillante et drôle, courageuse dans tous tes projets ; Marie, une vraie conteuse d'histoires, tout est plus gai à tes côtés ; Laura, mélange de sagesse et de légèreté : j'apprécie tant ces moments avec vous.

* Adrien, mon grand complice du début des années médecine, toujours le mot juste, ironique à souhait, la distance appropriée, tu m'aides à relativiser. J'ai hâte de voir ta famille s'agrandir.

* Clément, tu m'as accompagnée quasi du début, avec une confiance jamais ébranlée. On se comprendra toujours. Tu resteras une de mes plus belles rencontres. Je te souhaite d'être heureux.

* Christina, douce et merveilleuse Chris. Un vrai grain de folie associé à une telle gentillesse, comment ne pas succomber ! Love you Sweetie.

* Morgane, M&Ms, sista de ronchonnade et de mauvais caractère avec qui je me suis tant marré !

* Audrey, de la zumba à ton bar, tout y passe ! Merci de ton soutien et de ta bonne humeur.

* Steph, tu m'as tout appris de la danse. On ne retrouvera nulle part ailleurs une prof telle que toi, passionnée et décalée, avec qui toutes les folies sont possibles et qui est aussi notre confidente et philosophe. Merci de croire en moi comme tu le fais. J'ai hâte de revenir râler à la barre !

* Bastien et Amandine, mes meilleurs amis d'enfance. On a partagé de si belles années, tant ri, tout en étant bien sérieux. Je suis fière de votre parcours et vous souhaite le meilleur.

Enfin Kévin, mon Darling adoré, mon soleil, si simple et d'une réflexion folle, tellement drôle, adulte conservant une âme d'enfant. Tu es tellement brillant mon Darling. J'aime nos discussions et remises en question perpétuelles. Merci de ton soutien sans faille. Merci de me supporter dans toutes mes névroses, même si apparemment c'est le mieux comme tu dis. C'est un honneur d'être ton amie, tu as toute mon admiration et ma fierté.

A Marie-Germaine Pouech, pour m'avoir donné envie de devenir pédiatre,

A Lynne, qui se souvient encore me l'avoir entendu dire en anglais quand j'avais 4 ans,

A Simon et son papa,

A Loan, Timothé et leurs mamans pour leurs leçons de vie,

Pour me rappeler pourquoi je fais ce métier.

TABLE DES MATIÈRES

Abreviations	11
Préambule	12
Introduction	18
Matériels et méthodes	20
Résultats.....	24
Discussion.....	33
Conclusion.....	41
Annexes.....	42
Bibliographie	57
Résumé	62
Serment.....	63

ABREVIATIONS

ACA: Anomalies Chromosomiques Additionnelles

AJA: Adolescents - Jeunes Adultes

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

CIC: Centre d'Investigation Clinique

CSH: Cellules Souches Hématopoïétiques

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

ELN: European LeukemiaNet

ELTS: EUTOS Long-Term Survival

EUTOS: European Treatment and Outcome Study

FISH: Hybridation *in situ*

IFN: Interféron

IS: International Scale

ITK: Inhibiteurs de Tyrosine-Kinase

LMC: Leucémie Myéloïde Chronique

MMR: Major Molecular Response = Réponse Moléculaire majeure

MO: Moelle Osseuse

MR4: Réponse moléculaire profonde/majeure

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PA: Phase accélérée

PB: Phase blastique

PC: Phase chronique

PTS: Patients

RCC: Réponse Cytologique Complète

RT-PCR: Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction ou réaction en chaîne par polymérase de transcription inverse

TFR: Treatment-Free Remission

PREAMBULE

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie rare touchant toutes les tranches d'âge, dans des proportions différentes. Nous nous attacherons dans ce préambule à décrire les caractéristiques de cette maladie ainsi que son évolution naturelle, les moyens diagnostiques, les traitements à instaurer, le suivi recommandé ainsi que les réponses attendues à ces traitements.

La LMC correspond à un syndrome myéloprolifératif acquis caractérisé par une cellule souche progénitrice pluripotente anormale initiant une production dérégulée des cellules de la lignée myéloïde, à la fois en intra-médullaire mais aussi en extra-médullaire via des sites de productions accessoires tels que la rate et le foie. Les cellules les plus nombreuses sont les granulocytes différenciés, mais on retrouve également des précurseurs myéloïdes à tous les stades de différenciation. Les cellules produites comprennent aussi des hématies, des mégacaryocytes, des monocytes, dans une moindre proportion des Lymphocytes B, et rarement des Lymphocytes T [1,2].

La LMC est caractérisée par la présence d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22, t(9 ;22)(q34;q11), ou chromosome de Philadelphie (Ph1) générant un transcrite de fusion BCR-ABL1. Le gène de fusion chimérique est responsable de la production de l'onco-protéine BCR-ABL1 à activité tyrosine kinase, elle-même responsable de la prolifération cellulaire pathologique à l'origine de la LMC qui, sans traitement, est fatale en quelques mois à quelques années [3]. Outre la voie des tyrosines kinases, BCR-ABL1 active également d'autres voies de signalisation de l'oncogenèse dont AKT/mTOR, RAS/RAF/MEK/ERK et JAK/STAT, établissant le fait que l'onco-protéine BCR-ABL1 ne serait pas seule responsable de l'émergence, du maintien et de la progression de la maladie [1].

L'évolution naturelle de la LMC a été historiquement décrite comme se déroulant en 3 phases reflétant l'agressivité de la maladie, notamment en fonction du nombre de blastes:

- une phase chronique, indolente, qui sans traitement peut durer jusqu'à 5-6 ans. Elle représente la forme la plus fréquente de LMC ; les cellules myéloïdes sont différenciées et on retrouve moins de 10% de blastes dans la moelle osseuse (MO);
- une phase accélérée qui peut durer 12 à 18 mois et lors de laquelle les symptômes se font plus bruyants (asthénie, douleurs osseuses, hyperthermie) avec une majoration de l'anémie et de la thrombopénie ou au contraire une majoration de la thrombocytose, et l'augmentation de la blastose (jusqu'à 19% dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), jusqu'à 29% selon les critères de l'*European LeukemiaNet* (ELN), dans le sang ou dans la MO) ;
- une phase blastique avec la prolifération de blastes en extra-médullaire ou l'augmentation de la prolifération myéloproliférative, correspondant à une acutisation de la maladie.

Il est possible de passer directement d'une phase chronique à une phase blastique.

Plusieurs classifications existent, permettant de définir les différents stades de la maladie selon certains critères, notamment hématologiques. Ces critères sont définis par l'ELN, utilisé essentiellement en Europe, et par la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) qui s'appuie sur les critères de l'OMS et est utilisée notamment aux Etats-Unis. (Tableau 1)

La définition actuelle des phases de la maladie proposée par l'ELN est la suivante [4] :

- LMC en phase chronique (LMC-PC) :
 - moins de 10% de blastes, indifféremment dans la MO ou dans le sang ;
 - absence de critères pour une LMC en phase accélérée ou blastique.
- LMC en phase accélérée (LMC-PA) :
 - pourcentage de blastes dans le sang ou dans la MO de 15 à 29%, ou pourcentage de blastes et de promyélocytes dans le sang ou dans la MO > 30%, avec <30% de blastes ;
 - basophiles dans le sang $\geq 20\%$;
 - thrombopénie persistante, non iatrogène (< 100 G/L) ;
 - anomalies chromosomiques clonales dans les cellules Ph+, sous traitement (CCA/Ph+)
- LMC en phase blastique (LMC-PB) :

- pourcentage de blastes dans le sang ou dans la MO $\geq 30\%$;
- prolifération blastique extra-médullaire, sauf splénique.

Comme mentionné précédemment, la protéine BCR-ABL1, constamment activée, stimule en permanence la prolifération cellulaire ; elle est donc considérée oncogénique. Cette caractéristique de la LMC a mené à l'utilisation couronnée de succès de thérapeutiques ciblées, avec l'avènement dans les années 2000 des Inhibiteurs de Tyrosine-Kinase (ITK), remplaçant avantageusement les thérapeutiques classiques précédemment utilisées telles que l'Interféron (IFN) et/ou l'Aracytine, chez l'adulte comme chez l'enfant [5]. Les ITK représentent ainsi dorénavant le traitement de 1^{ère} ligne recommandé dans cette maladie. La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), bien que seul traitement reconnu comme véritablement curatif, est de moins en moins réalisée, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant, notamment du fait des effets indésirables qu'elle peut entraîner. Les indications d'allogreffe sont désormais restreintes aux maladies en progression ou réfractaires à plusieurs lignes de traitements médicamenteux [6,7].

La réponse au traitement repose sur plusieurs composantes, définies ainsi :

- la réponse hématologique : normalisation de la NFS et disparition de l'hépatosplénomégalie ;
- la réponse cytogénétique :
 - complète (RCC) : pas de métaphases Ph+
 - partielle : entre 1 et 35% de métaphases Ph+
 - absence de réponse : > 95% de métaphases Ph+
- la réponse moléculaire, avec l'évaluation du ratio BCR-ABL1/ABL à différents moments (notamment à 3 mois et 1 an) exprimée en pourcentage selon l'*International Scale* (IS) et selon le niveau de réponse moléculaire (Tableau 2):
 - la réponse moléculaire majeure (= Major Molecular Response : MMR ou MR3):
ratio BCR-ABL1/ABL $\leq 0.1\%$ IS ;
 - la réponse moléculaire profonde (MR4) : une réduction de plus de 4 log₁₀ ($\leq 0.01\%$ IS) du taux de transcrit BCR-ABL1 [4,8].

Le suivi après l'instauration d'un traitement est recommandé par l'ELN comme suit depuis 2020 [9] :

- Contrôle de NFS toutes les 2 semaines jusqu'à l'obtention d'une réponse hématologique complète, ou plus fréquemment s'il devait exister une toxicité hématologique (fréquence laissée à l'appréciation du clinicien).
- Recherche du transcrit de fusion dans le sang par RT-PCR (Réaction en chaîne par polymérase de transcription inverse), exprimé en pourcentage selon l'IS, et ce tous les 3 mois jusqu'à ce que la réponse moléculaire soit atteinte (MR3 ou mieux) et de la même façon au décours afin de repérer au plus tôt les pertes de réponse. Ce suivi rapproché apparaît comme indispensable afin d'envisager un éventuel arrêt de traitement.
- La cytogénétique via l'analyse des cellules en métaphase dans la MO n'est pas assez sensible pour assurer le suivi de la réponse. Cependant, dans l'hypothèse de translocations atypiques ou de transcrits BCR-ABL1 rares ou atypiques non mesurables en RT-PCR, en cas de résistance ou d'échec au traitement (afin d'exclure une atypie) ou en cas de progression vers une phase accélérée ou blastique, des analyses cytogénétiques doivent être menées.

Dans l'éventualité d'une présence de signes d'alerte, il est recommandé de contrôler la réponse moléculaire, et ce de façon mensuelle.

Dans l'hypothèse d'une perte de réponse ou d'une évolution vers une phase accélérée ou blastique, il est recommandé de refaire les analyses cytogénétiques et moléculaires dans la MO, de même qu'une recherche mutationnelle.

La NCCN recommande quant à elle :

- un suivi sanguin mensuel pendant 3 mois puis trimestriel ou semestriel ;
- si la RT-PCR n'est pas disponible, sont alors recommandées des analyses de MO à 3 et 6 mois puis à 1 an du diagnostic si ni la RCC ni la MMR ne sont atteintes auparavant, et à 18 mois si la MMR n'est pas atteinte ou si une hausse de 1 log du transcrit est constatée en l'absence de MMR ou s'il y a eu perte de MMR.

Dans l'hypothèse d'une hausse de 1 log du transcrit avec une MMR maintenue tout de même, il est recommandé de contrôler par RT-PCR dans le sang dans un délai de 1 à 3 mois. [10].

La réponse moléculaire au traitement, dans le cadre des LMC-PC, est définie par les critères susnommés, obtenus via des RT-PCR réalisées sur des échantillons sanguins prélevés à 3, 6 et 12 mois et est évaluée selon la temporalité et les taux suivants :

- une réponse optimale est définie par un ratio BCR-ABL1/ABL < 10% à 3 mois, < 1% à 6 mois et $\leq 0.1\%$ à 12 mois ;
- un ratio BCR-ABL1/ABL > 10% à 3 mois confirmé dans les 1 à 3 mois, > 10% à 6 mois ou > 1% à 12 mois ou plus est défini comme un échec de traitement et nécessite de rechercher des mutations pouvant entraîner des résistances au traitement et/ou des variants atypiques définis comme de haut-risque et éventuellement de changer de traitement [9].

Des analyses cytogénétiques effectuées dans les mêmes délais permettent de définir la réponse partielle cytogénétique à 3 mois et la réponse complète cytogénétique à 6 mois comme étant de bonnes réponses au traitement ; l'absence de réponse cytogénétique à 3 mois avec Ph+ > 9% et/ou une réponse moindre que partielle à 6 mois et moindre que complète à 12 mois définissent un échec de traitement [4] .

Un suivi rapproché apparaît ainsi indispensable lorsque le patient se trouve dans la zone grise, afin de s'adapter au mieux à l'évolution de sa maladie ; cette zone grise étant définie dans l'ELN comme un patient ayant une réponse n'étant ni optimale ni un échec, anciennement désignée comme étant une réponse sub-optimale, et désormais faisant mention de signes d'alerte [9] . (Tableau 3)

Dans l'hypothèse d'une réponse adéquate au traitement, ce dernier serait à poursuivre de façon indéterminée. L'un des objectifs actuels dans la pratique chez les adultes est d'obtenir les critères moléculaires pour un arrêt de traitement et ensuite de maintenir une réponse moléculaire, affranchi de ce-dit traitement ; en pédiatrie, les traitements sont pour l'instant à poursuivre, et les tentatives d'arrêt de traitement se doivent, en théorie, d'être effectuées dans le cadre d'essais cliniques [4].

Les LMC-PA, LMC-PB et suivies d'allogreffe suivent des recommandations spécifiques, que nous n'aborderons pas dans cette étude.

Le pronostic de la maladie est évalué chez l'adulte grâce à 4 scores : l'EUTOS, le Sokal (pour les patients âgés de plus ou moins 45 ans), l'EURO et l'ELTS (EUTOS Long-Term Survival) ; chacun utilisant des variables tels que la présence ou non d'une splénomégalie, le taux de plaquettes et le pourcentage de blastes, d'éosinophiles et de basophiles dans le sang, et tel que l'âge pour l'EURO et le Sokal [11–15].

Il a été constaté une diminution de fréquence des patients à haut risque selon ces scores pronostiques sur les dernières années, passant de 28% à 21% pour le Sokal et de 10% à 6% pour l'EUTOS par exemple ; les patients les plus jeunes étant classés plus aisément dans les patients à haut risque lorsque l'on utilisait le score pronostique EUTOS, qui s'affranchit de l'âge, au regard des caractéristiques de maladie décrite comme plus agressive au diagnostic [3]. Il semblerait toutefois que le score ELTS soit le plus discriminant concernant la survie sans progression chez les enfants atteints de LMC, suggérant de l'intégrer dans la stratégie thérapeutique des LMC pédiatriques, en attendant l'élaboration d'un score spécifique pour la pédiatrie [16].

Dans cette continuité et de façon cohérente, sont décrites des réponses au traitement par ITK moins bonnes chez les Adolescents-Jeunes Adultes (AJA – 15-29 ans ou 18-29 ans selon les études) comparativement aux adultes de plus de 30 ans dans plusieurs articles, avec cependant des survies globales similaires [3,17]. En effet, grâce aux ITK de 1^{ère} (Imatinib) et 2^{ème} génération (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib), la survie sans événement à 5 ans chez les AJA est de 71% et de 82% chez les adultes de plus de 30 ans, et la survie globale dans ces 2 populations est respectivement de 93% et de 95% [17]. L'espérance de vie de la plupart des patients atteints de LMC est quasiment identique à celle de la population générale, certains patients adultes parvenant même à maintenir une rémission moléculaire persistante malgré l'arrêt de tout traitement (TFR = Treatment-Free Remission) [18].

INTRODUCTION

Si les informations concernant la LMC chez les adultes sont bien connues, et celles chez les AJA de plus en plus décrites et bien différentes de celles des adultes de plus de 30 ans, ces dernières ne sont pourtant pas transposables *ad integrum* à l'adolescent et l'enfant.

La survenue d'une LMC de l'enfant et de l'adolescent reste un événement rare. Elle représente 2% de l'ensemble des leucémies des moins de 15 ans et 8% de l'ensemble des leucémies des 15-19 ans soit 1 cas/million/an pour les moins de 15 ans et jusqu'à 2,1 cas/million/an pour les 15-19 ans [1,6,10].

La LMC de l'enfant et de l'adolescent a été de ce fait peu étudiée, et se trouve peu représentée dans la littérature médicale à l'heure actuelle, bien qu'un regain d'intérêt récent ait mené à la publication de nouvelles études, portant notamment sur les traitements et leur tolérance. Si l'on sait dorénavant que l'on retrouve la mutation driver ASXL1 plus fréquemment dans la LMC de l'enfant que dans celle de l'adulte [1,19] et qu'il ne semble pas exister chez l'enfant de facteurs favorisant le développement de la LMC autre que les radiations ionisantes de haute intensité [1,20], les descriptions de la maladie en tant que telle, et les caractéristiques propres chez l'enfant, et notamment chez l'adolescents, ne sont pas légion [21,22]. La LMC pédiatrique y est décrite comme plus agressive que celle des adultes, à la fois sur le plan clinique et biologique, car présentant des caractéristiques au diagnostic plus inquiétantes, notamment au regard des taux de leucocytes, de plaquettes et de la splénomégalie, semblant bien supérieurs à ceux constatés dans les populations d'adultes. La LMC du tout petit (< 3 ans) a quant à elle été décrite récemment en utilisant les données du Registre International des LMC de l'enfant et a mis en évidence un florilège de symptômes invalidants, dont des atteintes extra-médullaires chez 36% des enfants ainsi qu'une médiane de splénomégalie de 12 cm de débord sous-costal [21]. Ceci pourrait suggérer une maladie d'autant plus agressive que le patient est jeune. Il paraîtrait ainsi intéressant d'étudier s'il existe un continuum dans l'évolution de la maladie à travers l'enfance et l'adolescence, menant aux caractéristiques connues des adultes, ou si ces maladies qui se présentent différemment au diagnostic ont

également une biologie et une évolution différentes, comme suggéré par certains articles [1,23].

Le Registre International des LMC de l'enfant (I-CML Ped Study) dont la base de données est localisée au CIC Inserm 1402 de Poitiers, France, représente la plus large cohorte de patients de moins de 18 ans atteints de LMC. Y sont recueillies de façons prospective et rétrospective des données d'enfants atteints d'une LMC provenant de plus de 17 pays. L'exploitation des données du registre permet de mieux définir la maladie, d'étudier des sous-groupes d'enfants et de mener de nouvelles études [24]. Ce registre regroupe à l'heure actuelle plus de 600 patients, ce qui donne l'opportunité de mener des analyses sur de larges populations d'enfants et d'adolescents.

Les adolescents représentent une part non négligeable des patients de moins de 18 ans atteints de LMC, mais également une population complexe et un défi pour le praticien, que ce soit concernant la thérapeutique à instaurer ou l'observance vis-à-vis de cette dernière [20]. Cette population n'a jamais été étudiée seule, en dehors d'une population englobant les plus jeunes (LMC pédiatrique) ou les AJA.

A l'aide des données recueillies via le Registre International des LMC de l'enfant, notre objectif est de décrire la population des adolescents de 15 à 18 ans atteints de LMC en phase chronique, leurs traitements ainsi que leur devenir. Cette analyse de population pourra servir de base de référence pour cette tranche d'âge. Elle offrira également la possibilité d'effectuer ultérieurement des comparatifs, notamment en termes de réponse aux traitements, que ces traitements soient déjà existants mais peu, voire non utilisés en pédiatrie, ou nouveaux.

MATERIELS ET METHODES

Dans cette étude, nous utilisons les données recueillies dans 17 pays au cours de ces 10 dernières années pour le Registre International des LMC de l'enfant et de l'adolescent. Il s'agit ainsi d'une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, incluant tous les enfants et adolescents recensés entre janvier 2011 et mars 2021.

Description du Registre

Le Registre International des LMC de l'enfant et de l'adolescent a été créé en 2011 afin de décrire au mieux les caractéristiques, traitement et devenir de ces jeunes patients atteints de LMC. Les patients de moins de 18 ans nouvellement atteints de LMC, en phase chronique ou avancée, avec ou sans traitement préalable, étaient éligibles à une inclusion dans l'I-CML Ped Study, registre coordonné à Poitiers.

Pour chaque patient étaient recueillis les éléments suivants: le score de Lansky ou de Karnofsky selon l'âge au diagnostic, le poids et la taille à l'entrée, les signes fonctionnels au diagnostic, la présence ou non d'une hépatomégalie et/ou d'une splénomégalie ainsi que leur taille respective, la numération formule sanguine complète, les résultats du myélogramme, les traitements instaurés (1^{ère} ligne et lignes suivantes si besoin) ainsi que les justifications et dates des modifications effectuées, la réalisation ou non d'une greffe de CSH ainsi que la date de réalisation de cette dernière, les résultats ultérieurs de contrôles biologiques sanguins, et médullaires si réalisés, avec notamment les résultats moléculaires et cytologiques, ainsi que les décès. Les scores pronostiques, ELTS et Sokal pour les moins de 45 ans, étaient ensuite calculés grâce aux éléments fournis.

A noter que pour les adolescents de 15 à 18 ans, l'état général des patients était évalué grâce au score de Karnofsky uniquement.

Description du recueil de données et interprétation pour le Registre

Le diagnostic de LMC avait été confirmé au préalable par la présence du transit de fusion BCR-ABL1 via RT-PCR ou hybridation *in situ* (FISH), ou par la présence de la translocation

t(9 ;22)(q34;q11) en analyse cytogénétique [25]. Le statut au diagnostic de LMC en phase chronique, accélérée ou blastique avait été défini selon les critères de l'ELN [4].

Tous les patients avaient été diagnostiqués après 2000 et avaient été recrutés de façon prospective ou rétrospective. Un consentement écrit de la part de l'enfant et/ou de ses responsables légaux avait été obtenu avant l'inclusion. Les données enregistrées étaient anonymisées. Le registre était complété de façon non exhaustive, les données étant fournies au registre sur la base du volontariat. Les informations concernant les patients, à la fois cliniques et biologiques, étaient collectées via des questionnaires standardisés, au diagnostic puis à intervalles réguliers durant leur suivi. Les dates de diagnostic de la maladie, de début et de fin de traitement, les changements de traitement, les effets indésirables, les greffes, les décès ainsi que les arrêts de suivis étaient renseignés.

Les scores pronostiques ELTS et Sokal (pour les patients de moins de 45 ans) avaient été utilisés, et déterminés à partir de formules mathématiques utilisant les paramètres suivants : l'âge, la taille de la rate, le taux de plaquettes et de blastes dans le sang au diagnostic pour le score ELTS ; le sexe, la taille de la rate, l'hématocrite, le taux de plaquettes et de blastes dans le sang au diagnostic pour le score Sokal des moins de 45 ans [14]. Ils étaient ensuite répartis, selon leur risque de progression, en groupe de bas risque, de risque intermédiaire ou de risque élevé [formules utilisées et seuils en annexe (Tableaux 4 et 5)] [11,14].

Les traitements initialement prescrits et les changements possibles vers des ITK de 2^{ème} ou de 3^{ème} génération suivaient les recommandations de la LMC de l'enfant publiées par De la Fuente à partir de 2014 [20]. Auparavant et jusqu'en 2000, le traitement de référence était représenté par de l'IFN plus ou moins associé à de l'Aracytine ; de 2000 à 2014, l'Imatinib devient la référence, notamment via des essais thérapeutiques [26–28].

Description des populations étudiées

La description des caractéristiques clinico-biologiques initiales de la population porte sur les adolescents de 15 à 18 ans présentant une LMC en phase chronique au diagnostic selon les critères précédemment décrits, soit ceux de l'ELN [4]. Pour la suite de nos analyses (réponses aux traitements, survies, effets indésirables observés), nous avons choisi de cibler, parmi ces

mêmes adolescents de 15 à 18 ans, uniquement ceux traités par Imatinib en 1^{ère} ligne selon les recommandations internationales [20,28].

Nous avons également comparé nos résultats chez les patients de 15 à 18 ans à ceux obtenus à partir du registre international des LMC pédiatriques pour les patients de 0 à 14 ans en LMC-PC au diagnostic et traités de la même façon par Imatinib en première ligne. Les comparaisons effectuées concernaient essentiellement les caractéristiques clinico-biologiques au diagnostic (numération formule sanguine, syndrome tumoral), les scores pronostiques, puis secondairement les réponses au(x) traitement(s) et survies.

Description des variables étudiées

Un des objectifs principaux de l'actuelle analyse était de décrire au mieux les caractéristiques au diagnostic cliniques et biologiques, chez les adolescents de 15 à 18 ans atteints de LMC-PC. Une comparaison secondaire aux plus jeunes (0-14 ans) atteints de LMC-PC et traités de la même façon permettait d'affiner encore cette description.

Ont ensuite été étudiées les réponses aux traitements dans cette population d'adolescents de 15 à 18 ans, en comparant avec celles obtenues chez les plus jeunes ; les réponses aux traitements étant analysées via l'obtention ou non d'une MMR, la survie sans progression, et la survie globale.

Les effets indésirables développés sous Imatinib ont également été décrits.

Les suivis de moins de 3 mois étaient considérés comme ininterprétables.

Les réponses aux traitements ont été analysées selon les mêmes temporalités que celles de la littérature afin de pouvoir comparer aisément les données et car ces dates butoirs étaient reconnues comme décisives concernant les stratégies thérapeutiques. Ainsi, les évaluations étaient effectuées à 3 mois, 12 mois puis 36 mois du début du traitement [4,9,20] .

La définition de la réponse moléculaire au traitement utilisée dans cette analyse est telle que décrite dans la littérature (cf préambule) ; la réponse cytogénétique n'étant presque plus usitée actuellement, nous n'avons pas abordé ce type de réponse dans notre analyse.

Le délai d'obtention d'une MMR était calculé à partir de la date de début du traitement jusqu'à la date d'obtention de la MMR ou jusqu'à la date de la fin de traitement ou de fin de suivi.

Concernant la survie sans progression, ont été inclus les critères suivants : progression vers la phase accélérée ou vers la phase blastique, et le décès. Le décès, dû à la LMC ou à toute autre cause était le critère majeur concernant la survie globale.

La survie sans progression était définie comme le temps écoulé depuis la date de début du traitement jusqu'à la date de diagnostic de progression en phase blastique ou accélérée sous traitement, ou jusqu'au décès ou jusqu'à la date du dernier suivi.

La survie globale était définie comme le temps écoulé depuis la date de début du traitement jusqu'à la date de décès, qu'elle qu'en soit la cause, ou jusqu'à la date du dernier suivi.

Les effets indésirables liés au(x) traitement(s) ont été analysés uniquement chez les patients traités par Imatinib en 1^{re} ligne, en se focalisant sur ceux apparus sous Imatinib. Ont ainsi été censurés les effets indésirables apparus avant l'introduction de l'Imatinib et ceux apparus après l'arrêt de ce dernier. Ont également été exclus les effets indésirables rapportés sans date de début. Ils ont été gradés selon la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE version 4 jusqu'en 2017, puis selon la version 5 [29,30].

Description des tests statistiques utilisés :

Les données qualitatives étaient présentées en nombre (pourcentage) et étaient comparées à l'aide d'un test du Chi-2 ou de Fisher exact (en cas d'effectifs attendus inférieurs à 5).

Les données quantitatives étaient présentées en moyenne (\pm écart-type) ou en médiane (25^{ème} et 75^{ème} quartiles) et étaient comparées à l'aide d'un t-test de Student (variables normales) ou d'un test U de Mann-Whitney (variables non normales).

Des analyses de survie avaient été menées sur la progression, la survie globale et l'obtention de MMR. Les courbes de survie étaient construites selon la méthode de Kaplan Meier.

L'influence de divers facteurs, cliniques et biologiques, sur l'obtention d'une MMR avait été calculée par la méthode de Cox.

Les réponses aux traitements à 3 mois, 6 mois et 36 mois étaient comparées avec un test du Chi-2 chez les 0-14 ans et chez les 15-18 ans.

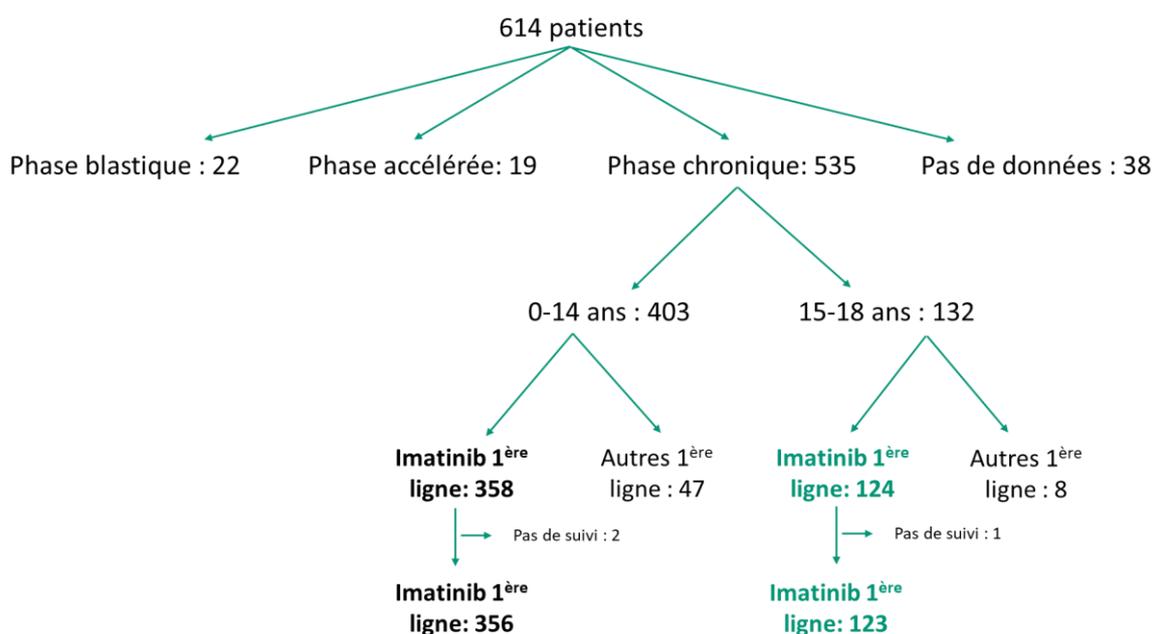
Les effets indésirables les plus fréquents étaient décrits en effectifs et pourcentages.

Le taux de significativité avait été fixé à 0,05 pour l'ensemble des analyses effectuées. Les analyses statistiques étaient réalisées grâce au logiciel R version 4.0.2 (R foundation, Vienne, Autriche). La présente étude avait été approuvée par le comité d'éthique du CHU de Poitiers.

RESULTATS

Dans le registre international des LMC de l'enfant et de l'adolescent, 614 patients de moins de 18 ans ont été recrutés de janvier 2011 à mars 2021. Parmi ceux-ci, 144 adolescents de 15 à 18 ans ont été identifiés comme présentant une LMC, soit 23% de l'ensemble des patients, quel qu'en soit le stade. Les adolescents présentant une LMC en phase chronique au diagnostic étaient au nombre de 132, tandis que les autres étaient en phase avancée au diagnostic : phase accélérée pour 7 d'entre eux, phase blastique pour les 5 autres. (Figure 1)

Figure 1 : POPULATION DU REGISTRE



Nous avons ainsi étudié les caractéristiques au diagnostic de ces 132 adolescents présentant une LMC-PC, puis comparé ces dernières aux caractéristiques clinico-biologiques des plus jeunes patients présentant également une LMC-PC (0-14 ans).

Présentation clinique et biologique au diagnostic

Dans notre population de 132 adolescents de 15 à 18 ans présentant une LMC-PC, on retrouve un âge médian au diagnostic de 16,2 ans [extrêmes, 15-18 ans], un ratio garçon-fille de 1,75. Une splénomégalie est rapportée dans 66% des cas (87 patients) avec un débord sous-costal médian de 4 cm [Q1-Q3, 0-14 cm]. Dans la population des 403 patients de 0 à 14 ans

présentant une LMC-PC, on retrouve une splénomégalie dans 79% des cas (317 patients) avec un débord sous costal médian de 6 cm [Q1-Q3, 1-12cm]. On notera qu'il ressort une différence significative entre ces populations quant à la présence d'une splénomégalie ($p = 0,0035$). (Tableaux 6 et 7)

La grande majorité des adolescents de 15 à 18 ans (122 patients/132 soit 92%) étaient symptomatiques au diagnostic. Les 3 principaux symptômes retrouvés au diagnostic chez ces adolescents sont la douleur pour 47 patients (35%), l'asthénie pour 43 patients (33%) et la perte de poids pour 27 patients (20%). On retrouve également 23 cas (17%) ayant une symptomatologie hémorragique et 3 cas de priapisme. Il est tout de même à noter que pour 19 patients (14%) la découverte de la maladie a été fortuite (dans le cadre de bilans préopératoires ou d'extraction dentaire par exemple). (Figure 2)

Bien que présentant des symptômes variés au diagnostic, l'état général des adolescents était conservé. En effet, l'indice de Karnofsky était supérieur à 90% pour 111 d'entre eux (84%). On observera que les plus jeunes étaient également en bon état général au diagnostic, le score de Lansky étant évalué à plus de 90% dans 77% des cas (289 patients). (Tableaux 6 et 7)

Sur le plan biologique au diagnostic chez les adolescents de 15 à 18 ans, les taux de Leucocytes, de plaquettes et d'hémoglobine étaient respectivement de 181,3 G/L [Q1-Q3, 69-326 G/L] avec une médiane de myélémie à 27 G/L [Q1-Q3, 18-39 G/L], de 516 G/L [Q1-Q3, 287-721 G/L] et de 10,45 g/dL [Q1-Q3, 8,9-12.5 g/dL]. De la même façon, on retrouve chez les 0-14 ans des taux de leucocytes, de plaquettes et d'hémoglobine respectivement à 238 G/L [Q1-Q3, 102-360 G/L] avec une médiane de myélémie à 30 G/L [Q1-Q3, 19-40 G/L], de 489 G/L [Q1-Q3, 347-799 G/L] et de 9 g/dL [Q1-Q3, 7,5-11 g/dL].

A noter que pour les taux de leucocytes et d'hémoglobine, les différences notées entre les 15-18 ans et les 0-14 ans sont significatives. (Tableaux 6 et 7)

Nous noterons également une différence significative entre les garçons et les filles, en ce qui concerne la taille de la rate, le taux de plaquettes. (Tableau 8)

Chez les adolescents de 15 à 18 ans, le transcrite BCR-ABL1 était de type b3a2 chez 53% des 96 patients analysables, et de type b2a2 chez 32% des 96 patients analysables. Les taux des différents transcrits retrouvés étaient similaires dans la population des 0-14 ans (Tableau 9 et

Figure 3). On retrouve des variants chez 2% (3/132 patients) des 15-18 ans et chez 1% (4/403) des 0-14 ans ; des anomalies chromosomiques additionnelles (ACA) ont été retrouvées chez respectivement 3% et 4% des patients de 15-18 ans (4/132 patients) et de 0-14 ans (17/403 patients).

Parmi ces 132 patients présentant une LMC-PC, 124 ont été traités par Imatinib en 1^{ère} ligne, dont 123 avec données collectées ; 1 a été traité par Dasatinib, 3 ont été traités par Nilotinib, 1 par Bosutinib et les 3 derniers par une association d'Interféron et Aracytine.

Pour la suite de notre étude, nous avons choisi de nous intéresser au devenir de ces 123 adolescents atteints de LMC-PC et traités par Imatinib en 1^{ère} ligne, dont nous avons effectivement les données de suivi avec notamment le devenir et la tolérance au traitement. Le suivi médian dans cette population d'adolescents avait été de 13 mois [extrêmes, 0,3-121 mois].

Ainsi, dans cette population de 123 patients, les scores ELTS et Sokal (< 45 ans) montraient respectivement que 9% et 40% des patients étaient considérés comme de haut risque. Il ressortait également une différence significative entre les adolescents de 15 à 18 ans et les plus jeunes (< 14 ans) en ce qui concernait la distribution entre les 2 groupes selon le Sokal mais pas selon l'ELTS. (Tableau 10)

Évaluation de la réponse au traitement

La réponse moléculaire au traitement avait ensuite été analysée, en comparaison aux plus jeunes (0-14 ans) dont la situation était comparable (LMC-PC et traités par Imatinib en 1^{ère} ligne).

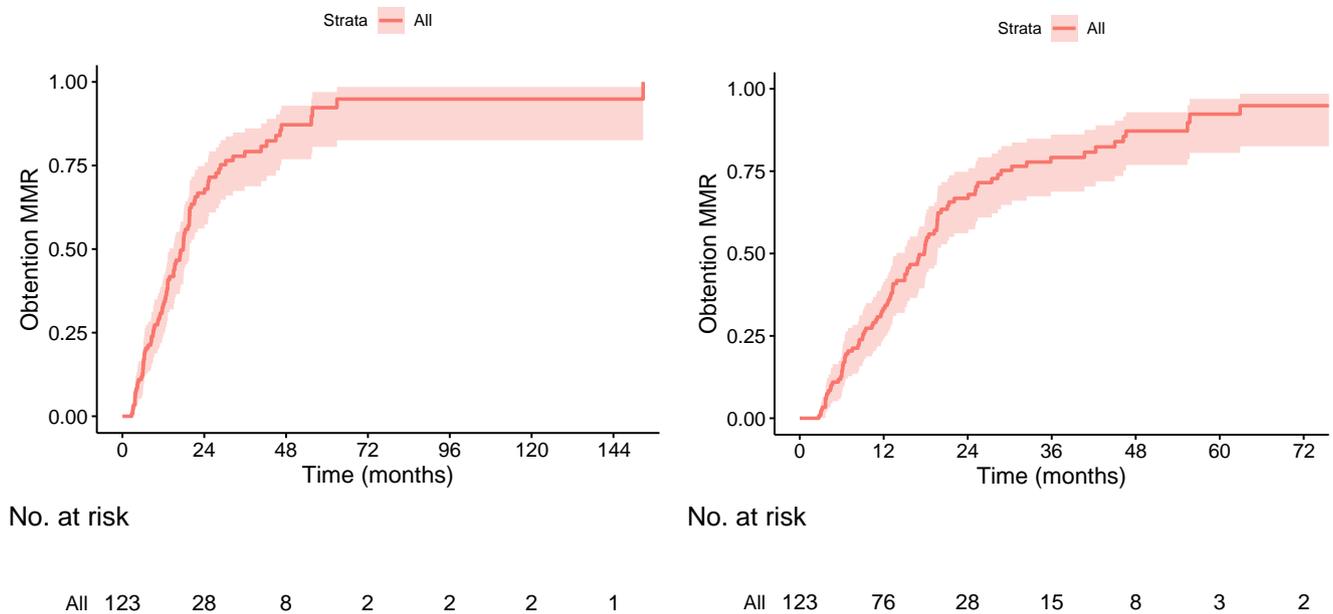
Cette dernière avait été analysée à 3 moments clés :

- à 3 mois, le taux de BCR-ABL1/ABL était de moins de 10% chez 65% des patients de 15 à 18 ans (vs 63% chez les moins de 15 ans) ;
- à 12 mois, le taux de MMR était de 31% chez les adolescents (vs 41% chez les moins de 15 ans) ;
- à 36 mois, le taux de MMR était de 84% chez les adolescents (vs 83% chez les moins de 15 ans).

Il n'avait pas été noté de différence significative entre les 2 groupes concernant ces données. (Tableau 11 - Figure 4)

La probabilité d'obtention d'une MMR à 12 mois était de 33% [IC 95%, 24-41%], tandis que celle d'obtention d'une MMR à 36 mois était estimée à 79% [IC95%, 68-86%], dans la population d'adolescents de 15 à 18 ans. (Figures 5A et 5B)

Figures 5A et 5B : OBTENTION DE MMR CHEZ LES ADOLESCENTS DE 15 A 18 ANS, IMATINIB 1^{ERE} LIGNE, COURBES SELON KAPLAN-MEIER (à gauche : jusqu'à la fin de tout suivi Figure 5A; à droite ZOOM Figure 5B (seulement 1 patient avec suivi > 72 mois)



N=91 MMR

Suivi médiane d'obtention MMR 13 mois [Q1-Q3, 7-20 mois] [min-max, 3-153 mois]

Probabilité d'obtention MRR à 12 mois : 0,3339 [IC95% 0,2430;0,4143]

Probabilité d'obtention MRR à 36 mois : 0,7916 [IC95% 0,6880;0,8609]

Parmi les 123 adolescents traités par Imatinib 1^{ère} ligne, lors de la clôture du registre effectuée pour l'étude, 91 patients (74%) avaient obtenu une MMR quel que soit le traitement, dans un délai médian de 13 mois [Q1-Q3, 7-20 mois]. En comparaison, 297 sur les 356 patients (83%) de 0 à 14 ans avaient obtenu une MMR, quel que soit le traitement, avec un délai médian de 12 mois [Q1-Q3, 6-22 mois]. La différence notée entre ces 2 populations était non significative. (Figure 4)

Parmi ces 91 patients ayant obtenu une MMR, 73 patients l'avaient obtenue avec l'Imatinib comme seul traitement, dans un délai médian de 12 mois [extrêmes 3-45 mois].

Parmi les 18 patients ayant obtenu une MMR avec un autre traitement que l'Imatinib :

- 15 avaient été switchés pour du Dasatinib pour des raisons de toxicité (4 patients), d'échec d'obtention de MMR ou de RCC et/ou acquisition de mutation(s) (7 patients), de progression (1 patient), de perte de réponse moléculaire (2 patients), 1 sans données explicatives ;
- 1 avait été switché pour du Nilotinib devant un échec d'obtention de MMR ;
- 2 avaient été allogreffés devant un échec d'obtention de MMR pour l'un, et par choix de l'investigateur pour l'autre.

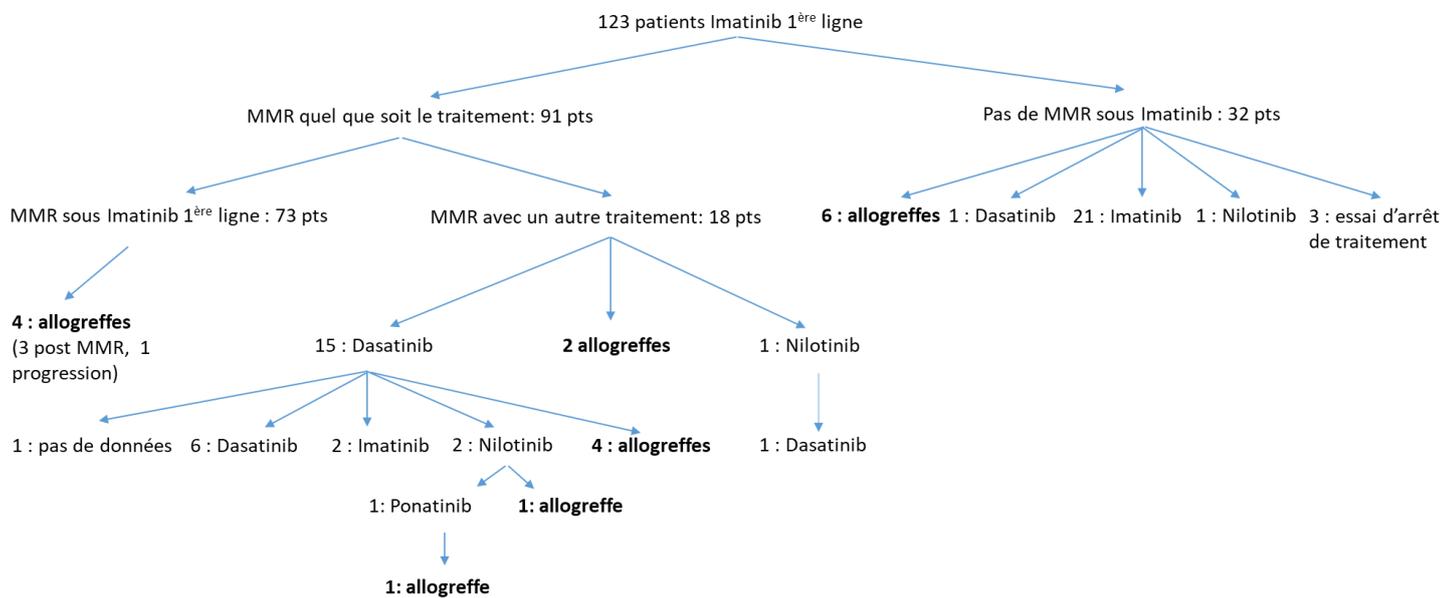
Parmi ces 18 patients, 9 patients, dont 8 étaient sous Dasatinib en 2^{ème} ligne et 1 était sous Nilotinib, ont une nouvelle fois changé de traitement :

- 4 ont été allogreffés ;
- 2 sont repassés sous Imatinib ;
- 2 sont passés sous Nilotinib ;
- 1 sans information.

Au total, 12 patients sur les 91 ayant obtenu une MMR quel que soit le traitement avaient été allogreffés. Parmi ceux-ci, 8 patients l'avaient été pour permettre le contrôle de la maladie et obtenir une MMR ; 3 patients avaient été allogreffés après l'obtention de la MMR selon les standards de l'époque ou le choix de l'investigateur ; 1 pour progression de la maladie.

(Figure 6)

Figure 6 : CHANGEMENTS DE TRAITEMENTS PARMI LES ADOLESCENTS LMC-PC, POUR L'OBTENTION DE MMR :



Parmi les 123 patients LMC-PC traités par Imatinib 1^{ère} ligne, 32 patients n'avaient pas obtenu de MMR avec les traitements proposés lors de la clôture du registre effectuée pour l'étude:

- 6 avaient été allogreffés : pour progression pour 4 d'entre eux, pour échec d'obtention de RCC pour l'un et par choix de l'investigateur ou traitement de référence pour le dernier ;
- 3 avaient décidé d'eux-mêmes d'arrêter les traitements ;
- 2 avaient été switchés pour du Nilotinib (devant la toxicité de l'Imatinib) ou du Dasatinib (devant l'échec d'obtention de MMR sous Imatinib) ;
- 21 n'avaient pas encore obtenu de MMR et étaient toujours sous Imatinib lors de la clôture du registre.

Soit au total, sur nos 123 patients traités par Imatinib en 1^{ère} ligne : 18 allogreffes de CSH. (Figures 6 et 7)

Sur l'effectif total des adolescents de 15 à 18 ans traités par Imatinib en première ligne (N = 123), 12 patients avaient essayé d'arrêter leur traitement par Imatinib :

- 3 avaient arrêté au bout de plus de 9 ans de prise de traitement (9 ans, 9 ans et 1 mois, et 9 ans et 3 mois avec respectivement un maintien de MR4 depuis 6 ans, 2 ans et 7 mois, et 5 ans et 4 mois) et avaient pu s'affranchir de tout traitement tout en maintenant leur réponse moléculaire ;
- 9 avaient arrêté leur traitement au bout d'un temps médian de 40 mois [extrêmes, 13-108 mois] et avaient dû reprendre un traitement par ITK du fait de perte de réponse moléculaire, avec un délai médian de reprise de traitement à 3,5 mois [extrêmes 2-9 mois]. Parmi ceux-ci, 8 avaient repris l'Imatinib, 1 avait été switché directement pour du Dasatinib (perte de réponse et mauvaise observance). A noter que seuls 3 patients sur ces 9 ayant arrêté leur traitement avaient obtenu une MMR avant l'arrêt de ce-dit traitement et l'avaient maintenue de 25 à 100 mois.

Toxicités du traitement

Des effets indésirables (EI) liés à l'Imatinib étaient notés chez certains adolescents parmi les 123 traités par Imatinib en 1^{ère} ligne. Au total, 49 patients (40%) présentaient au moins 1 EI au cours de leur traitement par Imatinib, dont 47 (38%) avec au moins un EI lié à l'Imatinib. Parmi les 49 patients ayant décrit au moins un EI sous Imatinib, 4 patients (3%) avaient présenté au moins 1 EI de grade 4 et 22 patients (18%) au moins 1 EI de grade 3. Des EI de grades 1 et 2 étaient rapportés chez 44 patients (36%) et 33 patients (27%) respectivement. Un ajustement de posologie et/ou un arrêt de traitement temporaire avaient été nécessaires chez 14 patients (11%) pour des raisons biologiques (de grade 4 (N=4), de grade 3 (N=7), de grade 2 (N=6) ou de grade 1(N=3)) ou musculo-squelettiques (de grade 3 (N=1), de grade 2 (N=2) ou de grade 1 (N=1)). Les effets indésirables de grades 3 et 4 étaient essentiellement biologiques avec notamment des neutropénies (N=12), des thrombopénies (N=4) et des hypophosphorémies (N=5) (Tableaux 12 et 13).

Devenir et facteurs pronostiques

Il avait été mis en évidence l'influence de certains facteurs sur l'obtention ou non de la MMR, et ce de façon significative.

Les facteurs associés à l'obtention de la MMR étaient ainsi :

- la classification comme bas risque selon le score de Sokal pour les jeunes en comparaison à ceux classés comme haut risque (p = 0,0127);

- la classification comme intermédiaire selon le score ELTS en comparaison aux bas risques (impossibilité de conclure quant à ceux classés comme haut risque selon l'ELTS devant le nombre insuffisant de patients) ($p = 0,0099$);
- le fait d'être une fille ($p = 0,0383$).

Les facteurs associés à une proportion plus importante de non obtention d'une MMR étaient :

- le taux de leucocytes au diagnostic $> 100G/L$ ($p = 0,0014$) ;
- la présence d'une splénomégalie ($p = < 0,0001$).

Il n'avait pas été mis en évidence de différence significative selon l'âge au diagnostic. (Tableau 14)

Le taux de survie sans progression des 123 adolescents de 15 à 18 ans à 2 ans était de 85,4% [extrêmes, 77,7-94,8%], avec un suivi médian de 13 mois [extrêmes, 0,3-121]. Celui des 0-14 ans LMC-PC traités par Imatinib en 1ère ligne était quant à lui de 95,3% (IC95% 93,1-97,6%). Cependant, si la différence de survie sans progression apparaissait non significative ($p = 0,09$), on constatait que les 15-18 ans avaient une tendance à progresser plus vite que les 0-14 ans. (Figure 8)

Parmi les 123 patients, 9% (11 patients) vs 5% (18 patients) chez les 0-14 ans avaient progressé vers une phase blastique ou accélérée :

- 3 avaient progressé vers une phase accélérée, dont 2 progressant ultérieurement vers une phase blastique ;
- 8 avaient progressé directement vers une phase blastique.

Au total, nous avons ainsi constaté 10 progressions vers une phase blastique : 5 vers une phase blastique myéloïde, 3 vers une phase blastique lymphoïde, 1 vers une phase blastique biclonale et 1 sans données.

La médiane de progression était de 10 mois [extrêmes, 3-103 mois]. (Figure 9)

Parmi notre population de 123 adolescents de 15 à 18 ans atteints de LMC-PC et traités par Imatinib en première ligne, une recherche mutationnelle du domaine tyrosine kinase de *BCR-ABL* avait été réalisée chez 20 d'entre eux ; cette recherche ayant pour but premier de rechercher s'il existait un profil de résistance chez certains patients et si ce profil spécifique répondrait plus efficacement à un ITK de 2^{ème} génération particulier plutôt qu'à un autre. Ainsi,

cette recherche aura mené à la découverte de 4 patients porteurs de mutations dont 3 connues pour entraîner une résistance à l'Imatinib (31,32) ; parmi ces 4 patients, 2 patients, initialement sous Imatinib en 1^{ère} ligne, avaient progressé. Les mutations portées étaient connues pour entraîner une résistance à l'Imatinib ; pour ces 2 patients, la maladie a évolué directement vers une phase blastique. Ces 2 patients ont par la suite bénéficié d'une allogreffe de CSH. (Tableau 15)

La survie globale des 123 patients de 15 à 18 ans était de 94% [IC95% 88,7-100%] à 5 ans, avec un suivi médian de 38 mois [0,3-209 mois] tandis que celle des plus jeunes était de 96,4% [IC95% 94,1-98,7%]. (Figure 10) Parmi les 123 adolescents étudiés, 5 patients étaient décédés, dont 4 des toxicités de l'allogreffe de CSH et un de la progression de la LMC vers une phase blastique.

DISCUSSION

Comme précédemment mentionné, la LMC est une maladie rare chez l'enfant, représentant jusqu'à 2% de l'ensemble des leucémies pédiatriques, avec une incidence annuelle augmentant avec l'âge, passant de 1 à 2% des leucémies pédiatriques dans les plus jeunes années à 8% des leucémies chez les 15-18 ans [1,33]. Rares sont les études permettant une exhaustivité en pédiatrie et une extrapolation à la population générale, cependant l'incidence globale annuelle serait estimée de 0,7/1.000.000 d'enfants à 2,1/1.000.000 d'adolescents [1,20,21]. Parmi les rares études exhaustives concernant la LMC, on retrouve celle menée par Milojkovic et al au Royaume-Uni publiée en 2020 qui analysait un échantillon représentatif des LMC dans la population du Royaume-Uni et décrivait les conditions réelles de suivi des LMC dans leur pays [34]. Dans notre étude, les données recueillies n'étaient pas exhaustives, sauf pour les populations françaises et allemandes, et ne nous permettent donc d'extrapoler ni incidence ni prévalence.

Bien que représentant un événement rare chez les jeunes, la communauté scientifique semble s'intéresser de près à la LMC pédiatrique et à celle des AJA. On retrouve en effet plusieurs articles décrivant la LMC chez les AJA dont les données en termes de réponse aux traitements sont parfois contradictoires. Ainsi, quand dans leurs études respectives, Castagnetti et al. et Pemmaraju et al. concluent que les AJA présentent des caractéristiques au diagnostic plus agressives que les adultes plus âgés, expliquant partiellement une moins bonne réponse aux traitements que celle de ces derniers, Kalmanti et al concluent de leur côté que malgré des caractéristiques au diagnostic effectivement plus agressives que les patients plus âgés, la réponse au traitement est équivalente dans la population des AJA à celle des adultes de plus de 30 ans [3,17,35]. Il en va de même pour les enfants, pour lesquels les études, bien que s'étoffant, restent peu nombreuses. Si certaines études se sont focalisées sur les enfants de moins de 3 ans, la plupart s'intéressent à la population pédiatrique en général [21], sans tenir compte des différences qui existent entre les diverses tranches d'âge, que ce soit en termes de pathologie, de réponse au traitement ou d'observance, et notamment chez les adolescents. Notre étude, s'intéressant principalement aux adolescents de 15 à 18 ans, et

reposant sur des données obtenues par une collaboration internationale, permet ainsi de caractériser au mieux cette population particulière.

Les caractéristiques cliniques et biologiques des adolescents de 15 à 18 ans retrouvées dans notre étude semblent plus agressives que celles retrouvées chez les adultes ou les jeunes adultes. En effet, nos adolescents en LMC-PC au diagnostic présentent des taux de leucocytes et de plaquettes plus élevés que les AJA et adultes (leucocytes 181 G/L chez les 15-18 ans versus 144 G/L chez les AJA de Kalmanti et al. (15-29 ans) et 62 G/L chez les AJA de Castagnetti et al. (18-29 ans) et jusqu'à 57 G/L chez les plus de 60 ans – taux de plaquettes de 516 G/L dans notre étude versus 430 à 381 G/L des AJA aux plus de 60 ans dans l'étude de Kalmanti et al et de 370 G/L (AJA de 18 à 29 ans) à 345 G/L (adultes > 70 ans) selon Castagnetti et al. [3, 17,35]. On remarque également la présence d'une splénomégalie qui semble nettement plus fréquente dans la population des adolescents avec un taux à 68% versus de 7% à 39% maximum respectivement chez les adultes et AJA (Kalmanti et al. et Pemmaraju et al.) [17,35]. A noter de la même façon que les adolescents et enfants plus jeunes sont respectivement classés à 40% et 42% dans des groupes de haut risque selon le score de Sokal pour les jeunes quand les AJA et adultes n'y sont représentés qu'autour de 25% selon Kalmanti et al. (de 22% pour les 45-59 ans à 26% pour les 16-29 ans), de 20% selon Castagnetti et al. (AJA de 18-29 ans) et de 3% (AJA de 15 à 29 ans) à 8% (adultes de plus de 30 ans) selon Pemmaraju et al. [3,17,35]. L'état général semble en revanche être similaire entre ces populations avec des évaluations de performance supérieures à 80-90% dans la grande majorité des cas, que ce soit chez les AJA ou les adolescents. Les symptômes au diagnostic semblent être du même ordre, bien que la littérature sur les AJA ne mentionne pas spécifiquement les symptômes présentés au diagnostic ni leur fréquence [35].

Les caractéristiques au diagnostic des adolescents de 15 à 18 ans semblent également se trouver à mi-chemin entre celles des enfants plus jeunes, étudiées dans le cadre de l'I-CML Ped study et dans la littérature, et celles des AJA décrites dans la littérature. Ainsi, la médiane du taux de leucocytes des adolescents observée est de 181 G/L chez les adolescents, significativement inférieure à celle chez les plus jeunes selon l'I-CML Ped Study qui est de 238 G/L. Dans la littérature, les enfants plus jeunes y sont décrits comme aussi douloureux et asthéniques, mais plus fébriles au diagnostic que les adolescents étudiés dans notre analyse

[3,17,21,35]. La prépondérance masculine chez les adolescents atteints d'une LMC-PC semble elle-aussi être en accord avec les données publiées [1,17,33,35,36]. (Tableau 16)

Dans notre étude, la grande majorité (94%) des adolescents a été traitée par Imatinib en 1^{ère} ligne, selon les recommandations internationales en vigueur au moment de leur diagnostic. Ces dernières sont réactualisées régulièrement ; l'une des dernières propositions de traitement étant celle de De la Fuente et al. de 2014, suivie par celle de Hochhaus et al. en 2020 [9,20] . La proposition de De La Fuente et al. a permis récemment d'harmoniser les pratiques en pédiatrie, notamment avec des recommandations sur l'utilisation des ITK s'inspirant de l'expérience chez les adultes, et donc de rendre plus comparables les réponses au(x) traitement(s). Ceci a ainsi permis d'obtenir des résultats plus facilement utilisables pour mener des études à grande échelle, telle la nôtre, qui permettront elles-mêmes d'améliorer les prises en charge de ces rares patients.

La réponse moléculaire à l'Imatinib, quant à elle, semble similaire, voire même légèrement meilleure que celle observée chez les adultes et notamment chez les AJA, que l'on compare la réponse à 3 mois (65% chez les 15-18 ans de notre étude vs 58% des AJA selon Kalmanti et al.), prédictive d'une meilleure survie globale et sans événement, ou les réponses à distance du début du traitement [35].

Il semble que le taux de progression soit similaire à celui retrouvé chez les AJA (8,7%-13%) et les adultes (6-7%) mais plus élevé que celui retrouvé chez les plus jeunes (respectivement 9% chez les adolescents de 15 à 18 ans vs 5% chez les moins de 14 ans parmi les patients de l'I-CML Ped-Study) [17,35] (Tableau 16). Le taux de survie sans progression évalué dans notre analyse à 85% à 2 ans chez les adolescents de 15 à 18 ans semble quant à lui inférieur au taux observé sur l'ensemble de la population des moins de 18 ans LMC-PC dans l'étude de Suttorp et al. à 18 mois (97%) [37].

Parmi les facteurs pouvant expliquer ces progressions, les mutations du domaine tyrosine kinase sont présentes chez environ 50% des patients ayant progressé ou étant en échec de traitement [4]. Dans notre étude, il a été mis en évidence 2 patients porteurs de mutation du domaine tyrosine kinase parmi les 11 ayant progressé, avec une recherche mutationnelle uniquement chez 5 de ces patients ayant progressé, laissant planer l'hypothèse d'un taux similaire de patients porteurs de mutation parmi les patients progressant sous Imatinib.

La survie globale à 5 ans semble aussi être similaire à celle des AJA suggérant, en accord avec la littérature, que malgré des caractéristiques plus agressives au diagnostic, les adolescents parviennent à un devenir similaire à celui des AJA : la survie étant de 97% selon Kalmanti et al. et de 95% selon Pemmaraju et al. pour les AJA et de 83 à 94% selon la classe d'âge (30-44 ans, 45-59 ans, > 60 ans) selon Kalmanti et al. et 93% selon Pemmaraju et al. chez les adultes [17,35] .

Compte tenu de la bonne réponse au traitement malgré des caractéristiques agressives, et du taux de progression plus important chez les adolescents que chez les plus jeunes alors que ces derniers présentent des caractéristiques au diagnostic encore plus agressives, on serait en droit de se demander si les résultats chez les adolescents ne pourraient être encore meilleurs, n'eût été la possible observance moyenne. En effet, le manque d'observance est le facteur le plus souvent retrouvé dans les pertes de réponse sous traitement au long cours [20,38] et est un élément très souvent retrouvé chez les adolescents et AJA traités pour des cancers de façon générale (de 27 à 60% pour les AJA) ou pour des maladies chroniques [39–42]. Ainsi, il semble primordial de se renseigner systématiquement sur l'observance des jeunes patients et notamment des adolescents, qui apparaîtrait comme moins bonne que celle des enfants et adolescents plus jeunes et des AJA, elle-même moins bonne que celle des patients plus âgés [43,44]. S'il se confirmait que l'observance était moyenne, il apparaîtrait *judicieux* de se renseigner sur les raisons de ces manquements de prise [40,44]. Dans notre étude, il nous a été impossible d'évaluer l'observance de nos patients, notamment de par le fait que l'étude est rétrospective et l'information non renseignée clairement dans les formulaires fournis par l'I-CML Ped Study pour le recueil de données. Les seuls patients pour lesquels l'information est retrouvée dans cette étude sont ceux qui ont arrêté leur traitement (12 patients), avec ou sans l'accord du praticien.

Une autre hypothèse avancée dans la littérature et pouvant expliquer en partie une observance tout au plus moyenne dans la prise du traitement serait que les génériques de l'Imatinib commercialisés seraient davantage pourvoyeurs d'effets indésirables et donc entraîneraient une diminution de prise du traitement [45]. Cependant, tous les articles ne s'accordent pas : nombreux sont ceux évaluant les génériques de l'Imatinib comparables en terme d'efficacité et de sécurité à la molécule princeps quand d'autres trouvent effectivement

plus d'effets indésirables avec les génériques [46,47]. Comme la plupart des traitements, l'Imatinib n'est pas dénué d'effets indésirables, plus ou moins invalidants, et nécessitant pour certains des adaptations de doses et/ou des interruptions de traitement. Les effets indésirables rapportés dans la littérature, similaires à ceux retrouvés dans notre étude comprendraient ainsi essentiellement des neutropénies, des troubles digestifs et des douleurs notamment musculo-squelettiques. Nous n'avons pas examiné si les profils de réponse et de tolérance différaient entre la molécule princeps et les génériques dans notre étude, notamment car nous n'avons pas l'information dans les questionnaires fournis. Des études ultérieures seront ainsi à mener, de la même façon que dans la population adulte.

Une alternative à l'Imatinib et à ses génériques, que ce soit d'un point de vue sur l'efficacité ou la sécurité, reposerait sur l'utilisation d'ITK de 2^{ème} génération tels que le Nilotinib et le Dasatinib, qui ont respectivement eu l'AMM en pédiatrie à partir de 2017 et de 2018 [48,49]. En effet, si ces derniers ne sont en théorie pas recommandés par la HAS en France comme des traitements de 1^{ère} ligne pour des LMC-PC nouvellement diagnostiquées, contrairement aux Etats-Unis où ils le sont depuis 2017 et 2018, il ressort de la littérature que l'utilisation de ces molécules permettrait d'obtenir une réponse moléculaire plus profonde plus rapidement, et en toute sécurité ; la survie globale quant à elle resterait inchangée [10,50–52]. Ils permettraient également dans certains cas de progression ou de perte de réponse moléculaire où l'on retrouve des mutations spécifiques du gène *BCR-ABL* répondant mieux à un ITK qu'à un autre, de s'adapter au mieux en fonction des connaissances actuelles [8,10,31,32,53–56]. Des études restent à mener à l'international dans la population pédiatrique afin de déterminer les posologies les plus appropriées et d'harmoniser les pratiques, à la fois pour traiter au mieux les patients, mais aussi pour pouvoir mener des analyses qui seraient d'autant plus comparables [10].

Les tentatives d'arrêt de traitement quant à elles, initialement organisées dans le cadre d'essais cliniques chez les adultes [STop IMatinib or STIM study], sous réserve de critères spécifiques (patients en LMC-PC, en réponse moléculaire profonde pendant 2 ans avec un traitement identique depuis 4 ou 5 ans en fonction de la génération d'ITK utilisée, avec la possibilité de contrôle de RT-PCR rapides et fréquents), se sont depuis généralisées et apparaissent comme le nouvel objectif à atteindre dans cette pathologie chronique [9,18,58].

En cas d'échec de cet arrêt de traitement, défini par la perte de la MMR, le traitement précédemment arrêté devrait être repris, afin d'obtenir à nouveau une MMR (rattrapage de leur réponse moléculaire précédemment perdue). Dans le cas où l'absence contrôlée de traitement permettrait de maintenir une réponse moléculaire satisfaisante, les patients y gagneraient en qualité de vie ; qualité de vie qui peut être évaluée via des questionnaires patients, et ce quel que soit le traitement en cours [18].

A l'heure actuelle, des études sont en cours afin d'évaluer la possibilité d'agir de façon similaire en pédiatrie, mais aucune recommandation n'existe pour essayer en dehors ce cadre *stricto sensu*. Toutes les études n'aboutissent pas forcément aux mêmes résultats, cela pouvant s'expliquer en partie par le manque de puissance récurrent dû aux faibles effectifs que représentent les enfants et adolescents atteints de LMC-PC et par les différences de critères utilisés pour définir la rechute moléculaire [10,36]. En effet, en 2018 dans une étude de phase III sur l'utilisation de l'Imatinib chez les enfants et adolescents LMC-PC, 7 patients avaient tenté d'arrêter leur traitement, quand 5 avaient rechuté [37]. Dans une autre étude, De Bruijn retrouvait 10 patients sur 14 qui rechutaient après l'arrêt de leur traitement, et ce malgré le respect des critères d'arrêt de traitement, et un taux de 28,6% de maintien de réponse moléculaire profonde à 6 mois [Stop Imaped Study] [59]. Une étude plus récente sortait en 2021 avec des conclusions différentes : il s'agissait d'une étude rétrospective utilisant les données du registre international I-CML Ped Study ayant montré qu'il était possible d'arrêter le traitement, sous réserve que les patients soient en réponse moléculaire profonde depuis au moins 2 ans avec 3 ans de prise de traitement auparavant sans switch ni réponse suboptimale lors de leur parcours, avec un maintien de MMR à 6 mois de 61% et de 56% à 36 mois [36]. Une autre étude rétrospective, retrouvait aussi une réponse satisfaisante avec 50% de maintien d'arrêt de traitement sans perte de MR4 à 24 mois [STKI-14] [60]. Dans toutes ces études, les patients ayant présenté un échec d'arrêt de traitement ont pu retrouver une MMR après reprise d'un traitement médicamenteux. Dans notre cohorte d'adolescents, seuls 3 patients sur les 12 ayant tenté d'arrêter leur traitement ont pu s'affranchir de thérapies médicamenteuses tout en conservant leur MMR. Cette faible proportion est en partie expliquée par le non-respect des conditions d'arrêt de traitement.

L'hypothèse selon laquelle les enfants pourraient également, sous certaines conditions, arrêter leur traitement avec maintien de la réponse moléculaire, pourrait agir comme un but

en soi et une manière d'obtenir une meilleure observance. Cela permettrait aussi de diminuer le nombre d'effets indésirables liés aux traitements que l'on peut constater ; ceci apparaissant d'autant plus important que l'enfant est jeune, notamment si l'on regarde les effets connus sur la croissance via l'inhibition de la voie PDGFR-Beta et ceux supputés, et à l'étude, sur une prise de poids potentielle sous Imatinib [10,61,62]. De même, les effets à long terme sur un organisme en développement sont incomplètement connus et nécessitent le développement et la structuration du suivi à long terme de ces patients.

Il est cependant possible compte tenu des différences biologiques existant entre les LMC des enfants/adolescents et des AJA/Adultes, et malgré le fait que les réponses au traitement semblent similaires, que les critères nécessaires à l'arrêt de traitement contrôlé diffèrent de ceux des adultes.

La biologie entre la LMC pédiatrique et celle des adultes et AJA diffère par plusieurs aspects en effet. Il est ainsi connu depuis plusieurs années maintenant que les LMC pédiatriques expriment de façon nettement plus fréquente la mutation ASXL1 (60% en population pédiatrique vs 15% chez les adultes) [19]. Il a aussi été rapporté que le nombre de points de cassure sur le premier centromère du gène *BCR* différait entre les populations pédiatriques jusqu'à l'âge pré-pubertaire et les années suivant cette période : les plus jeunes présentant une distribution de points de cassure bimodale, semblable à celle retrouvée dans Leucémies Aigues Lymphoblastiques Ph+ (LAL-Ph+) de l'adulte, quand les adolescents les plus âgés et les adultes ne présentent qu'un unique point de cassure au niveau du gène *BCR* [1,23]. A noter également que les filles d'âge pré-pubertaire présentent parfois un aspect biologique plus semblable à celui des adultes, notion non retrouvée chez les garçons du même âge et ayant fait évoquer l'hypothèse d'une action des hormones sexuelles sur les régions non codantes du génome [1]. Quelques différences entre les sexes tendaient à apparaître également dans notre population d'adolescents, notamment au regard des caractéristiques biologiques au diagnostic, suggérant de fait une maladie légèrement différente. A noter *a contrario* que les proportions de transcrits de type b3a2, incluant les transcrits de type b3a2-b2a2, semblent similaires entre les adolescents et les adultes avec des taux proches des 60% dans les deux cas. Cette caractéristique serait en faveur d'une réponse moléculaire mais aussi

cytogénétique, plus rapide et profonde, avec moins de risque de rechute à l'arrêt contrôlé du traitement [1,63–66].

Enfin, il convient dans cette population particulière de débiter une transition vers l'équipe adulte, qui soit progressive et organisée en amont, afin qu'elle soit la mieux acceptée possible par le jeune patient. L'objectif premier resterait le maintien d'une alliance thérapeutique suffisante pour assurer la meilleure prise en charge possible, d'un point de vue bio-psycho-social. Outre son action curatrice via les traitements, le suivi à l'âge adulte permettra de surveiller la réponse moléculaire et de s'adapter selon les recommandations en vigueur, mais aussi de détecter au plus tôt les éventuels effets indésirables retardés dus à la maladie elle-même ou dus aux traitements ; le suivi étant d'autant plus important que le patient aura été greffé, sans oublier que l'espérance de vie d'un patient atteint de LMC à l'ère des ITK est proche de celle de la population générale [56,67].

CONCLUSION

La LMC pédiatrique reste un événement rare, allant jusqu'à 1,2/1.000.000 d'enfants/an et équivalent de 1 à 8% de l'ensemble des leucémies pédiatriques, avec une incidence augmentant avec l'âge. Peu de données existent quant aux adolescents en particulier, qui représentent en pédiatrie, la population la plus touchée par la LMC et celle qui se trouve être un véritable challenge thérapeutique de par son approche, se devant à la fois pédiatrique et tournée vers l'adulte en devenir.

La présente étude permet une analyse conséquente sur une large cohorte homogène d'adolescents de 15 à 18 ans. Elle montre que les adolescents présentent bien des caractéristiques clinico-biologiques au diagnostic plus agressives que les adultes et les AJA, notamment si l'on observe les taux de leucocytes, de plaquettes et la présence d'une splénomégalie ; et, sous réserve de l'utilisation de scores non optimaux pour cette tranche d'âge, des scores pronostiques dits de haut risque sont plus fréquemment observés chez les adolescents. Les adolescents semblent néanmoins posséder des caractéristiques au diagnostic légèrement moins impressionnantes que les plus jeunes, suggérant une maladie d'autant plus parlante que le patient est jeune. Cependant, malgré des caractéristiques plus agressives initialement que chez les AJA et les adultes, la réponse à l'Imatinib des adolescents semble similaire à celle de ces derniers, que ce soit concernant l'obtention d'une MMR, la survie sans progression ou la survie globale, le tout avec une tolérance acceptable.

D'autres traitements existent pour la LMC-PC pédiatrique, ayant obtenu les autorisations d'utilisation en pédiatrie dès la 1^{ère} ligne de traitement. Ils représentent de nouvelles alternatives thérapeutiques au diagnostic afin d'atteindre plus rapidement une MR4, comme chez l'adulte, et offrent la possibilité d'un arrêt de traitement avec maintien de rémission à long terme, réduisant ainsi les effets indésirables liés aux traitements et améliorant nettement la qualité de vie des patients.

ANNEXES

GENERALITES SUR LA LMC

Tableau 1 : DEFINITIONS DES DIFFERENTES PHASES DE LA LMC, COMPARAISON ENTRE LES CRITERES DE L'ELN ET DE L'OMS [1]

Phase	Definition as Used by	
	European LeukemiaNet (ELN)	World Health Organization (WHO)
CML CP	<ul style="list-style-type: none"> <10% blasts in PB or in BM No criteria fulfilled for CML-AP or CML-BP 	<ul style="list-style-type: none"> <10% blasts in PB or in BM No criteria fulfilled for CML-AP or CML-BP
CML-AP	<ul style="list-style-type: none"> Persistent thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/L$) unrelated to therapy >20% basophils in the PB 15–29% blasts in the PB and/or BM Sum of myeloblasts and promyelocytes >30% in the PB or BM with proportion of blasts <30% 	<ul style="list-style-type: none"> Persistent or increasing WBC ($>10 \times 10^9/L$), unresponsive to therapy Persistent or increasing splenomegaly, unresponsive to therapy Persistent thrombocytosis ($>1000 \times 10^9/L$), unresponsive to therapy Persistent thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/L$) unrelated to therapy >20% basophils in the PB 10–19% blasts in the PB and/or BM Additional clonal chromosomal abnormalities (ACA) in Ph1 cells at diagnosis that include "major route" abnormalities (second Ph1, trisomy 8, isochromosome 17q, trisomy 19), complex karyotype, or abnormalities of 3q26.2 Any new clonal chromosomal abnormality in Ph1 positive cells that occurs during therapy
CML-BP	<ul style="list-style-type: none"> $\geq 30\%$ blasts in the blood, marrow or both Extramedullary infiltrates of leukemic cells (with the exception of spleen and liver) 	<ul style="list-style-type: none"> $\geq 20\%$ blasts in the blood or BM the presence of an extramedullary accumulation of blasts (with the exception of spleen and liver) (As the onset of lymphoid BP may be quite sudden, the detection of any bona fide lymphoblasts in the blood or marrow should raise concern for a possible impending lymphoid BP, and prompt additional laboratory and genetic studies to exclude this possibility).

Tableau 2 : REPONSES MOLECULAIRES AUX TRAITEMENTS, DEFINITIONS (ELN 2020) [9]:

	MMR	MR ⁴	MR ^{4,5}	MR ⁵
Minimum sum of reference gene transcripts	10,000 ABL1 ^a 24,000 GUSB ^a	10,000 ABL1 24,000 GUSB	32,000 ABL1 77,000 GUSB	100,000 ABL1 240,000 GUSB
BCR-ABL1 transcript level on the IS ^b	$\leq 0.1\%$	$\leq 0.01\%$	$\leq 0.0032\%$	$\leq 0.001\%$

^aMinimal sensitivity for accurate quantification.

^bInternational Scale, IS.

Tableau 3 : ANALYSE DES REPONSES MOLECULAIRES AUX POINTS DE CONTROLE (ELN 2020) [9] :

	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	High-risk ACA, high-risk ELTS score	NA
3 months	$\leq 10\%$	$>10\%$	$>10\%$ if confirmed within 1–3 months
6 months	$\leq 1\%$	$>1-10\%$	$>10\%$
12 months	$\leq 0.1\%$	$>0.1-1\%$	$>1\%$
Any time	$\leq 0.1\%$	$>0.1-1\%$, loss of $\leq 0.1\%$ (MMR) ^a	$>1\%$, resistance mutations, high-risk ACA

For patients aiming at TFR, the optimal response (at any time) is BCR-ABL1 $\leq 0.01\%$ (MR⁴).

A change of treatment may be considered if MMR is not reached by 36–48 months.

NA not applicable, ACA additional chromosome abnormalities in Ph+ cells, ELTS EUTOS long term survival score.

^aLoss of MMR (BCR-ABL1 $> 0.1\%$) indicates failure after TFR

DEFINITIONS DES SCORES PRONOSTIQUES

Tableau 4 : FORMULE ET DEFINITION DU SCORE ELTS :

Formule utilisée	Définitions des groupes de risque
$0.0025 \times (\text{âge en années complètes}^*/10)^3$ $+ 0.0615 \times \text{taille de la rate sous le rebord costal en cm}^*$ $+ 0.01052 \times \%$ de blastes dans le sang* $+ 0.4104 \times (\text{taux de plaquettes}^* \text{ en G/L}/1000)^{0.5}$ *Données obtenues au diagnostic.	Score ELTS : <ul style="list-style-type: none"> - ≤ 1.5680 : groupe de bas risque (low-risk group) ; - > 1.5680 mais ≤ 2.2185 : groupe de risque intermédiaire ; - > 2.2185 : groupe de haut risque (high-risk group) [68].
<i>Résultat arrondi à la 4^{ème} décimale afin de définir les groupes.</i>	

Tableau 5 : FORMULE ET DEFINITION DU SCORE SOKAL (POUR LES < 45 ANS) :

Formule utilisée	Définitions des groupes de risque
$\text{Exp [}0.0255 \times (\text{taille de la rate sous le rebord costal en cm}^* - 8.14)$ $+ 0.1025 \times [(\text{taux de plaquettes en G/L}^*/700)^2 - 0.627]$ $+ 0.0324 \times (\%$ de blastes dans le sang* - 2.22) $- 0.0173 \times (\%$ d'hématocrite dans le sang* - 34.2) - 0.2682 x (sexe -1.4)]	Score Sokal pour les < 45 ans : <ul style="list-style-type: none"> - < 0.8 : groupe de bas risque (low-risk group) ; - > 0.8 et < 1.2 : groupe de risque intermédiaire ; - > 1.2 : groupe de haut risque (high-risk group) [14].
*Données obtenues au diagnostic.	

DESCRIPTION DU REGISTRE

Tableau 6 : CARACTERISTIQUES AU DIAGNOSTIC DES PATIENTS LMC-PC, 0-14 ANS VS 15-18 ANS :

Variable	Statistique	X0.14ans (N=403)	X15.18ans (N=132)	Total (N=535)
Sexe	Garçon	219 (54%)	84 (64%)	303 (57%)
	Fille	184 (46%)	48 (36%)	232 (43%)
Lansky/Karnofsky	Moyenne (SD)	91.29(12.76)	92.88(10.39)	91.65(12.27)
	Médiane (MAD)	100.00(0.00)	100.00(0.00)	100.00(0.00)
	[Q1;Q3]	[90.00;100.00]	[90.00;100.00]	[90.00;100.00]
	[Min;Max]	[10.00;100.00]	[50.00;100.00]	[10.00;100.00]
	Données manquantes	30	21	51
Splénomégalie	Oui	317 (79%)	87 (66%)	404 (76%)
	Non	82 (20%)	43 (33%)	125 (23%)
	Données manquantes	4 (1%)	2 (2%)	6 (1%)
Taille de la rate (débord sous costal)	Moyenne (SD)	7.41(6.85)	7.37(8.16)	7.40(7.17)
	Médiane (MAD)	6.00(7.41)	4.00(5.93)	5.00(7.41)
	[Q1;Q3]	[1.00;12.00]	[0.00;14.00]	[0.00;12.00]
	[Min;Max]	[0.00;30.00]	[0.00;32.00]	[0.00;32.00]
	Données manquantes	31	17	48
Hépatomégalie	Oui	186 (46%)	41 (31%)	227 (42%)
	Non	212 (53%)	87 (66%)	299 (56%)
	Données manquantes	5 (1%)	4 (3%)	9 (2%)
Taille du foie (débord sous costal)	Moyenne (SD)	1.80(3.03)	1.18(3.25)	1.66(3.09)
	Médiane (MAD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	[Q1;Q3]	[0.00;3.00]	[0.00;1.00]	[0.00;2.00]
	[Min;Max]	[0.00;20.00]	[0.00;19.00]	[0.00;20.00]
	Données manquantes	21	12	33
Hémoglobine	Moyenne (SD)	9.26(2.30)	10.70(2.47)	9.62(2.42)
	Médiane (MAD)	9.00(2.52)	10.45(2.74)	9.40(2.67)
	[Q1;Q3]	[7.50;11.00]	[8.90;12.55]	[7.70;11.50]
	[Min;Max]	[3.80;15.30]	[4.00;17.00]	[3.80;17.00]
	Données manquantes	3	0	3
Hématocrite	Moyenne (SD)	27.69(6.79)	31.34(7.54)	28.58(7.15)
	Médiane (MAD)	27.00(7.41)	30.00(8.90)	28.00(7.41)
	[Q1;Q3]	[22.50;32.90]	[26.00;38.40]	[23.00;34.00]
	[Min;Max]	[9.00;46.00]	[11.10;46.00]	[9.00;46.00]
	Données manquantes	34	14	48
Plaquettes	Moyenne (SD)	651.64(535.03)	583.89(397.74)	634.95(505.19)
	Médiane (MAD)	489.00(292.07)	516.00(324.69)	494.50(298.00)
	[Q1;Q3]	[347.00;799.00]	[287.00;721.00]	[335.50;778.00]
	[Min;Max]	[5.00;4263.00]	[102.00;2619.00]	[5.00;4263.00]
	Données manquantes	2	1	3

Variable	Statistique	X0.14ans (N=403)	X15.18ans (N=132)	Total (N=535)
Leucocytes	Moyenne (SD)	252.87(177.84)	215.10(171.74)	243.53(176.94)
	Médiane (MAD)	237.63(190.14)	181.30(184.88)	221.75(188.66)
	[Q1;Q3]	[102.00;360.00]	[69.70;326.67]	[94.70;352.75]
	[Min;Max]	[4.80;1037.60]	[7.12; 820.00]	[4.80;1037.60]
	Données manquantes	1	0	1
Neutrophiles	Moyenne (SD)	49.83(16.30)	52.71(15.77)	50.54(16.21)
	Médiane (MAD)	50.00(14.83)	54.00(14.83)	50.50(15.57)
	[Q1;Q3]	[40.00;61.00]	[44.00;64.00]	[41.00;61.00]
	[Min;Max]	[1.00;93.00]	[0.00;94.00]	[0.00;94.00]
	Données manquantes	8	2	10
Lymphocytes	Moyenne (SD)	7.62(9.01)	7.08(6.98)	7.49(8.54)
	Médiane (MAD)	5.00(4.45)	5.00(4.45)	5.00(4.45)
	[Q1;Q3]	[2.00; 9.00]	[2.00;10.00]	[2.00;9.00]
	[Min;Max]	[0.00;65.00]	[0.00;40.00]	[0.00;65.00]
	Données manquantes	7	1	8
Myélocémie	Moyenne (SD)	29.70(15.05)	28.16(15.20)	29.32(15.09)
	Médiane (MAD)	30.00(16.31)	27.00(16.31)	30.00(15.72)
	[Q1;Q3]	[19.00;40.00]	[18.00;39.00]	[19.00;40.00]
	[Min;Max]	[0.00;72.00]	[0.00;75.00]	[0.00;75.00]
	Données manquantes	20	5	25
Myéloblastes	Moyenne (SD)	1.07(2.29)	0.87(1.64)	1.02(2.15)
	Médiane (MAD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	[Q1;Q3]	[0.00;1.00]	[0.00;1.00]	[0.00;1.00]
	[Min;Max]	[0.00;19.00]	[0.00; 8.00]	[0.00;19.00]
	Données manquantes	30	12	42
Blastes	Moyenne (SD)	1.64(2.60)	1.36(2.34)	1.57(2.54)
	Médiane (MAD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	[Q1;Q3]	[0.00;2.00]	[0.00;2.00]	[0.00;2.00]
	[Min;Max]	[0.00;14.00]	[0.00;13.00]	[0.00;14.00]
	Données manquantes	13	6	19
Sokal		75 (19%)	31 (23%)	106 (20%)
	High	144 (36%)	41 (31%)	185 (35%)
	Intermediate	131 (33%)	29 (22%)	160 (30%)
	Low	53 (13%)	31 (23%)	84 (16%)
	Données manquantes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ELTS		62 (15%)	20 (15%)	82 (15%)
	High	46 (11%)	10 (8%)	56 (10%)
	Intermediate	68 (17%)	25 (19%)	93 (17%)
	Low	227 (56%)	77 (58%)	304 (57%)
	Données manquantes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tableau 7 : COMPARAISONS STATISTIQUES DES CARACTERISTIQUES AU DIAGNOSTIC : 15-18 ANS VS 0-14 ANS

	Tous (n=535)	0-14ans (n=403)	15-18ans (n=132)	p
Sexe, n (%)				0.0615
Garçon	303 (57%)	219 (54%)	84 (64%)	
Fille	232 (43%)	184 (46%)	48 (36%)	
Splénomégalie, n (%)				0.0035
Oui	404 (76%)	317 (79%)	87 (67%)	
Non	125 (24%)	82 (21%)	43 (33%)	
Taille de la rate (débord sous costal) cm	5 (0-12)	6 (1-12)	4 (0-14)	0.2758
Sokal, n (%)				0.0038
High	185 (43%)	144 (44%)	41 (41%)	
Intermediate	160 (37%)	131 (40%)	29 (29%)	
Low	84 (20%)	53 (16%)	31 (31%)	
ELTS, n (%)				0.4250
High	56 (12%)	46 (13%)	10 (9%)	
Intermediate	93 (21%)	68 (20%)	25 (22%)	
Low	304 (67%)	227 (67%)	77 (69%)	
Plaquettes	494 (336-778)	489 (347-799)	516 (287-721)	0.4367
Leucocytes	222 (95-353)	238 (102-360)	181 (70-327)	0.0181
Myélémie	30 (19-40)	30 (19-40)	27 (18-39)	0.2990
Blastes	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0.3911
Karnofsky (>15 ans), Lansky (< 15 ans), n (%)				0.2221
<90	103 (21%)	84 (23%)	19 (17%)	
≥ 90	381 (79%)	289 (77%)	92 (83%)	
Hémoglobine	9 (8-12)	9 (8-11)	10 (9-13)	<0.0001

Tableau 8 : COMPARAISONS STATISTIQUES DES CARACTERISTIQUES AU DIAGNOSTIC DES 15-18 ANS : GARCONS VS FILLES

	Tous (n=132)	Garçon (n=84)	Fille (n=48)	P
Sexe, n (%)				<0.0001
Garçon	84 (64%)	84 (100%)	0 (0%)	
Fille	48 (36%)	0 (0%)	48 (100%)	
Splénomégalie, n (%)				0.3410
Oui	87 (67%)	58 (70%)	29 (62%)	
Non	43 (33%)	25 (30%)	18 (38%)	
Taille de la rate (débord sous costal) cm	4 (0-14)	6 (0-16)	3 (0-6)	0.0431
Sokal, n (%)				0.0071
High	41 (41%)	33 (52%)	8 (22%)	
Intermediate	29 (29%)	17 (27%)	12 (32%)	
Low	31 (31%)	14 (22%)	17 (46%)	
ELTS, n (%)				0.0904
High	10 (9%)	9 (12%)	1 (3%)	
Intermediate	25 (22%)	18 (25%)	7 (17%)	
Low	77 (69%)	45 (62%)	32 (80%)	
Plaquettes	516 (287-721)	466 (252-630)	600 (420-972)	0.0018
Leucocytes	181 (70-327)	210 (100-349)	152 (45-245)	0.0689
Myélémie	28 ± 15	29 ± 15	27 ± 16	0.5850
Blastes	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0.7672
Karnofsky, n (%)				0.8521
<90	19 (17%)	12 (18%)	7 (16%)	
≥ 90	92 (83%)	56 (82%)	36 (84%)	
Hémoglobine	11 ± 2	11 ± 3	11 ± 2	0.8035

Figure 2 : SYMPTOMES AU DIAGNOSTIC, CHEZ LES ADOLESCENTS DE 15-18 ANS.

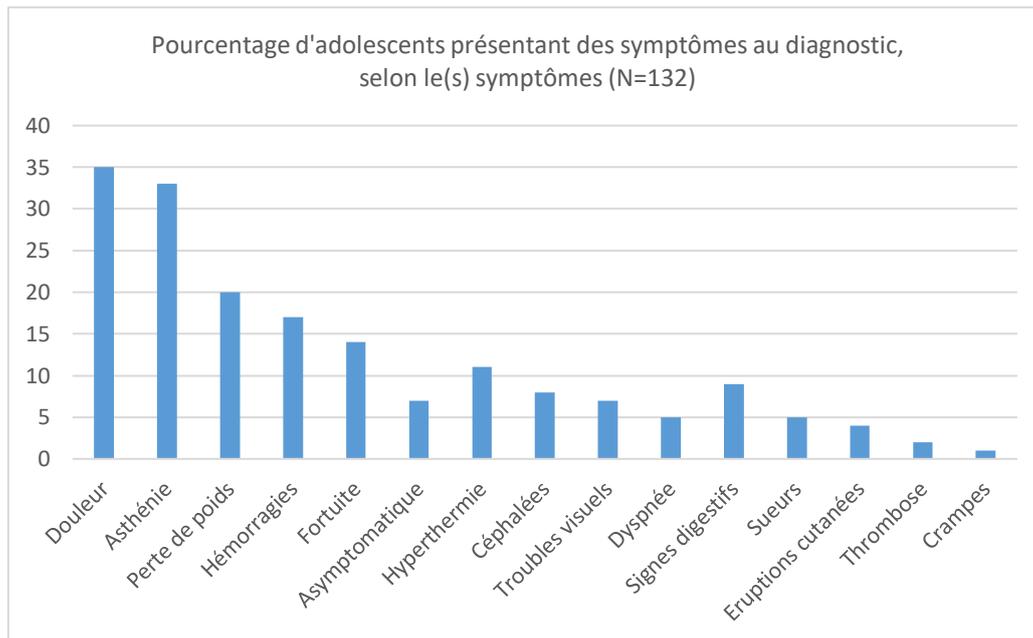


Tableau 9: TYPES DE TRANSCRITS, COMPARAISON 0-14 ANS et 15-18 ANS.

Types de transcrits	Pourcentage de pts chez les 15-18 ans (nombre absolu) (N=96)	Pourcentage de pts chez les 0-14 ans (nombre absolu) (N=285)	
b3a2 (=e14a2)	53 (51)	52 (148)	<i>p = 0,82</i>
b2a2 (e13a2)	32 (31)	32 (92)	
b2a2 & b3a2	11 (11)	14 (39)	
autres (b2a3 ; b3a3)	3 (3)	2 (6)	

Figure 3 : TYPES DE TRANSCRITS, COMPARAISON 0-14 ANS et 15-18 ANS.

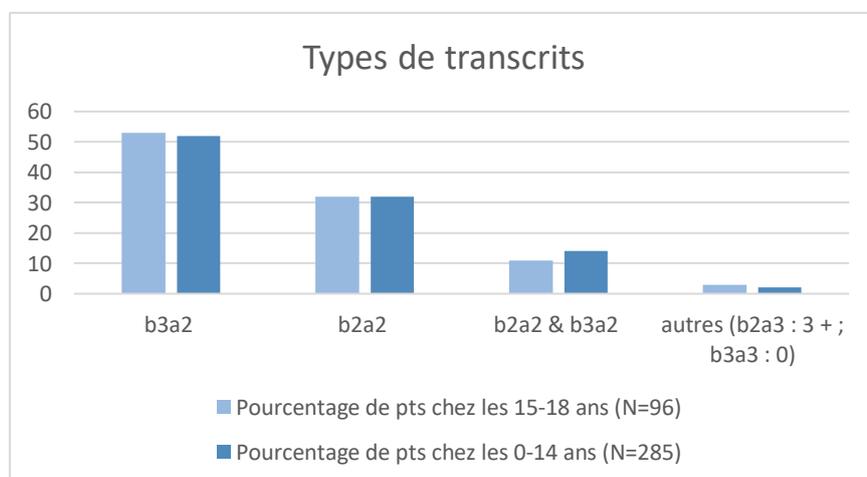


Tableau 10 : SCORES PRONOSTIQUES, COMPARASION 0-14 ANS ET 15-18 ANS

		High	Intermédiaire	Low	
Sokal (<45 ans)	15-18 ans (N = 92/123)	37 (40%)	28 (30%)	27 (29%)	<i>p = 0.01</i>
	0-14 ans (N = 288)	122 (42%)	119 (41%)	47 (16%)	
ELTS	15-18 ans (N = 103)	9 (9%)	22 (21%)	72 (70%)	<i>p = 0.58</i>
	0-14 ans (N = 300)	37 (12%)	57 (19%)	206 (69%)	

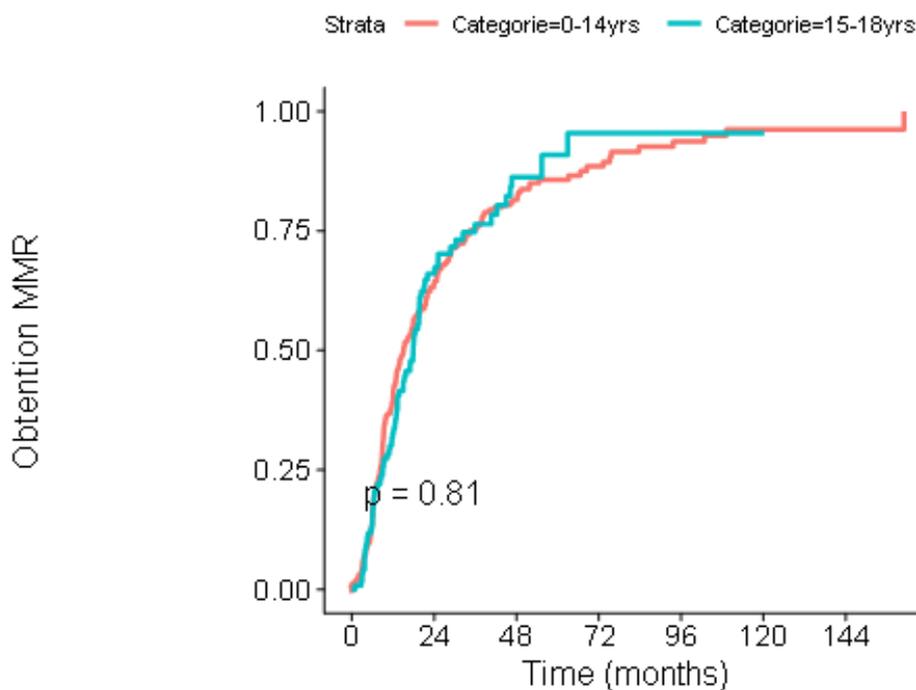
OBTENTION DE MMR

Tableau 11 : INCIDENCE DE LA MMR CHEZ LES PATIENTS LMC-PC TRAITES PAR IMATINIB EN 1^{ERE} LIGNE, COMPARAISON 0-14 ANS ET 15-18 ANS :

	BCR-ABL1 < 10% à 3 mois	MMR à 12 mois	MMR à 36 mois	MMR globale
15-18 ans	49 (65%) N = 75	38 (31%) N = 112	76 (84%) N = 90	91 (74%) N = 123
0-14 ans	132 (63%) N = 209	131 (41%) N = 320	223 (83%) N = 284	297 (83%) N = 356
	<i>p = 0,73</i>	<i>p = 0,18</i>	<i>p = 0,22</i>	<i>p = 0,81</i>

Suivi médian pour les 15-18 ans : 13 mois [extrêmes, 0,3-121 mois]

Figure 4 : OBTENTION DE MMR CHEZ LES 15-18 ANS ET LES 0-14 ANS, IMATINIB 1^{ERE} LIGNE :

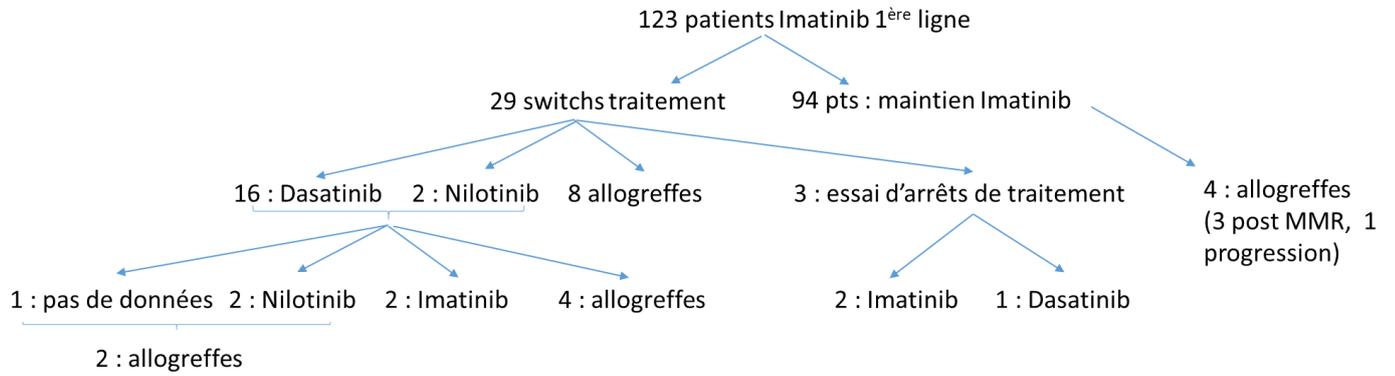


No. at risk

Category=0-14yrs	345	85	34	12	5	2	1
Category=15-18yrs	123	26	7	1	1	1	0

CHANGEMENTS DE TRAITEMENTS

Figure 7 : CHANGEMENTS DE TRAITEMENTS PARMI LES ADOLESCENTS LMC-PC, JUSQU'AU 2^{ème}
CHANGEMENT DE TRAITEMENT + ALLOGREFFES :



EFFETS INDESIRABLES SOUS IMATINIB

Tableaux 12 et 13 : EFFETS INDESIRABLES (EI) SOUS IMATINIB, chez les 15-18 ans.

Tableau 12 : Effets indésirables dans la population de 15 à 18 ans, sous Imatinib

	Tous (n= 123)
Au moins un EI, n (%)	49 (40%)
Au moins un EI de grade 1, n (%)	44 (36%)
Au moins un EI de grade 2, n (%)	33 (27%)
Au moins un EI de grade 3, n (%)	22 (18%)
Au moins un EI de grade 4, n (%)	4 (3%)
Au moins un EI en relation avec le traitement, n (%)	47 (38%)
Au moins un EI avec Ajustement de dose ou interruption temporaire de traitement, n (%)	14 (11%)

Tableau 13 : Effets indésirables de grade ≥ 3 , dans la population de 15 à 18 ans, sous Imatinib :

Effets indésirables de grade ≥ 3, n (%)	Tous (n = 23)	grade > 3 (n= 4)
Neutropénie	12 (52%)	dont 3 de grade 4
Tentative De Suicide	1 (4%)	grade 4
Anémie	2 (9%)	
Œdème	1 (4%)	
Glomérulonéphrite	1 (4%)	
Hypophosphorémie	5 (22%)	
Déficit En Fer	1 (4%)	
Lymphopénie/Leucopénie	2 (9%)	
Musculo-squelettique	1 (4%)	
Ostéochondrite	1 (4%)	
Ostéonécrose	1 (4%)	
Douleur	3 (13%)	
Thrombopénie	4 (17%)	
Thrombose	1 (4%)	
Prise De Poids	2 (9%)	

Censure des effets indésirables mentionnés dans le registre :

- 404 EI sans date de début
- 1221 EI pour les patients ayant un autre traitement que l'Imatinib en 1^{ère} ligne
- 12 EI ayant débuté avant le début de traitement par Imatinib
- 1359 EI ayant débuté après l'arrêt du traitement

MMR INFLUENCEE

Tableau 14 : INFLUENCE DE DIVERS FACTEURS SUR L'OBTENTION D'UNE MMR :

		HR	95 % IC	
Sokal (ref Low)	High	0,38	[0,2 ; 0,73]	p = 0,0127
	Intermediate	0,68	[0,35 ; 1,3]	
ELTS (ref Low)	High	0,6	[0,24 ; 1,50]	p = 0,0099
	Intermediate	0,36	[0,18 ; 0,71]	
		HR	95% IC	
Leucocytes (ref ≤ 100 G/L)		0,48	[0,31 ; 0,75]	p = 0,0014
Splénomégalie		0,27	[0,17 ; 0,44]	p < 0,0001
Sexe (ref garçon)		1,63	[1,03 ; 2,59]	p = 0,0383
Age		0,80	[0,60 ; 1,07]	p = 0,1310

SURVIES, MUTATIONS ET PROGRESSION

Figure 8: PATIENTS LMC-PC TRAITÉS PAR IMATINIB: SURVIE SANS PROGRESSION

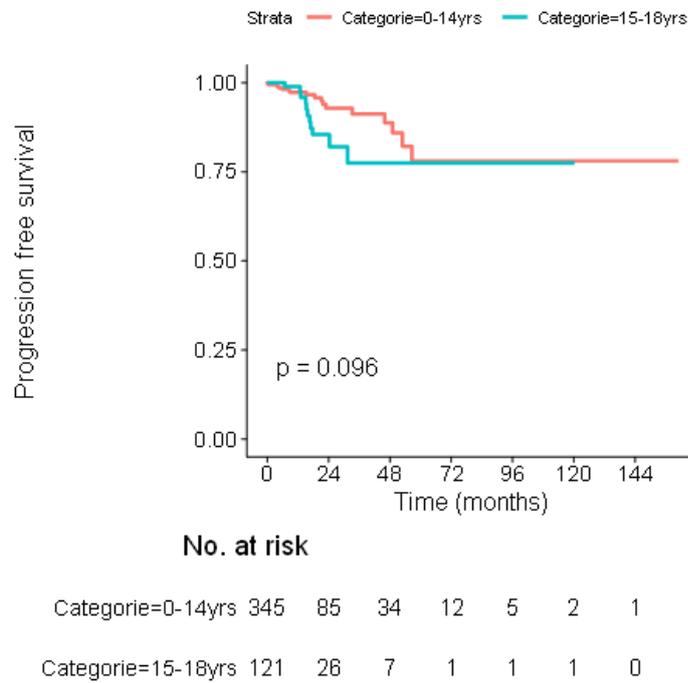


Figure 9: PATIENTS LMC-PC DE 15-18 ANS TRAITÉS PAR IMATINIB : PROGRESSIONS

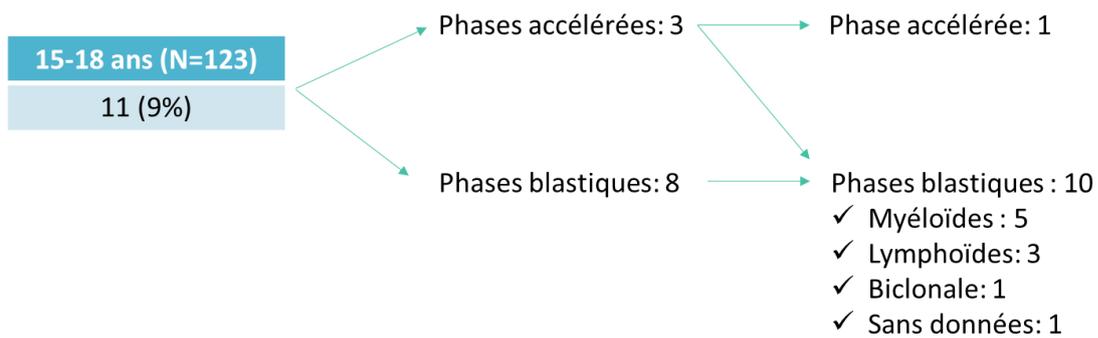
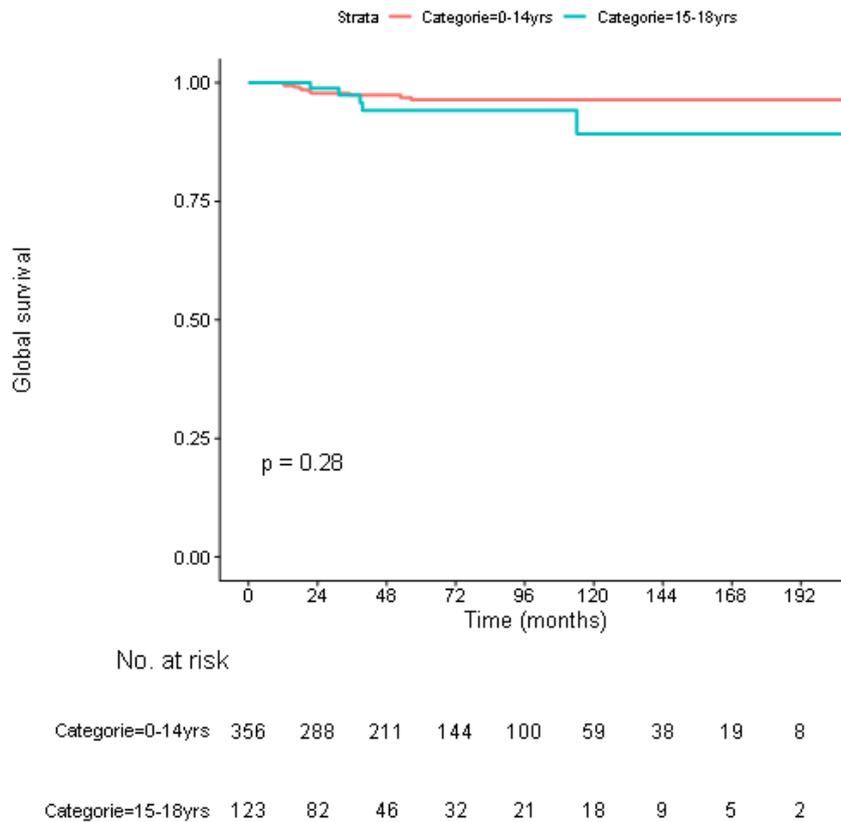


Tableau 15 : PATIENTS LMC-PC DE 15 A 18 ANS TRAITÉS PAR IMATINIB : RECHERCHE DE MUTATIONS

Mutations retrouvées	DEVENIR	Traitement
A365A	pas de MMR sous Imatinib	Switch pour Dasatinib
L384M (résistance Imatinib)*	perte de réponse	Switch pour Dasatinib
F359C (résistance Imatinib et Nilotinib)*	phase blastique	Allogreffe CSH
E453K (résistance Imatinib)*	phase blastique	Allogreffe CSH

* (31,32)

Figure 10 : PATIENTS LMC-PC TRAITÉS PAR IMATINIB: SURVIE GLOBALE, COMPARAISON 0-14 ans (N= 356) et 15-18 ans (N = 123)



COMPARAISON AVEC LA LITTÉRATURE

Tableau 16 : 123 PATIENTS LMC-PC TRAITÉS PAR IMATINIB: COMPARAISON À LA LITTÉRATURE ET AUX 0-14 ANS

	0-14 ans I-CML Ped Study N = 356	15-18 ans I-CML Ped Study N = 123	AJA (16-29 ans) Kalmanti, 2014 N = 120 [35]	AJA (18-29 ans) Castagnetti, 2015 N = 329 [3]
Leucocytes, G/L [extrêmes]	238 [4,8-1037]	181 [7,1-820]	144 [9-971]	61 [15-880]
Splénomégalie	79% / 6 cm [1-12]	68% / 4 cm [1-14]	29% / 5 cm [0-38]	71% / 4,5 cm [0-28]
BCR-ABL1 < 10% à 3 mois	63%	65%	58%	NA
MMR	83% à 36 mois	84% à 36 mois	Pas de différence entre les > ou < de 30 ans, ~75%	71% (à 5 ans)
Progression	5%	9%	8,7%	14%
Survie globale	96,4%	94%	97%	93%

BIBLIOGRAPHIE

1. Suttorp M, Millot F, Sembill S, Deutsch H, Metzler M. Definition, Epidemiology, Pathophysiology, and Essential Criteria for Diagnosis of Pediatric Chronic Myeloid Leukemia. *Cancers*. 2021;13(4):798.
2. Jonas D, Lubbert M, Kawasaki E, Henke M, Bross K, Mertelsmann R, et al. Clonal analysis of bcr-abl rearrangement in T lymphocytes from patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1992;79(4):1017-23.
3. Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M, Breccia M, Specchia G, Levato L, et al. Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Annals of Oncology*. 2015;26(1):185-92.
4. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
5. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917-27.
6. Childhood Cancer by the ICCC. Disponible sur: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/results_merged/sect_29_childhood_cancer_iccc.pdf
7. Suttorp M, Millot F. Treatment of Pediatric Chronic Myeloid Leukemia in the Year 2010: Use of Tyrosine Kinase Inhibitors and Stem-Cell Transplantation. *Hematology*. 2010;2010(1):368-76.
8. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, Bhatia R, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(9):1108-35.
9. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-84.
10. Athale U, Hijiya N, Patterson BC, Bergsagel J, Andolina JR, Bittencourt H, et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer [Internet]*. 2019 (9). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.27827>
11. Pfirrmann M, Lauseker M, Hoffmann VS, Hasford J. Prognostic scores for patients with chronic myeloid leukemia under particular consideration of competing causes of death. *Ann Hematol*. 2015;94 Suppl 2:S209-218.
12. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118(3):686-92.
13. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(11):850-8.

14. Sokal J, Baccarani M, Tura S, Fiacchini M, Cervantes F, Rozman C, et al. Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia: relevance to bone marrow transplantation. *Blood*. 1985;66(6):1352-7.
15. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in « good-risk » chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-99.
16. Millot F, Guilhot J, Suttorp M, Güneş AM, Sedlacek P, De Bont E, et al. Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in children and adolescents. *Haematologica*. 2017;102(10):1704-8.
17. Pemmaraju N, Kantarjian H, Shan J, Jabbour E, Quintas-Cardama A, Verstovsek S, et al. Analysis of outcomes in adolescents and young adults with chronic myelogenous leukemia treated with upfront tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica*. 2012;97(7):1029-35.
18. Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia in 2020. *HemaSphere*. 2020;4(5):e468.
19. Ernst T, Busch M, Rinke J, Ernst J, Haferlach C, Beck JF, et al. Frequent ASXL1 mutations in children and young adults with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2018;32(9):2046-9.
20. de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, de Bont E, Dresse MF, Suttorp M, et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Haematol*. 2014;167(1):33-47.
21. Meral Günes A, Millot F, Kalwak K, Lausen B, Sedlacek P, Versluys AB, et al. Features and outcome of chronic myeloid leukemia at very young age: Data from the International Pediatric Chronic Myeloid Leukemia Registry. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2021 . Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28706>
22. Millot F, Traore P, Guilhot J, Nelken B, Leblanc T, Leverger G, et al. Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia. *Pediatrics*. 2005;116(1):140-3.
23. Krumbholz M, Karl M, Tauer JT, Thiede C, Rascher W, Suttorp M, et al. Genomic BCR-ABL1 breakpoints in pediatric chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosom Cancer*. 2012;51(11):1045-53.
24. Suttorp M, Metzler M, Millot F. Horn of plenty: Value of the international registry for pediatric chronic myeloid leukemia. *WJCO* 2020;11(6):308-19.
25. Rowley JD. A New Consistent Chromosomal Abnormality in Chronic Myelogenous Leukaemia identified by Quinacrine Fluorescence and Giemsa Staining. *Nature*. 1973;243(5405):290-3.
26. Millot F, Guilhot J, Nelken B, Leblanc T, Leverger G, Bernard F, et al. Results of a phase II trial testing interferon-alpha 2b and cytarabine in children and adolescents with chronic myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(5):555-9.
27. Millot F, Guilhot J, Nelken B, Leblanc T, De Bont ES, Békassy AN, et al. Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation. *Leukemia*. 2006;20(2):187-92.
28. Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, Qu W, Peng B, Rosamilia M, et al. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood*. 2004;104(9):2655-60.
29. CTCAE version 4. Disponible sur: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

30. CTCAE version 5. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
31. Mughal TI, Radich JP, Deininger MW, Apperley JF, Hughes TP, Harrison CJ, et al. Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams. *Haematologica*. 2016;101(5):541-58.
32. Soverini S, De Benedittis C, Machova Polakova K, Brouckova A, Horner D, Iacono M, et al. Unraveling the complexity of tyrosine kinase inhibitor-resistant populations by ultra-deep sequencing of the BCR-ABL kinase domain. *Blood*. 2013;122(9):1634-48.
33. Tanizawa A. Optimal management for pediatric chronic myeloid leukemia: CML in childhood. *Pediatrics International*. 2016;58(3):171-9.
34. Milojkovic D, Cross NCP, Ali S, Byrne J, Campbell G, Dignan FL, et al. Real-world tyrosine kinase inhibitor treatment pathways, monitoring patterns and responses in patients with chronic myeloid leukaemia in the United Kingdom: the UK TARGET CML study. *Br J Haematol*. 2021;192(1):62-74.
35. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, Proetel U, Müller MC, Hanfstein B, et al. Younger patients with chronic myeloid leukemia do well in spite of poor prognostic indicators: results from the randomized CML study IV. *Ann Hematol*. 2014;93(1):71-80.
36. Millot F, Suttorp M, Ragot S, Leverger G, Dalle JH, Thomas C, et al. Discontinuation of Imatinib in Children with Chronic Myeloid Leukemia: A Study from the International Registry of Childhood CML. *Cancers*. 2021;13(16):4102.
37. Suttorp M, Schulze P, Glauche I, Göhring G, von Neuhoff N, Metzler M, et al. Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial. *Leukemia*. 2018;32(7):1657-69.
38. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood*. 2011;117(14):3733-6.
39. Butow P, Palmer S, Pai A, Goodenough B, Lockett T, King M. Review of Adherence-Related Issues in Adolescents and Young Adults With Cancer. *JCO*. 2010;28(32):4800-9.
40. Kondryn HJ, Edmondson CL, Hill J, Eden TO. Treatment non-adherence in teenage and young adult patients with cancer. *The Lancet Oncology*. 2011;12(1):100-8.
41. Kyngäs H. Compliance of adolescents with chronic disease. *J Clin Nurs*. 2000;9(4):549-56.
42. Thomas DM, Albritton KH, Ferrari A. Adolescent and Young Adult Oncology: An Emerging Field. *JCO*. 2010;28(32):4781-2.
43. Jamison RN, Lewis S, Burish TG. Cooperation with treatment in adolescent cancer patients. *Journal of Adolescent Health Care*. 1986;7(3):162-7.
44. Kleinke AM, Classen CF. Adolescents and young adults with cancer: aspects of adherence - a questionnaire study. *Adolesc Health Med Ther*. 2018;9:77-85.
45. Suttorp M, Metzler M, Millot F, Shimada H, Bansal D, Günes AM, et al. Generic formulations of imatinib for treatment of Philadelphia chromosome-positive leukemia in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(12):e27431.

46. Lejniece S, Udre I, Rivkina A. Generic imatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia: two years' experience in Latvia. *Exp Oncol.* 2017;39(2):151-4.
47. Erçalışkan A, Seyhan Erdoğan D, Eşkazan AE. Current evidence on the efficacy and safety of generic imatinib in CML and the impact of generics on health care costs. *Blood Adv.* 2021;5(17):3344-53.
48. AMM Nilotinib en pédiatrie (HAS 2017). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16675_TASIGNA_PIC_EI%20p%C3%A9diatrie_Avis2_CT16675.pdf
49. AMM Dasatinib en pédiatrie (HAS 2018). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17392_SPRYCEL_Pediatrie_PIC_EI_Avis2_CT17392&17393.pdf].
50. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2333-40.
51. Kurosawa H, Tanizawa A, Muramatsu H, Tono C, Watanabe A, Shima H, et al. Sequential use of second-generation tyrosine kinase inhibitors following imatinib therapy in pediatric chronic myeloid leukemia: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(12):e27368.
52. Gore L, Kearns PR, de Martino ML, Lee null, De Souza CA, Bertrand Y, et al. Dasatinib in Pediatric Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(13):1330-8.
53. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell.* 2009;16(5):401-12.
54. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood.* 2006;108(1):28-37.
55. Shah NP, Nicoll JM, Nagar B, Gorre ME, Paquette RL, Kuriyan J, et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell.* 2002;2(2):117-25.
56. de Fine Licht S, Rugbjerg K, Gudmundsdottir T, Bonnesen TG, Asdahl PH, Holmqvist AS, et al. Long-term inpatient disease burden in the Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS) study: A cohort study of 21,297 childhood cancer survivors. *PLoS Med.* 2017;14(5):e1002296.
57. Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, La Rosée P, Müller MC, Lahaye T, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia.* 2002;16(11):2190-6.
58. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *The Lancet Oncology.* 2018;19(6):747-57.
59. de Bruijn CMA, Millot F, Suttorp M, Borisevich M, Brons P, Lausen B, et al. Discontinuation of imatinib in children with chronic myeloid leukaemia in sustained deep molecular remission: results of the STOP IMAPED study. *Br J Haematol.* 2019;185(4):718-24.

60. Shima H, Kada A, Tanizawa A, Sato I, Tono C, Ito M, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in pediatric chronic myeloid leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.29699>
61. Aduwa E, Szydlo R, Marin D, Foroni L, Reid A, Goldman J, et al. Significant weight gain in patients with chronic myeloid leukemia after imatinib therapy. *Blood*. 2012;120(25):5087-8.
62. Millot F, Guilhot J, Baruchel A, Petit A, Leblanc T, Bertrand Y, et al. Growth deceleration in children treated with imatinib for chronic myeloid leukaemia. *Eur J Cancer*. 2014;50(18):3206-11.
63. Lucas CM, Harris RJ, Giannoudis A, Davies A, Knight K, Watmough SJ, et al. Chronic myeloid leukemia patients with the e13a2 BCR-ABL fusion transcript have inferior responses to imatinib compared to patients with the e14a2 transcript. *Haematologica*. 2009;94(10):1362-7.
64. Suttorp M, Thiede C, Tauer JT, Range U, Schlegelberger B, von Neuhoff N. Impact of the type of the BCR-ABL fusion transcript on the molecular response in pediatric patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2010;95(5):852-3.
65. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Iurlo A, Levato L, Albano F, et al. The BCR-ABL1 transcript type influences response and outcome in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Am J Hematol*. 2017;92(8):797-805.
66. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G, Soverini S, Albeer A, et al. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. *Leukemia*. 2019;33(5):1173-83.
67. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TML. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851-7.
68. calcul ELTS. Disponible sur: https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/

RESUME

Introduction :

La Leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie rare chez l'enfant et l'adolescent ; les données restent ainsi limitées. Le registre international des LMC nous permet d'analyser une large cohorte d'adolescents.

Objectif: Décrire les caractéristiques cliniques, la réponse aux traitements et le devenir des adolescents (15-18 ans au diagnostic) atteints de LMC en phase chronique.

Matériels et méthodes :

Le registre international des LMC de l'enfant (I-CML-Ped Study, Poitiers, FRANCE ; www.clinicaltrials.gov NCT01281735) recueille les données de patients de moins de 18 ans au diagnostic atteints d'une LMC. Les données du registre recueillies de Janvier 2011 à Mars 2021 ont été rétrospectivement analysées.

Résultats :

Parmi les 614 patients (pts) inclus dans le registre, 144 (23,4%) adolescents (15- 18 ans au diagnostic) ont été identifiés. Parmi ceux-ci, 132 (92%), 7 (5%), and 5 (3%) pts se présentaient respectivement en phase chronique (LMC-PC), accélérée (PA), ou blastique (PB) selon les critères de l'European Leukemia Net (ELN).

Concernant les 132 pts LMC-PC, le ratio garçon-fille était de 1,75. Une splénomégalie (SPM) était rapportée dans 66% des cas, avec un débord sous costal médian de 4 cm [0-14cm]. Les 3 principaux symptômes au diagnostic étaient : la douleur (35%), l'asthénie (33%) et la perte de poids (20%). Les taux médians de leucocytes, de plaquettes et d'hémoglobine étaient respectivement de 181 G/L [69-326 G/L], de 516 G/L [287-721 G/L] et de 10,45 g/dL [8,9-12,5 g/dL]. Le transcrit BCR-ABL1 était de type b3a2 chez 53% des 96 pts analysables. Selon les scores ELTS et Sokal (< 45 ans), 9% et 40% des pts étaient respectivement considérés comme de haut risque.

Parmi les 132 pts LMC-PC, 123 (94%) ont été traités par Imatinib en 1ère ligne. Parmi ces pts, le ratio BCR-ABL1/ABL après 3 mois de traitement était < 10% chez 65% des pts analysables ; à 12 mois une réponse moléculaire majeure (MMR) était obtenue chez 31% des pts ; la probabilité d'obtention d'une MMR à 36 mois sous Imatinib était de 79%. Au diagnostic, des leucocytes au-delà de 100G/L, une SPM ou le fait d'être un garçon étaient associés de façon significative à une probabilité de moindre obtention de MMR.

Parmi les 123 pts traités par Imatinib en 1ère ligne, 11 (9%) ont progressé (PA n=3 ; PB n=8). Une progression secondaire vers la PB a été observée chez 2/3 pts ayant progressé en PA. Le taux de survie sans progression à 2 ans était de 85,4%. Cinq (4%) des 123 pts sont décédés (complications de l'allogreffe n=4 ; progression de la LMC n=1). Le taux de survie globale à 5 ans était de 94%.

Conclusion :

Malgré les caractéristiques agressives au diagnostic des pts de 15-18 ans atteints d'une LMC-PC, le taux de survie sans progression et le taux de survie globale semblent similaires à ceux rapportés chez les AJA (adolescents et jeunes adultes) en LMC-PC, avec obtention d'une MMR satisfaisante.

Mots clés : Leucémie Myéloïde Chronique, Phase Chronique, Adolescents, AJA, ITK, Imatinib, MMR

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Introduction :

La Leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie rare chez l'enfant et l'adolescent ; les données restent ainsi limitées. Le registre international des LMC nous permet d'analyser une large cohorte d'adolescents.

Objectif: Décrire les caractéristiques cliniques, la réponse aux traitements et le devenir des adolescents (15-18 ans au diagnostic) atteints de LMC en phase chronique.

Matériels et méthodes :

Le registre international des LMC de l'enfant (I-CML-Ped Study, Poitiers, FRANCE ; www.clinicaltrials.gov NCT01281735) recueille les données de patients de moins de 18 ans au diagnostic atteints d'une LMC. Les données du registre recueillies de Janvier 2011 à Mars 2021 ont été rétrospectivement analysées.

Résultats :

Parmi les 614 patients (pts) inclus dans le registre, 144 (23,4%) adolescents (15- 18 ans au diagnostic) ont été identifiés. Parmi ceux-ci, 132 (92%), 7 (5%), and 5 (3%) pts se présentaient respectivement en phase chronique (LMC-PC), accélérée (PA), ou blastique (PB) selon les critères de l'European Leukemia Net (ELN).

Concernant les 132 pts LMC-PC, le ratio garçon-fille était de 1,75. Une splénomégalie (SPM) était rapportée dans 66% des cas, avec un débord sous costal médian de 4 cm [0-14cm]. Les 3 principaux symptômes au diagnostic étaient : la douleur (35%), l'asthénie (33%) et la perte de poids (20%). Les taux médians de leucocytes, de plaquettes et d'hémoglobine étaient respectivement de 181 G/L [69-326 G/L], de 516 G/L [287-721 G/L] et de 10,45 g/dL [8,9-12,5 g/dL]. Le transcrit BCR-ABL1 était de type b3a2 chez 53% des 96 pts analysables. Selon les scores ELTS et Sokal (< 45 ans), 9% et 40% des pts étaient respectivement considérés comme de haut risque.

Parmi les 132 pts LMC-PC, 123 (94%) ont été traités par Imatinib en 1ère ligne. Parmi ces pts, le ratio BCR-ABL1/ABL après 3 mois de traitement était < 10% chez 65% des pts analysables ; à 12 mois une réponse moléculaire majeure (MMR) était obtenue chez 31% des pts ; la probabilité d'obtention d'une MMR à 36 mois sous Imatinib était de 79%. Au diagnostic, des leucocytes au-delà de 100G/L, une SPM ou le fait d'être un garçon étaient associés de façon significative à une probabilité de moindre obtention de MMR.

Parmi les 123 pts traités par Imatinib en 1ère ligne, 11 (9%) ont progressé (PA n=3 ; PB n=8). Une progression secondaire vers la PB a été observée chez 2/3 pts ayant progressé en PA. Le taux de survie sans progression à 2 ans était de 85,4%. Cinq (4%) des 123 pts sont décédés (complications de l'allogreffe n=4 ; progression de la LMC n=1). Le taux de survie globale à 5 ans était de 94%.

Conclusion :

Malgré les caractéristiques agressives au diagnostic des pts de 15-18 ans atteints d'une LMC-PC, le taux de survie sans progression et le taux de survie globale semblent similaires à ceux rapportés chez les AJA (adolescents et jeunes adultes) en LMC-PC, avec obtention d'une MMR satisfaisante.

Mots clés : Leucémie Myéloïde Chronique, Phase Chronique, Adolescents, AJA, ITK, Imatinib, MMR