

UNIVERSITE DE POITIERS
FACULTE DE MEDECINE ET PHARMACIE

Année 2014

Thèse n°

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le vendredi 19 septembre 2014 à Poitiers
par **Melle Chrystelle DUPRAZ**

**Anomalies cytogénétiques additionnelles et
variants au diagnostic, dans la leucémie myéloïde
chronique de l'enfant : description et impact
pronostique.**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur François Guilhot-Gaudefroy

Membres :

Monsieur le Professeur Régis Hankard

Madame le Docteur Laurence Blanc

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Frédéric Millot

UNIVERSITE DE POITIERS
FACULTE DE MEDECINE ET PHARMACIE

Année 2014

Thèse n°

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le vendredi 19 septembre 2014 à Poitiers
par **Melle Chrystelle DUPRAZ**

**Anomalies cytogénétiques additionnelles et
variants au diagnostic, dans la leucémie
myéloïde chronique de l'enfant : description et
impact pronostique.**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur François Guilhot-Gaudefroy

Membres :

Monsieur le Professeur Régis Hankard

Madame le Docteur Laurence Blanc

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Frédéric Millot

*Le Doyen,*

Année universitaire 2013 - 2014

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE*Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers*

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie (surnombre)
15. DROUOT Xavier, physiologie
16. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
17. EUGENE Michel, physiologie (surnombre)
18. FAURE Jean-Pierre, anatomie
19. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
30. HERPIN Daniel, cardiologie
31. HOUETO Jean-Luc, neurologie
32. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
33. IRANI Jacques, urologie
34. JABER Mohamed, cytologie et histologie
35. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
36. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (de septembre à décembre)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LEGRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
44. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
45. MACCHI Laurent, hématologie
46. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (surnombre)
47. MARECHAUD Richard, médecine interne
48. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
49. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
50. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
51. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
52. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
53. NEAU Jean-Philippe, neurologie
54. ORIOT Denis, pédiatrie
55. PACCALIN Marc, gériatrie
56. PAQUEREAU Joël, physiologie
57. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
58. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
59. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
60. POURRAT Olivier, médecine interne
61. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
62. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
63. RICHER Jean-Pierre, anatomie
64. ROBERT René, réanimation
65. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
66. ROBLOT Pascal, médecine interne
67. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
68. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
69. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
70. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
71. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
72. TOUCHARD Guy, néphrologie
73. TOURANI Jean-Marc, oncologie
74. WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. HURET Jean-Loup, génétique
13. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
14. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
15. MIGEOT Virginie, santé publique
16. ROY Lydia, hématologie
17. SAPANET Michel, médecine légale
18. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
19. THILLE Arnaud, réanimation
20. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique

Professeur associé de médecine générale

VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
LILWALL Amy, maître de langues étrangères

Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, microbiologie, bactériologie

Professeurs émérites

1. DABAN Alain, oncologie radiothérapie
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
3. GIL Roger, neurologie
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
16. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
17. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
18. GOMBERT Jacques, biochimie
19. GRIGNON Bernadette, bactériologie
20. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
21. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
22. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex émérite)
23. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
24. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
25. MARILLAUD Albert, physiologie
26. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A mes maîtres et jurés,

Monsieur le Professeur François GUILHOT-GAUDEFFROY,

C'est pour moi un grand honneur que vous présidiez ce jury de thèse, veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Régis HANKARD,

Je suis très honoré de vous compter parmi les membres de ce jury, vous m'avez successivement fait découvrir, initié, enseigné et surtout fait aimer la pédiatrie, soyez assuré de ma profonde estime.

Madame le Docteur Laurence BLANC,

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger cette thèse, merci de m'avoir fait découvrir et aimer l'oncologie pédiatrique, trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Frédéric MILLOT,

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse, de m'avoir encadré durant ce travail, et de m'accueillir prochainement au sein de votre équipe, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A ceux qui ont contribué à ce travail,

Madame Joëlle GUIHOT-GAUDEFFROY,

Je vous remercie pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail, pour votre gentillesse, votre patience et vos explications.

Madame Sophie ZIN-KA-IEU,

Je te remercie pour ton aide et ta disponibilité nous ayant permis d'effectuer un travail de qualité sur le registre et de récupérer les données nécessaires à ce travail.

Madame Françoise BRIZARD,

Je vous remercie pour le temps que vous avez consacré à ce travail, de nous avoir aidé dans la constitution des groupes de l'étude, d'avoir pris le temps de nous expliqué les anomalies cytogénétiques et de m'avoir reçu dans votre laboratoire.

A Laure et Marie-Hélène,

Merci de m'avoir reçu dans votre laboratoire de cytogénétique pour votre disponibilité et votre accueil et d'avoir pris le temps de m'initier à la réalisation de caryotypes.

A ceux qui ont contribué à construire ma vie professionnelle,

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai pu travailler durant mon internat et qui m'ont tant appris sur le plan professionnel et personnel.

Merci aux enfants que j'ai croisé et que je croiserais et qui font que tous les jours je fais le plus beau métier du monde.

A ceux qui font ce que je suis aujourd'hui

Merci à mes parents,

sans qui je ne serais pas là aujourd'hui, aucun mot ne peut exprimer ma reconnaissance. Merci d' avoir toujours été présents dans les bons comme les mauvais moments, merci de votre soutien, votre écoute et votre aide. Sans vous je n'aurais pas pu réaliser mon rêve de petite fille qui se concrétise ici : devenir pédiatre. Je vous dois tout.

Merci à mon petit frère,

pour son cœur en or, son intelligence et sa bonne humeur. Merci pour nos comparaisons d'avancée de thèse qui m'ont motivée à distance. C'est avec une grande fierté que j'attends ta soutenance l'année prochaine. Les années nous ont rapprochés, pourvu que cela dure.

Merci à mes amis,

pour tous ces moments de bonheur et de partage que nous avons vécus et que nous vivons j'espère encore de nombreuses fois : Anne Sophie, Aurélie, Carolyne, Cécile, Charlotte, Emilie, Marie, Marie-Agnès, Maxoo, Papaouch et Pylum.

Merci à mes co-internes,

qui pour la plupart sont aussi devenus des amis et qui ont fait de ces longues études des moments toujours plus agréables et amusants : Clara, Cécile, Claire, Glory, Hélène, Isabelle, Karine, Manu et Marine.

Merci à Anthony,

qui a rendu ma vie plus belle.

Abréviations

ABL : Abelson

ACA : Anomalies cytogénétiques additionnelles

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ATP : Adénosine triphosphate

BCR : *Breakpoint cluster region*

CHU : Centre hospitalo- universitaire

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

EBMT : *European group for blood and marrow transplantation*

EFS : *event free survival* – survie sans évènement

ELN : *European leukemia net*

FISH : Fluorescence in situ hybridation

GAP : GTPases-activating protein

GDP : Guanosine diphosphate

GTP : Guanosine Triphosphate

GRB2 : *Growth factor receptor-bound protein 2*

GVH : *Graft versus host*

GVL : *Graft versus leukemia*

IFN : Interféron

ISCN : *International System for Human Cytogenetic Nomenclature*

ITK : Inhibiteurs de tyrosine kinase

JAK : *Janus Kinase*

Kb : kilobase

kDa : kiloDalton

LMC : Leucémie myéloïde chronique

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NLS : Signal de localisation nucléaire

NFκ-B : *Nuclear Factor kappa-B*

OMS : organisation mondiale de la santé

OS : *overall survival* – survie globale

PFS : *progression free survival* – survie sans progression

Ph : Chromosome de Philadelphie

PI3K : Phosphatidyl-inositol 3-kinase

RCC : Réponse cytogénétique complète

RCP : Réponse cytogénétique partielle

RCM : Réponse cytogénétique majeure

RCm : Réponse cytogénétique mineure

RHC : Réponse hématologique complète

RHP : Réponse hématologique partielle

RMC : Réponse moléculaire complète

RMM : Réponse moléculaire majeure

RT-PCR : *Real time polymerase chain reaction*

RTQ-PCR : *Real time quantification polymerase chain reaction*

RB : Rétinoblastome

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

SH : *Src homology*

SMP : Syndrome myéloprolifératif

SOS : *Son of sevenless*

STAT : *Signal transducer and activator of transcription*

Table des matières

<i>Abréviations</i>	7
<i>Table des matières</i>	9
<i>Table des illustrations</i>	11
1 Introduction	13
2 Rappels sur la leucémie myéloïde chronique	14
2.1 Historique	14
2.2 Epidémiologie	15
2.3 Physiopathologie	16
2.3.1 Gène <i>ABL</i> , gène <i>BCR</i> et leurs protéines.....	16
2.3.2 Gène <i>BCR-ABL</i> et protéine de fusion	19
2.3.3 Voie de signalisation conduisant à la leucémogénèse	21
2.4 Phases évolutives	23
2.5 Diagnostic	25
2.5.1 Clinique.....	25
2.5.2 Hémogramme.....	27
2.5.3 Cytogénétique	27
2.5.4 Moléculaire	28
2.6 Facteurs pronostiques	29
2.7 Traitement	31
2.7.1 Critères de réponse.....	31

2.7.2	Traitements historiques	33
2.7.2.1	Hydroxyurée et busulfan	34
2.7.2.2	Interféron α et aracytine	35
2.7.3	Traitements actuels	36
2.7.3.1	Thérapies ciblées	36
2.7.3.2	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	40
2.7.4	Indications des différents traitements	42
2.7.5	Surveillance.....	45
3	<i>Matériels et Méthodes</i>	47
3.1	Matériels	47
3.2	Population	49
3.3	Méthodes	50
3.3.1	Analyse cytogénétique	50
3.3.2	Analyse statistique	50
4	<i>Résultats</i>	52
4.1	Population	52
4.2	Traitement reçus	64
4.3	Réponse au traitement et survie	66
5	<i>Discussion</i>	69
5.1	Etude descriptive	69
5.2	Impact sur le pronostic	73
6	<i>Conclusion</i>	75
7	<i>Références</i>	76

Table des illustrations

Figures :

Figure 1 : Translocation réciproque t(9;22) (d'après Biology 3400 Genetics).....	15
Figure 2 : Protéine ABL (d'après Kurzrock 2003 [15]).....	17
Figure 3 : Protéine BCR (d'après Kurzrock 2003 [15]).....	18
Figure 4 : Gènes <i>BCR</i> et <i>ABL</i> et gènes de fusion <i>BCR-ABL</i> (d'après Vega 2003 [17]).....	20
Figure 5 : Activation de l'activité kinase de la protéine BCR-ABL [18].....	21
Figure 6 : Voie de signalisation conduisant à la leucémogénèse dans la LMC (d'après Weisberg 2007 [24]).....	22
Figure 7 : Caryotype médullaire mettant en évidence la translocation t(9;22) (d'après Dr Brizard).....	28
Figure 8 : Mécanisme d'action des ITK : exemple de l'imatinib mesylate [52].....	36
Figure 9 : Diagramme de traitement des LMC de l'enfant en 2012 (d'après Andolina [75]).	43
Figure 10 : Algorithme de traitement selon l'IBFM (international BFM) 2014 [74] :	45
Figure 11 : Survie globale des patients en phase chronique selon la cytogénétique au diagnostic	67
Figure 12 : Survie globale des patients en phase avancée selon la cytogénétique au diagnostic	68

Tableaux :

Tableau 1 : Signes cliniques au diagnostic de LMC chez 40 enfants et adolescents (d'après Millot 2005 [9]).....	26
Tableau 2 : Calculs des différents scores pronostiques (d'après Baccarani 2013 [29]).....	31
Tableau 3 : Critère de réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase (d'après l'European Leukemia Net [29])	33
Tableau 4 : Score de risque EBMT (d'après Gratwohl [68]).....	41
Tableau 5 : Surveillance et prise en charge des patients (d'après ELN 2009 [76]).....	46
Tableau 6 : Cytogénétique et phase de la maladie au diagnostic.....	54
Tableau 7 : Caractéristiques cliniques de la population étudiée	56
Tableau 8 : Caractéristiques biologiques et pronostiques de la population étudiée.....	57
Tableau 9 : Caractéristiques cliniques des patients en phase chronique.....	59
Tableau 10 : Caractéristiques biologiques et pronostiques des patients en phase chronique .	60
Tableau 11 : Caractéristiques cliniques des patients en phases avancées.....	62
Tableau 12 : Caractéristiques biologiques et pronostiques des patients en phases avancées .	63
Tableau 13 : Comparatif des traitements reçus entre les patients avec cytogénétique classique (1ère colonne) et les patients présentant des ACA et/ou variant (2ème colonne).....	65

1 Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une prolifération maligne de la lignée granulocytaire sans blocage de maturation. Elle fait partie des syndromes myéloprolifératifs chroniques (SMP).

Le diagnostic est posé sur la détection d'une protéine de fusion à forte activité tyrosine kinase nommée protéine BCR-ABL, résultant d'une anomalie cytogénétique (translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22) générant un chromosome dit chromosome de Philadelphie.

La plupart du temps seule la translocation classique est retrouvée, cependant de nombreuses études chez l'adulte rapportent la présence d'anomalies additionnelles au diagnostic à hauteur de 5%.

Ces anomalies étaient connues depuis de nombreuses années comme une évolution clonale responsable de résistances aux inhibiteurs de tyrosine kinase et/ou de progression de la maladie vers des phases avancées (accélérée ou blastique).

Depuis une dizaine d'années l'impact de ces anomalies au diagnostic sur les réponses aux traitements et la survie est étudié chez l'adulte. Mais à l'heure actuelle aucune étude n'a été réalisée chez l'enfant.

L'objectif principal de notre étude est d'analyser la fréquence d'anomalies cytogénétiques additionnelles et de variants au diagnostic de leucémie myéloïde chronique chez l'enfant et d'évaluer son impact éventuel sur l'évolution de la maladie, les réponses aux traitements et la survie des patients.

2 Rappels sur la leucémie myéloïde chronique

2.1 Historique

La maladie aujourd'hui connue sous le nom de leucémie myéloïde chronique a été décrite pour la première fois en 1845 par J.H.Bennett comme une « hypertrophie de la rate et du foie conduisant au décès par suppuration du sang et accumulation de cellules nucléées et granuleuses » [1].

Le terme et le sous groupe « leucémie myéloïde chronique » est individualisé en 1913, mais ce n'est qu'en 1951 que le concept de syndrome myéloprolifératif est développé pour la première fois par W. Dameshek incluant la LMC, la polyglobulie de Vaquez, le thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primitive [2]. La découverte du chromosome Philadelphie lié à des anomalies caryotypiques récurrentes est décrite en 1960 par Peter C. Nowell et Hungerford [3].

L'évolution des connaissances sur cette maladie se fait ensuite très rapidement avec en 1973 la première identification des chromosomes 9 et 22 au sein de la translocation réciproque $t(9;22)(q34 ;q11)$ par JD Rowley (figure 1) [4]. En 1983, Bartram via une analyse moléculaire des cellules clonales découvre que la fusion de 2 gènes *BCR* et *ABL* aboutit à une protéine chimérique de fusion BCR-ABL [5]. C'est Georges Daley, 7 ans plus tard qui met en évidence le pouvoir oncogénique de cette protéine dans la leucémogénèse via un modèle murin [6].

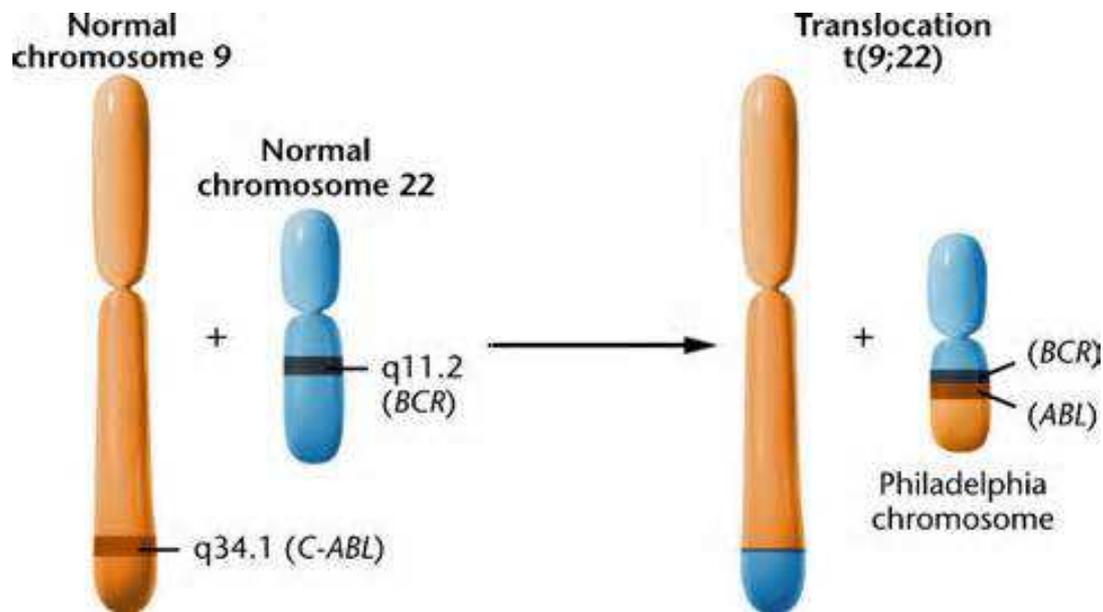


Figure 1 : Translocation réciproque t(9;22) (d'après Biology 3400 Genetics)

2.2 Epidémiologie

La leucémie myéloïde chronique est un syndrome myéloprolifératif rare représentant 2 % des leucémies de l'enfant et de l'adolescent avec une incidence annuelle de 0,8 cas par million d'habitants soit 9 nouveaux cas par an en France [7]. Il existe une prédominance masculine avec un sex ratio de 1,4 [8].

Dans la population pédiatrique l'âge médian de survenue est compris entre 7 et 13 ans, la majorité des patients ayant plus de 10 ans [9]. Moins de 10% des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 20 ans [10]. Son incidence augmente avec l'âge.

Chez l'adulte, la LMC représente 15% des leucémies avec une incidence de 10 nouveaux cas par an et par million d'habitants soit 600 nouveaux cas par an en France. L'âge médian au diagnostic se situe entre 30 et 50 ans. Il existe une prépondérance masculine chez l'adulte semblable à celle de l'enfant avec un sex ratio à 1,4.

Du point de vue étiologique, dans la majorité des cas aucune association de type héréditaire, familiale, géographique ou ethnique n'a été mise en évidence. Du point de vue

environnemental, l'exposition aux radiations ionisantes pourrait jouer un rôle favorisant. Cette hypothèse, en cours d'analyse, est évoquée devant l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants à Hiroshima ainsi que par des études in vitro montrant une augmentation du réarrangement *BCR-ABL* après irradiation des lignées cellulaires initialement négatives [11,12].

De nombreuses études épidémiologiques sont actuellement en cours afin d'identifier les facteurs favorisant la survenue de leucémies, à ce jour seul l'exposition aux dérivés du benzène a été prouvée.

2.3 Physiopathologie

2.3.1 Gène *ABL*, gène *BCR* et leurs protéines

Gène et protéine *ABL*

L'oncogène Abelson (*c-ABL*) est localisé sur le chromosome 9 en position 9q34. Son nom est dérivé de son homologue viral (*v-ABL*) responsable de leucémies chez la souris [13].

Il comporte 11 exons dont 2 variants sont possible pour le premier exon 1a et 1b avec des ARN messagers de 6 et 7 kb et 2 protéines différents d'environ 145kDa.

L'exon b permet à la protéine *ABL* d'avoir une localisation au niveau de la membrane plasmique grâce à une myristoylation (modification par un groupement acide gras saturé sur un résidu glycine) [14]. Cependant la forme majoritaire est de localisation nucléaire prédominante, le résidu étant absent.

Au niveau de la partie N-terminale, la protéine *ABL* possède des domaines d'homologie SH (Src homology) semblable à ceux de la protéine SRC. SH3 est un régulateur négatif du SH2 qui, lui-même, est régulateur positif de SH1 qui est le support de l'activité tyrosine kinase.

La partie C-terminale permet la localisation nucléaire via le domaine NLS. La présence de ce domaine permettant une fixation aux filaments d'actine (domaine AB) et à l'ADN (domaine DB).

La protéine ABL (figure 2) est ubiquitaire et joue ainsi un rôle dans le noyau et le cytoplasme grâce à une dualité structurale et fonctionnelle. Dans le compartiment nucléaire, ABL joue un rôle de régulateur négatif du cycle cellulaire. A la phase G0 elle se lie à l'ADN et forme un complexe avec les protéines inhibitrices du cycle comme pRB (protéine du rétinoblastome). A la phase G1/S la protéine RB est phosphorylée et se dissocie d'ABL permettant son activation. Dans le compartiment cytoplasmique, ABL joue un rôle dans la croissance et la prolifération cellulaire via une transduction du signal initiée par certains récepteurs aux facteurs de croissance.

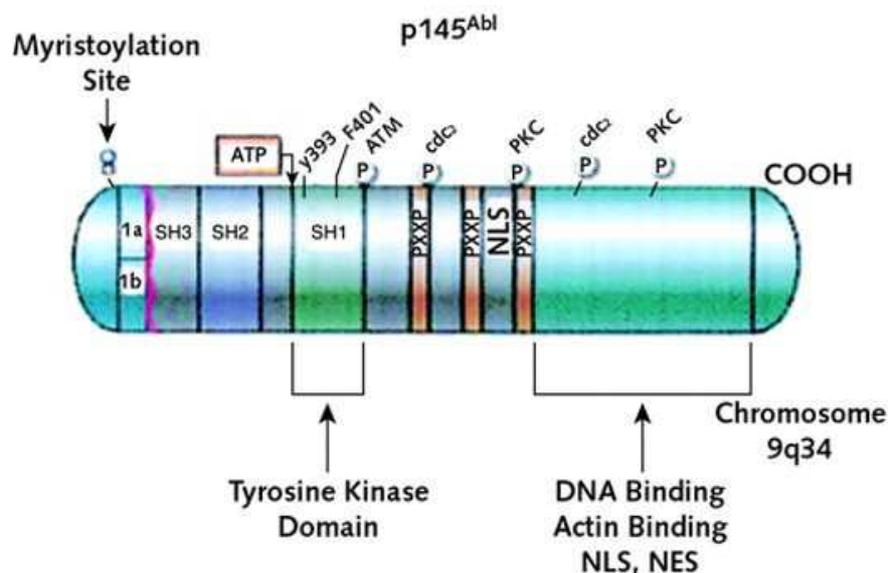


Figure 2 : Protéine ABL (d'après Kurzrock 2003 [15])

Gène et protéine BCR

Le gène break cluster region (*BCR*) est localisé sur le bras long du chromosome 22 en position 22q11. Il est composé de 23 exons, et permet la transcription de 2 ARN messagers dont les poids moléculaires sont de 4,5 et 6,7 kb et codent pour une protéine de 160 kDa [16].

La protéine BCR (figure 3) est cytoplasmique d'expression ubiquitaire et elle joue un rôle dans le cycle cellulaire. Elle est composée de plusieurs domaines.

La partie N-terminale correspond au domaine 1B et permet la dimérisation de la protéine BCR-ABL ce qui entraîne l'ouverture de l'activité kinase. Le domaine 2B possède 2 sites de liaison à SH2 (pour les protéines ABL et GRB2).

La partie centrale possède une séquence double-like qui stimule les échanges GTP-GDP.

La partie C-terminale est absente de la protéine de fusion BCR-ABL. Elle a une fonction GAP (GTPase activating protein) pour les protéines G de type RAC (petite GTPase de la superfamille de RAS qui régule la polymérisation de l'actine et l'activation de la NADPH oxydase dans les cellules phagocytaire : rôle dans la bactéricide des polynucléaires).

Au total la protéine BCR a un rôle dans la polymérisation de l'actine, dans l'activité NADPH des phagocytes et l'activation de la voie RAS par liaison à Grb2.

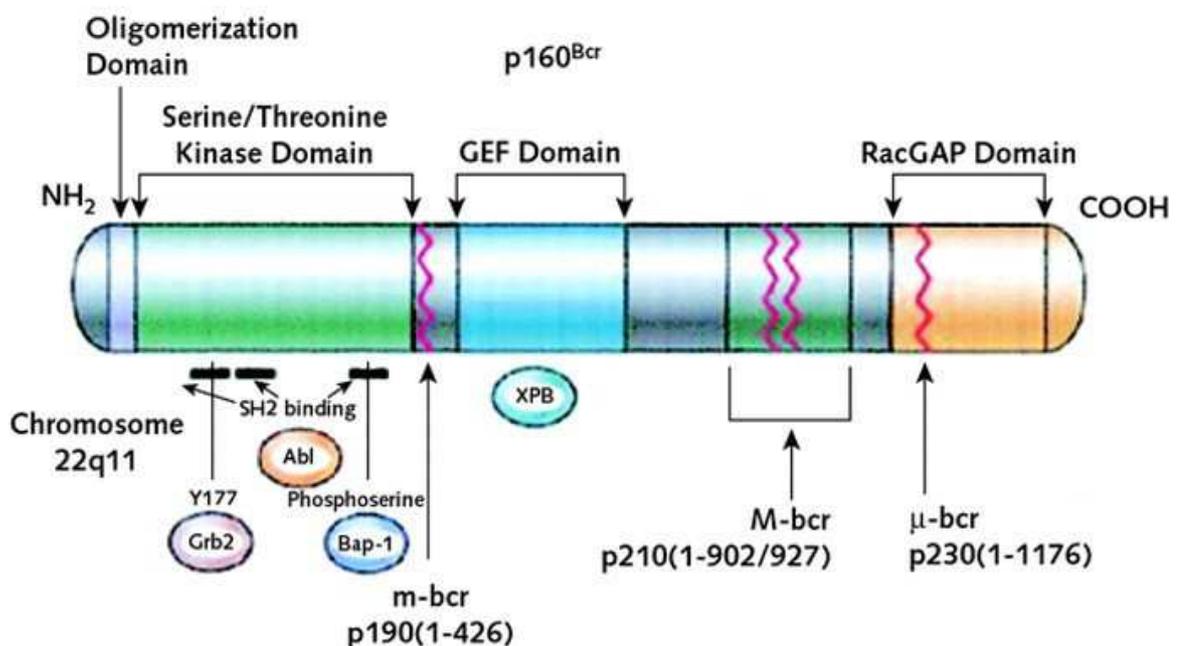


Figure 3 : Protéine BCR (d'après Kurzrock 2003 [15])

2.3.2 Gène *BCR-ABL* et protéine de fusion

Le gène *BCR-ABL* résulte de la translocation réciproque entre le chromosome 9 en q11 et le chromosome 22 en q34. Un gène de fusion hybride est constitué sur le chromosome 22 comportant la partie 5' (N-terminale) du gène *BCR* et la partie 3' (C-terminale) du gène *ABL*.

Sur le gène *ABL* le point de cassure est variable, le plus souvent en 5' de l'exon 2 = a2

Le gène *BCR* a été découvert en clonant la région major-breakpoint cluster region (*M-BCR*) qui correspond au lieu de la majorité des cassures dans la LMC. Le point de cassure *M-BCR* correspond aux exons 12 à 16 (subdivisé en 5 bandes de b1 à b5). La cassure a lieu préférentiellement en région intronique entre les exons b2 et b3.

Plusieurs transcrits de fusion peuvent résulter de ses différents points de cassures (figure 4). Les plus fréquents sont b2a2 et b3a2 codant tous les 2 pour une protéine de fusion de 210kDa.

La cassure dans la région *m-BCR* (minor-breakpoint cluster region) est à l'origine d'un transcrit e1a2 donnant une protéine de 190kDa dont l'activité tyrosine kinase serait plus intense. Ce transcrit est souvent associé à une monocytose et est retrouvé dans 2/3 des leucémies aiguës lymphoblastiques Philadelphie de l'adulte.

La région *μ-BCR* (micro-breakpoint cluster region) est impliquée dans moins de 0,1% des LMC, générant un transcrit e19a2 qui produit une protéine de 230kDa. Cette forme correspondrait à des hémopathies d'évolution lente marquées par une hyperleucocytose modérée associées ou non à une thrombocytose.

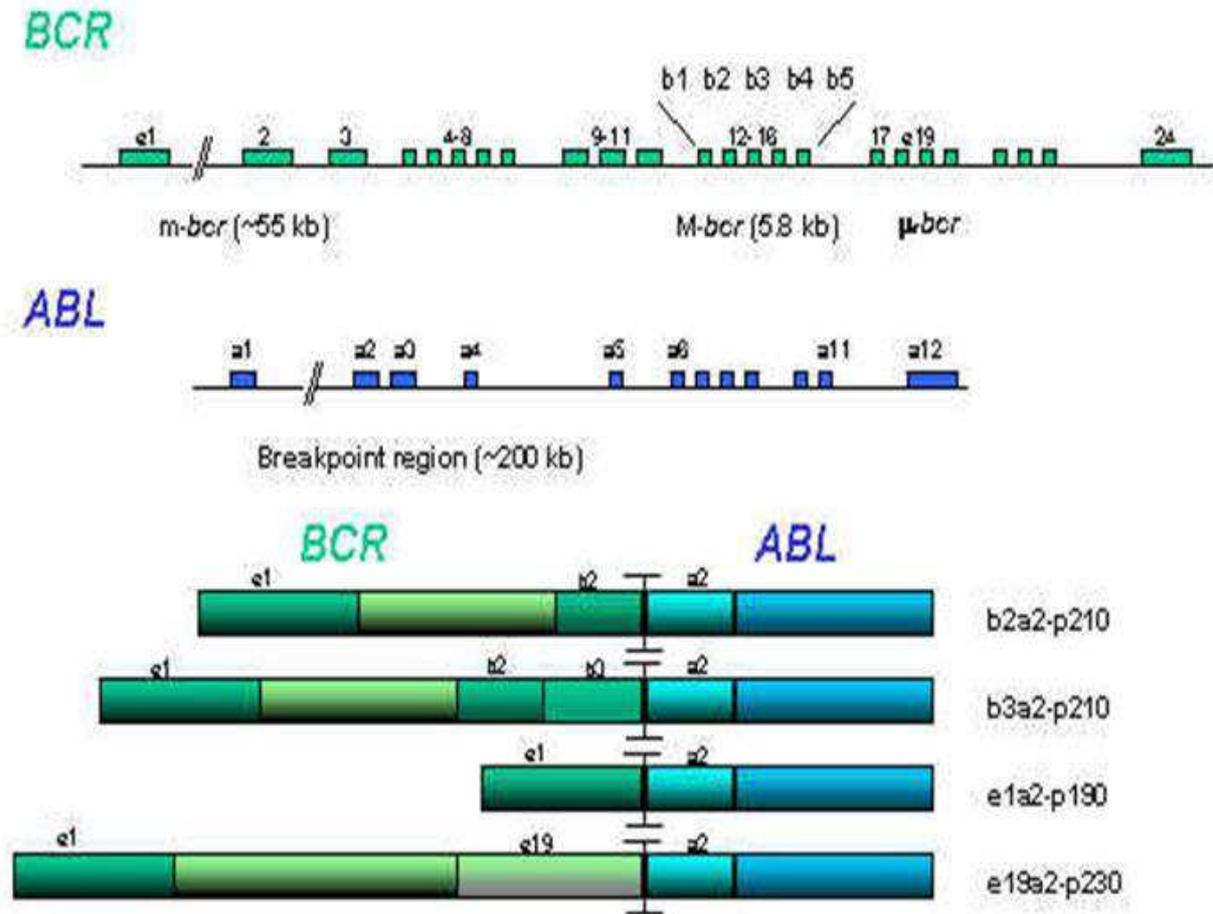


Figure 4 : Gènes *BCR* et *ABL* et gènes de fusion *BCR-ABL* (d'après Vega 2003 [17])

La protéine BCR-ABL conserve les domaines d'interaction protéine-protéine, le domaine activité tyrosine kinase et le domaine de liaison à l'ADN.

La protéine chimérique p210^{BCR-ABL} est la forme la plus fréquente. Elle fusionne la partie N-terminale de BCR et la partie C-terminale de ABL.

Le domaine de dimérisation de BCR situé en N-terminale permet une auto-activation du domaine tyrosine kinase d'ABL par transphosphorylation, la perte du N-terminale d'ABL supprimant son auto-inhibition (figure 5). Ces deux modifications protéiques expliquent l'activation permanente de la tyrosine kinase de BCR-ABL.

Il existe des mutations dans le domaine tyrosine kinase d'ABL responsable de résistance à l'imatinib, elles sont localisées au niveau de 4 régions fonctionnelles, la région thréonine 315 principalement, la région P loop (boucle P), la région A loop et la région C-terminale.

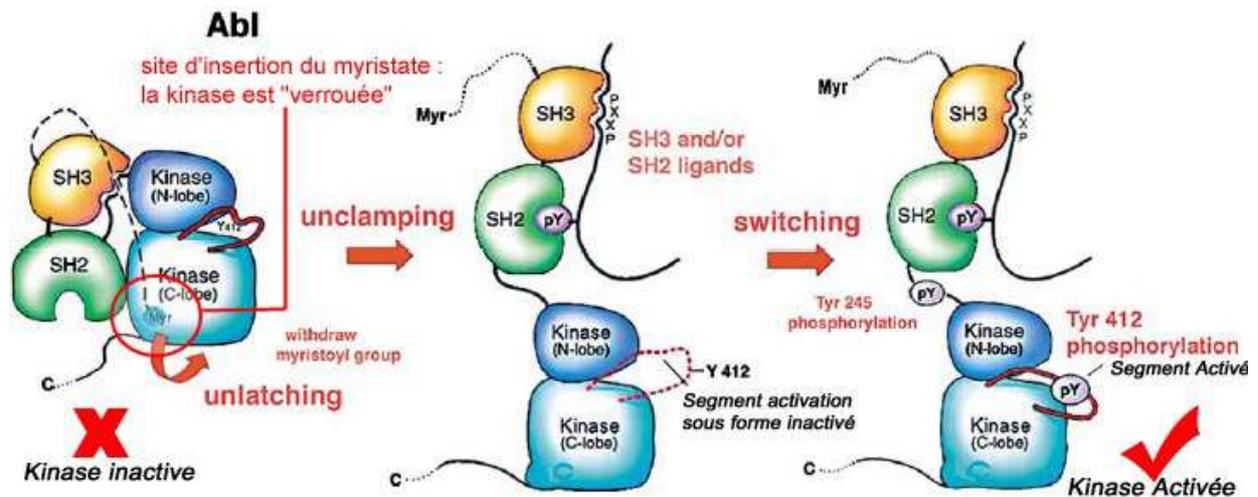


Figure 5 : Activation de l'activité kinase de la protéine BCR-ABL [18]

2.3.3 Voie de signalisation conduisant à la leucémogénèse

La translocation t(9;22) entraîne la synthèse d'une protéine de fusion à activité tyrosine kinase accrue induisant l'activation de voies de signalisation dérégulant la différenciation hématopoïétique physiologique (figure 6).

Il existe alors une augmentation de la survie cellulaire par inhibition de l'apoptose et prolifération cellulaire par diminution de l'adhésion cellulaire :

- Prolifération cellulaire : l'autophosphorylation de la tyrosine 177 de BCR-ABL permet la fixation de la protéine GRB2 qui, liée à SOS, stabilise la forme activée de RAS. Deux autres mécanismes permettent l'activation de RAS : la liaison de SHC avec SH2 ou CRKL avec SH3. La voie RAS active induit un signal prolifératif via les protéines de la cascade MAP kinases RAF, MEK et ERF [19]. La voie de JAK kinase via la protéine STAT et la voie des PI3 Kinases via la protéine AKT sont activées par la liaison BCR-ABL/GRB2 et induise également un signal prolifératif [20,21].

- Inhibition de l'apoptose : BCR-ABL bloque le relargage du cytochrome C par la mitochondrie entraînant l'inactivation de la voie des caspases. Les voies de signalisation responsables de ce phénomène sont la voie RAS ou PI3 kinase-dépendantes engendrant la

phosphorylation de la protéine proapoptotique BAD ou l'hyperexpression de la protéine antiapoptotique BCL-2. D'autres partenaires interviennent également dans l'inhibition de l'apoptose comme la protéine STAT ou la voie NFκB.

- Altération de l'adhésion cellulaire : L'adhésion cellulaire est médiée par des molécules comme les intégrines. Les cellules tumorales présentent une diminution de leur adhésion au stroma médullaire et à la matrice extracellulaire. Cette dérégulation est liée à la phosphorylation par BCR-ABL de protéine comme la paxilline, la talline ou CRKL [19].

- Instabilité génétique : la protéine BCR-ABL induit la dégradation de protéine participant à la réparation de l'ADN comme RB et p53 ce qui explique l'instabilité génétique que présentent les cellules leucémiques Philadelphie positives. Ceci est directement responsable de la progression vers les phases avancées (accélérée et blastique) de la maladie, notamment par l'apparition d'anomalies cytogénétiques surajoutés et l'activation de divers gènes [22,23].

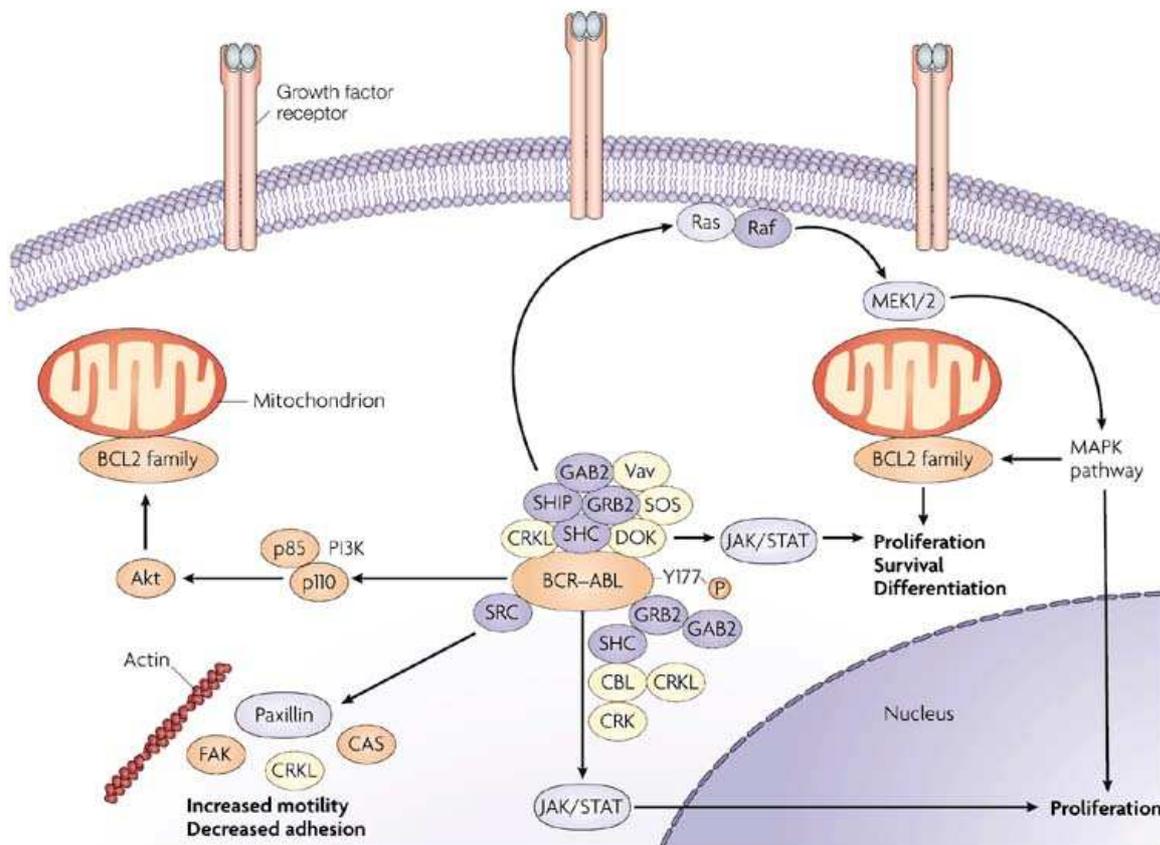


Figure 6 : Voie de signalisation conduisant à la leucémogénèse dans la LMC (d'après Weisberg 2007 [24])

2.4 Phases évolutives

La LMC évolue naturellement en trois phases [25,26], la première paucisymptomatique est dite phase chronique et correspond à l'entrée dans la maladie, elle est suivie d'une phase d'accélération de la maladie menant vers la troisième phase « la phase aiguë » prenant l'aspect d'une leucémie aiguë secondaire la plupart du temps réfractaire au traitement et conduisant au décès du patient.

La phase chronique est d'installation progressive et dure en moyenne 3 à 5 ans. Les symptômes souvent frustrés retardent le diagnostic qui est souvent porté sur un hémogramme de routine. Environ 95% des enfants se présentent en phase chronique de la maladie [9]. On retrouve dans le sang circulant [27] :

- Blastose circulantes < 15%
- Taux blastes + myéloblastes <30%
- Basophilie <20%
- Taux de plaquettes > 100G/L

L'altération de l'état général avec amaigrissement et asthénie est directement liée à l'hypermétabolisme de cette phase hyperproductive. On retrouve parfois des sueurs ou une fébricule associée.

Les motifs de consultations peuvent être en rapport avec un syndrome tumoral important caractérisé par une splénomégalie dans la moitié des cas, responsable de symptomatologies digestives, ils peuvent aussi être la conséquence de la leucostase entraînant parfois chez les hommes un priapisme.

La phase accélérée est une phase de transition entre la phase chronique et la phase blastique caractérisée par un arrêt de maturation de la lignée granuleuse. La médiane de survie

de ces patients est de 2 ans. La phase accélérée est définie par les critères clinico-biologiques suivants :

Selon les critères de l'organisation mondiale de la santé (OMS) [28] :

- Blastes sanguins ou médullaires entre 10 et 19%
- Présence de plus de 20% de polynucléaires basophiles circulants
- Anomalies cytogénétiques surajoutées dans les cellules avec chromosome Philadelphie
- Thrombopénie <100G/L sans traitement ou thrombocytose > 1000G/L malgré le traitement
- Majoration brutale de la splénomégalie ou majoration du nombre de leucocytes sans rapport avec le traitement

Selon les critères ELN (European Leukemia Net) [29] :

- Blastes sanguins ou médullaires entre 15 et 19%
- Présence de plus de 30% de blastes + promyélocytes sanguins ou médullaires avec blastes <30%
- Présence de plus de 20% de polynucléaires basophiles circulants
- Thrombopénie <100G/L sans traitement
- Anomalies cytogénétiques surajoutées dans les cellules avec chromosome Philadelphie

La phase blastique ou acutisation survient avec un délai médian de 4 ans. Cliniquement cette phase est marquée par l'intensité des signes généraux (fièvre, altération de l'état général, douleurs osseuses) par l'apparition de signes d'insuffisance médullaire (syndrome infectieux et hémorragique, anémie) et de l'augmentation du syndrome tumoral (hépatosplénomégalie, adénopathies).

Elle est en tout point semblable à une leucémie aigüe. Il s'agit d'une transformation myéloblastique dans 50% des cas, lymphoblastique dans 20 à 30% des cas et indifférenciée

dans 25% des cas. Le risque d'acutisation est estimé à 3 ou 4% par an. La probabilité d'obtenir une seconde phase chronique est faible et de courte durée, 20 à 30% des cas pour les transformations myéloblastiques et 60 à 80% pour les lymphoblastiques avec une durée ne dépassant pas un an dans les deux cas. Elle est définie par :

Selon les critères de l'OMS [28] :

- Blastes sanguins ou médullaires $\geq 20\%$
- Prolifération extra-médullaire de blastes à l'exception de la rate
- Grandes foyers ou groupes de blastes sur la biopsie ostéo-médullaire (BOM)

Selon les critères ELN [29]:

- Blastes sanguins ou médullaires $\geq 30\%$
- Prolifération extra-médullaire de blastes à l'exception de la rate

2.5 Diagnostic

2.5.1 Clinique

La maladie s'installe de façon insidieuse. Dans 40% des cas, le patient atteint de LMC est asymptomatique et la découverte de la maladie se fait sur un hémogramme de routine.

Les premiers signes cliniques à apparaître sont liés à l'altération de l'état général et sont peu spécifiques, asthénie, perte de poids et parfois anorexie (plus rare chez l'enfant que chez l'adulte) [8,9,30]. Chez l'enfant les douleurs de l'hypochondre gauche sont fréquentes et liées à l'apparition d'une splénomégalie importante présente dans plus de 70% des cas au diagnostic. Le débord sous costal de la rate est plus important chez l'enfant que chez l'adulte avec un débord médian respectivement de 8 cm (extrêmes de 0 à 25 cm) et de 0 cm dans 54%

des cas adultes (extrêmes de 0 à 35cm) [8,30]. Par ailleurs hépatomégalie et adénopathies sont inconstamment présentes (<15%) [9].

Les autres signes sont l'expression clinique de phénomènes biologiques liés à la prolifération clonale. Les signes de leucostase entraînent parfois des troubles visuels ou auditifs, une détresse respiratoire ou des signes neurologiques (céphalées, confusion, accidents vasculaires cérébraux surtout chez l'adulte). Elle peut être responsable de priapisme. Les signes hémorragiques, hématomes spontanés, épistaxis, saignements ou thromboses sont également décrits au diagnostic.

Les différents signes pouvant être retrouvés chez l'enfant sont rapportés dans le tableau 1.

Clinical Features	n	%
Gender		
Male	24	60
Female	16	40
Age, y		
0-4	5	12.5
5-9	8	20
10-14	19	47.5
15-18	8	20
Disease phase		
Chronic	38	95
Accelerated	1	2.5
Blastic	1	2.5
Symptoms*		
Asthenia	18	45
Splenic discomfort	8	20
Weight loss	7	17.5
Bleeding	7	17.5
Fever	4	10
Bone pain	3	7.5
Abdominal fullness	3	7.5
Abdominal pain	2	5
Chest pain	2	5
Headache	1	2.5
Priapism	1	4 (of boys)
Hearing disturbance	1	2.5
Cough	1	2.5
Visual disturbances	1	2.5
Nausea/vomiting	1	2.5
Anorexia	1	2.5
Limp	1	2.5
Signs		
Palpable spleen	28	70
Palpable liver	6	15
Lymphadenopathy	4	10
Purpura	1	2.5

* Fifteen patients presented with >1 symptom.

Tableau 1 : Signes cliniques au diagnostic de LMC chez 40 enfants et adolescents (d'après Millot 2005 [9])

2.5.2 Hémogramme

L'hémogramme ou numération formule sanguine est indispensable au diagnostic, il permet d'évoquer le diagnostic à lui seul et entre dans le calcul des indices pronostiques.

On retrouve systématiquement une hyperleucocytose franche supérieure à 20 G/L reflet de la prolifération tumorale surtout marquée par une hyperplasie granuleuse : polynucléaires neutrophiles (30 à 40%), éosinophiles (5 à 10%) et basophiles (3 à 5%). Chez l'enfant l'hyperleucocytose est plus marquée que chez l'adulte, dans le registre européen de l'adulte Lindoerfer et al. retrouvent en 2014 chez 2983 patients un taux médian de leucocytes de 84 G/L (10 – 932) [30]. Dans les études chez l'enfant, Adler retrouve un taux médian de 191 G/L en 2008 alors que Millot décrit un taux médian à 250 G/L (5 – 1037) en 2012 [8,31]. Il existe constamment une myélocémie souvent supérieure à 10%. La blastose est inconstante et faible lors de la phase chronique <5%.

Une anémie normochrome et normocytaire est généralement associée.

La thrombocytose est habituelle et souvent supérieure à 450G/L, la médiane retrouvée chez l'enfant est de 622 G/L [9], elle entraîne cependant peu d'accidents thrombotiques.

Le myélogramme n'est pas indispensable au diagnostic de LMC, il permet de confirmer la phase de la maladie et de réaliser le caryotype initial. Il met en évidence une moelle avec une richesse cellulaire augmentée, avec une hyperplasie granuleuse marquée supérieur à 80% et une blastose médullaire inférieur à 5% en phase chronique.

2.5.3 Cytogénétique

Il faut réaliser le caryotype de préférence sur un échantillon médullaire sur 20 à 30 mitoses. Il met en évidence le chromosome Philadelphie résultant de la translocation

réciroque t(9;22)(q34;q11) dans 95% des cas [32] (figure 7). Il permet de mettre en évidence les anomalies cytogénétiques surajoutées.

Dans les 5% de cas où le caryotype est normal [33], l'hybridation in situ ou FISH permet de visualiser le gène de fusion *BCR-ABL* sur les noyaux grâce à des sondes spécifiques à *BCR* et *ABL* marquées par 2 fluorochromes de couleur différente. L'association des deux couleurs (spot de co-localisation) confirme la fusion des gènes. Il faut noter que cette technique ne permet pas de mettre en évidence les anomalies cytogénétiques additionnelles.

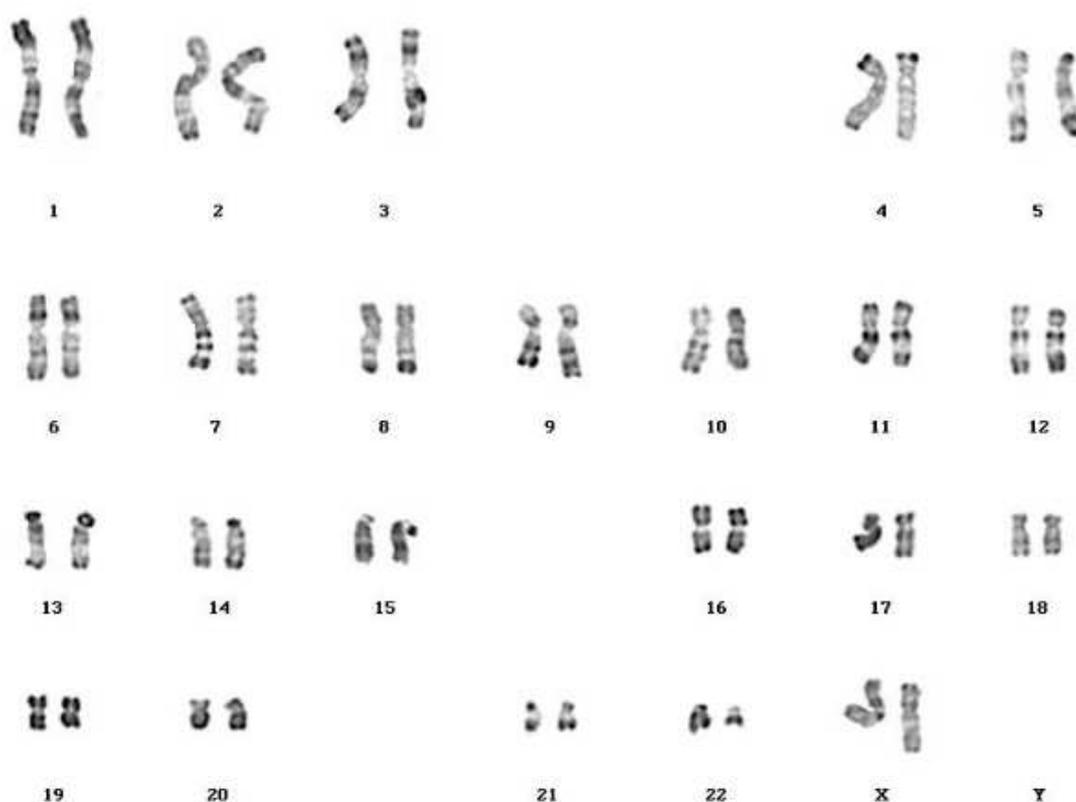


Figure 7 : Caryotype médullaire mettant en évidence la translocation t(9;22) (d'après Dr Brizard)

2.5.4 Moléculaire

Le critère fondamental du diagnostic est la présence du gène de fusion *BCR-ABL* détecté par biologie moléculaire.

La reverse transcriptase polymérase chain reaction (RT-PCR) permet de mettre en évidence et de quantifier le transcrit de fusion *BCR-ABL* dans les cellules médullaires ou

sanguines. Cette technique permet de définir le sous type moléculaire produit b2a2 ou b3a2 correspondant aux différents points de cassures existants. Chez l'enfant le sous type le plus fréquent est le b3a2 retrouvé dans 51% de la population [8,31]. Adler et al. montrent une corrélation entre les caractéristiques biologiques et le type de transcrit chez les enfants de 1 à 18ans : taux de plaquettes plus élevé au diagnostic chez les patients ayant le transcrit b3a2, tandis que le taux d'hémoglobine est plus élevé chez les patients avec le transcrit b2a2. Suttorp et al. retrouvent que les patients présentant le transcrit b3a2 (e14a2) ont une meilleure réponse à l'imatinib pour des doses similaires [34].

La cinétique de quantification est basée sur la mesure en temps réel du signal fluorescent, dont l'intensité est proportionnelle à la quantité d'ADN générée par l'amplification. Cette technique permet de suivre l'évolution de la maladie résiduelle lors de la rémission cytogénétique [35].

2.6 Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques de la leucémie myéloïde chronique sont des facteurs cliniques et biologiques. Des algorithmes mathématiques permettent de calculer un score de risque en fonction des différents critères clinico-biologiques retenus pour chaque score pronostique, ceux-ci sont résumés dans le tableau 2.

Le premier score séparant les patients en groupes de pronostic différents a été décrit par Sokal et al. en 1984 dans une population âgée de 5 à 84 ans (médiane entre 39 et 48 ans selon les centres). Les quatre critères : âge, taille de la rate, pourcentage de blastes sanguins et nombre de plaquettes permettent grâce à des calculs logarithmiques d'établir chez l'adulte un indice correspondant à trois groupes de risque avec des médianes de survie différentes ; faible risque (score <0,8), risque intermédiaire (score entre 0,8 et 1,2), haut risque (score >1,2). Respectivement les médianes de survie de ses trois groupes sont 60 mois, 44 mois et 32mois [36].

En 1985, Sokal définit un nouveau score pour les patients âgés de 5 à 45 ans, les critères rentrant alors en compte pour le calcul du score sont : sexe, taille de la rate, hématoците, nombre de plaquettes, pourcentage de blastes circulants. Les groupes de risques alors établis ont une mortalité dans les 2 première années de 30% pour les haut risques, 17% pour les risques intermédiaire et 9% pour les bas risques [37].

L'indice de Sokal a été défini à partir des résultats cliniques obtenus sous hydroxyurée ou busulfan. En 1998 avec l'apparition de nouvelles thérapeutiques notamment l'association interféron-aracytine, Hasford et al. proposent un nouvel indice calculé sur l'âge, la taille de la rate, le pourcentage de blastes circulants, l'éosinophilie, la basophilie et le taux de plaquettes : le score EURO. L'étude porte alors sur une population âgée de 10 à 85 ans (âge médian de 49 ans). Trois groupes sont alors formés, le groupe de bas risque avec un index inférieur à 780, le groupe de risque intermédiaire avec un index entre 780 et 1480 et le groupe de haut risque avec un index supérieur à 1480. Les survies médianes sont respectivement 98 mois, 65 mois et 42 mois [38].

Récemment l'European Leukemia Net a établi le score d'EUTOS (European Treatment and Outcome Study) chez les patients âgés de plus de 18 ans traités par imatinib permettant d'évaluer la probabilité de rémission cytogénétique complète (RCC) à 18 mois. Les patients sans RCC à 18 mois ont un plus haut risque de progression vers une phase blastique ou une phase accélérée de la maladie. Les facteurs prédictifs majeurs rentrant dans le calcul du score sont la taille de la rate (en centimètre sous le rebord costal) et le pourcentage de basophiles dans le sang séparant les patients en 2 groupes, un de haut risque et un de bas risque [39].

A ce jour le score de Sokal permet de discriminer les patients traités par imatinib en terme de rémission cytogénétique complète et de survie sans progression à 1 an [40].

Il n'existe actuellement aucun score propre à la population pédiatrique.

Table 2. Calculation of relative risk

Study	Calculation	Risk definition by calculation
Sokal et al. 1984 ⁷	$\text{Exp } 0.0116 \times (\text{age} - 43.4) + 0.0345 \times (\text{spleen} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{platelet count} - 700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blast cells} - 2.10)$	Low risk: <0.8 Intermediate risk: 0.8-1.2 High risk: >1.2
Euro Hasford et al. 1998 ⁸	$0.666 \text{ when age } \geq 50 \text{ y} + (0.042 \times \text{spleen}) + 1.0956 \text{ when platelet count } > 1500 \times 10^9/\text{L} + (0.0584 \times \text{blast cells}) + 0.20399 \text{ when basophils } > 3\% + (0.0413 \times \text{eosinophils}) \times 100$	Low risk: ≤ 780 Intermediate risk: 781-1480 High risk: >1480
EUTOS Hasford et al. 2011 ⁹	$\text{Spleen} \times 4 + \text{basophils} \times 7$	Low risk: ≤ 87 High risk: >87

Age is given in years. Spleen is given in centimeters below the costal margin (maximum distance). Blast cells, eosinophils, and basophils are given in percent of peripheral blood differential. All values must be collected before any treatment. To calculate Sokal and Euro risk score, go to http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/index_eng.html. To calculate EUTOS risk score, go to http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html.

Tableau 2 : Calculs des différents scores pronostiques (d'après Baccarani 2013 [29])

2.7 Traitement

2.7.1 Critères de réponse

Les critères de réponse aux traitements sont établis sur les différentes caractéristiques de la maladie au niveau clinique, biologique, cytogénétique et moléculaire. Ils sont définis par l'European Leukemia Net (ELN) [29,41].

La réponse hématologique complète (RHC) s'évalue sur trois critères :

- Clinique : disparition de tous les symptômes présents au diagnostic et notamment l'absence de splénomégalie.
- Hématologique : normalisation de l'hémogramme avec leucocytose < 10G/L, absence de blastes et de myélémie (promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes), basophiles < 5% et taux de plaquettes < 450 G/L.
- Durée de la rémission supérieure à un mois.

La réponse partielle (RHP) est définie comme une diminution des leucocytes de plus de 50% avec un taux < 20G/L ou une normalisation de la formule sanguine avec persistance d'une splénomégalie ou d'éléments myéloïdes immatures circulants ou d'une thrombocytose > 450G/L.

L'évaluation de la réponse se fait par un hémogramme, réalisé toutes les 2 semaines du diagnostic jusqu'à l'obtention d'une RHC puis tous les 3 mois.

La réponse cytogénétique repose sur l'analyse du caryotype médullaire comprenant au moins 20 métaphases :

- Réponse complète (RCC) : 0% de chromosome Philadelphie (Ph) détecté dans les mitoses pendant au moins 6 mois
- Réponse partielle (RCP) : entre 1 et 34% de mitoses Ph
- Réponse majeure (RCM) : ensemble des patients ayant soit une réponse complète soit une réponse partielle.
- Réponse minimale ou mineure (RCm) : entre 35 et 95% de mitoses Ph (minime entre 35 et 65%, mineure entre 65 et 95%)
- Absence de réponse : > 95% de mitoses Ph

L'analyse de la réponse cytogénétique se fait à 3mois, 6mois puis tous les 6 mois jusqu'à réponse cytogénétique complète, puis tous les 12mois.

La réponse moléculaire est explorée par la RTQ-PCR (RT-PCR quantitative) à la recherche de la proportion de transcrite de fusion au sein de cellules :

- Réponse moléculaire complète (RMC) : absence de détection du transcrite mRNA de BCR-ABL à deux reprises avec une sensibilité à 10^{-5} à 10^{-6} .
- Réponse moléculaire majeure (RMM) : diminution de 3 logarithmes décimaux au niveau du transcrite ou ratio BCR-ABL/ABL < 0,1%

L'évaluation de la réponse moléculaire se fait tous les 3 mois jusqu'à réponse complète puis tous les 6 mois.

Des recommandations particulières sont établies pour les patients traités par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) (tableau 3). La prise en charge est ainsi adaptée : la classe d'ITK est modifiée en cas d'échec, en cas de réponse suboptimale une vigilance accrue est recommandée avec une surveillance rapprochée.

	Optimale	Suboptimale/ alarmes	échec
<u>A 3 mois</u>			
Métaphases Ph+	≤ 35%	36- 95%	> 95%
Et/ou BCR-ABL	≤ 10%	> 10%	
<u>A 6 mois</u>			
Métaphases Ph+	Absence	1 - 35%	> 35%
BCR-ABL	< 1%	1 -10%	> 10%
<u>A 12 mois</u>			
BCR-ABL	≤ 0,1%	0,1 – 1%	> 1% (ou présence métaphases Ph+)
Puis sans limite de durée	≤ 0,1%	Apparition de monosomie 7 ou délétion (7q) ou BCR-ABL > 0 ,1%	Perte des critères de RCC ou évolution clonale Ph+

Tableau 3 : Critère de réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase (d'après l'European Leukemia Net [29])

2.7.2 Traitements historiques

Le but de la chimiothérapie est de diminuer le nombre de cellules Philadelphie (Ph+) car leur présence entraîne une instabilité génomique favorisant l'apparition d'anomalies cytogénétiques complémentaires et à terme la transformation blastique.

2.7.2.1 Hydroxyurée et busulfan

La chimiothérapie utilisant exclusivement le busulfan ou l'hydroxyurée permet un contrôle de la leucocytose, du volume splénique, mais ne rallonge pas la durée de la phase chronique.

Le busulfan est la première molécule permettant d'obtenir une réponse hématologique complète (dans 23 à 54% des cas) mais elle permet rarement une réponse cytogénétique majeure.

De plus elle est responsable d'effets secondaires sévère comme l'aplasie médullaire, les fibroses pulmonaire, la stérilité, les cataractes ou la pigmentation cutanée [42].

En 1970, la découverte de l'hydroxyurée éclipse l'utilisation du busulfan. Plus efficace, elle permet d'obtenir des réponses hématologiques complètes dans 39 à 53 % des cas. Ses effets secondaires sont moins sévères et se caractérisent par une macrocytose, une atrophie cutanée responsable d'ulcère, une aphtose et une photosensibilisation.

Ce n'est qu'en 1999 que Silver prouve sa supériorité au busulfan en terme d'allongement significatif de la médiane de survie [43].

L'hydroxyurée est encore utilisée de nos jours chez les adultes avec une hyperleucocytose symptomatique ou avec une espérance de vie limitée.

Chez l'enfant le busulfan n'est plus utilisé à cause des effets secondaires majeurs, mais l'hydroxyurée est parfois instaurée en début de traitement par imatinib en cas d'hyperleucocytose.

2.7.2.2 Interféron α et aracytine

L'interféron α (IFN α) leucocytaire puis recombinant est introduit comme traitement de la LMC en 1983 lorsque Talpaz et al. démontrent une efficacité supérieure au busulfan ou à l'hydroxyurée pour obtenir une réponse hématologique et cytogénétique majeure [42–45].

L'IFN α est une cytokine possédant une action antiproliférative qui agit sur les cellules normales et tumorales mais son action dans la LMC reste encore inconnue.

Elle s'administre en voie sous cutanée est responsable de nombreux effets indésirables plus ou moins sévères pouvant amener à la diminution de dose ou l'arrêt du traitement. On observe fréquemment un syndrome pseudo-grippal prévenu par l'administration de paracétamol, on peut également observer un syndrome dépressif, une perte de poids, des manifestations immunologiques comme une hémolyse, une thrombopénie, une collagénose ou une hypothyroïdie. L'arrêt du traitement est réalisé en cas de toxicité grade III ou IV de type cardiomyopathie dilatée, trouble hépatique (cytolyse) ou toxicité neurologique.

Guilhot et al. prouvent en 1997 que l'association IFN α et aracytine (20mg/m²/j 10 jours par mois) offre de meilleures réponses que l'IFN α seul en terme de réponses cytogénétiques (taux de RCC à 12 mois respectivement de 41% contre 24%) et survie (survie globale à 3 ans respectivement de 85% contre 79%) [46]. Baccarani et al confirment en 2006 la supériorité de cette association en terme de réponse cytogénétique [47].

Le traitement de référence avant l'avènement des inhibiteurs de tyrosine kinase est alors IFN α 5MU/m²/j associé à aracytine 20mg/m²/j 10 jours par mois.

En pédiatrie, une étude française de phase II est réalisée en 2006 chez 14 enfants en phase chronique traités par IFN α et aracytine. Sept obtiennent une RHC avec une médiane de 3 mois de traitement, 7 une RCM avec une médiane de 12 mois. La survie sans progression est de 83% à 12 mois. Huit patients présente une toxicité de grade III ou IV [48].

2.7.3 Traitements actuels

2.7.3.1 Thérapies ciblées

Les protocoles thérapeutiques actuels utilisent l'hydroxyurée en traitement court pour diminuer rapidement de grande hyperleucocytose, puis un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase (ITK) BCR-ABL.

Des dérivés du groupement phénylaminopyrimidines ont la capacité d'inhiber l'activité tyrosine kinase d'ABL et d'induire une apoptose des lignées BCR-ABL [49]. Il agit par inhibition compétitive de l'adénosine triphosphate (ATP) au niveau du site catalytique de la protéine kinase (figure 7). La formation du complexe kinase-inhibiteur n'est possible que dans une conformation inactive de la protéine [23,50,51].

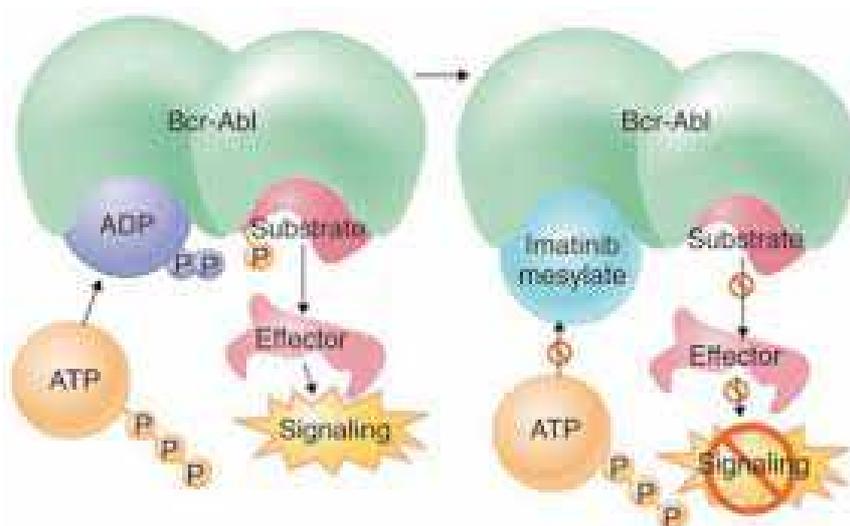


Figure 8 : Mécanisme d'action des ITK : exemple de l'imatinib mesylate [52]

ITK de première génération : l'imatinib mesylate

Les essais cliniques de phase I et II se sont déroulés entre 1998 et 2001. Druker et al. montrent chez les patients atteints de LMC en phase chronique résistants à l'IFN α une rémission hématologique complète dans 98% des cas dès le premier mois, 87% des patients ont une réponse cytogénétique complète à 60 mois [53]. Une étude de phase III (protocole IRIS) démontre la supériorité de l'imatinib sur le traitement de référence (IFN α et aracytine) en terme de réponse cytogénétique complète (respectivement 76,2% contre 14,5% $p < 0,001$), de survie sans événement (EFS) à 12 mois (respectivement 96,7% contre 91,5% $p < 0,001$) et en terme de tolérance et de qualité de vie [40]. Après 6 ans de suivi 90 % des patients sont vivants. Ces résultats ont été confirmés par d'autres études rétrospectives [54,55]. Les posologies d'imatinib testées dans ces différentes études recommande actuellement la dose de 400mg/j en traitement initial chez l'adulte [56]. La durée de traitement n'est à ce jour pas établie. Une étude française en 2010 retrouve chez 100 adultes après 2 ans d'imatinib et l'obtention d'une RMC que l'arrêt du traitement entraîne une rechute, la plupart du temps avant 6 mois, dans 61% des cas. La réintroduction de l'imatinib permet une nouvelle réponse moléculaire majeure ou complète. Il est par conséquent possible d'arrêter l'imatinib chez certains patients adultes avec surveillance rapprochée [57].

Chez l'enfant les doses sont calculées de manière comparable à celles de l'adulte car peu d'étude ont été réalisées devant la petite taille de la cohorte pédiatrique. Les posologies ainsi recommandées en traitement initial varient de 260mg/m²/j à 570 mg/m²/j correspondant de 400 à 800mg/j chez l'adulte [58]. Champagne en 2004 puis Millot en 2006 démontrent chez l'enfant l'efficacité de l'imatinib dans des essais de phase I et II avec l'obtention de réponse hématologique complète en 3 mois respectivement de 92% et de 80% et une RCC à 12 mois respectivement pour 83% et 60% des patients [58,59]. Actuellement l'arrêt de l'imatinib n'est pas recommandé chez l'enfant, une étude sur 6 patients ayant stoppé eux-

mêmes leur traitement montre une augmentation du transcrit BCR-ABL, et la perte de la RMM chez 83% d'entre eux [60].

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont des troubles hématologiques (neutropénie, thrombopénie, anémie), des troubles gastro intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), des œdèmes périphériques pouvant être importants mais toujours résolutifs, des myalgies, des arthralgies, des gynécomastie, des rash cutanée et des cytolyses hépatiques [59,61]. Tous ces effets sont dose-dépendante et nécessite parfois l'arrêt temporaire (neutropénie grade I ou II) ou définitif (neutropénie grade III ou IV) du traitement.

L'imatinib est métabolisé par le cytochrome CYP3A4, c'est ainsi que les inhibiteurs du CYP3A4 (imidazolés, sulfamides) augmentent la concentration plasmatique et les effets indésirables du médicament et que les activateurs (dexaméthasone, rifampicine, carbamazépine) en diminue le taux plasmatique et peuvent être à l'origine d'un échec thérapeutique. Il existe d'autres interactions médicamenteuses comme celle avec le paracétamol (l'imatinib inhibe l'O-glycuroconjugaison).

Résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase

La résistance peut être primaire et correspond à une maladie réfractaire avec une absence de réponse hématologique à 3 mois et cytogénétique à 6 mois.

Mais le plus souvent la résistance est secondaire avec une réponse hématologique et cytogénétique initiale suivie après 2-3 ans d'un échappement thérapeutique dont les mécanismes sont divers. Cet échappement est détecté précocement en biologie moléculaire par l'augmentation du taux de transcrit BCR-ABL de plus de 2 log sur deux examens consécutifs à 1 mois d'intervalle ou un taux persistant supérieur à 10^{-2} .

On observe chez 50% des patients en échec ou en progression l'augmentation de l'activité tyrosine kinase par mutations du domaine kinase de BCR-ABL. A ce jour plus de 80 mutations différentes sont décrites, elles aboutissent chaque fois à la substitution d'un acide

aminé. Ces mutations peuvent être classées en quatre types : celles modifiant le sites de liaison, celles modifiant la structure de l'imatinib, celles qui touchent la boucle d'activation (boucle A) et celles qui touchent la boucle P (phosphate de transfert de l'ATP), cette dernière étant de plus mauvais pronostic [62]. Les ITK de seconde génération ont un spectre de mutations plus étroit ce qui permet de moduler la résistance. Cependant la mutation T 315 I (thréonine - isoleucine) empêche la liaison hydrogène avec les ITK et est associée à une résistance à la majorité des ITK actuels (sauf le ponatinib).

On peut également observer dans certains cas, une amplification BCR-ABL par duplication du chromosome Ph.

Les autres cas sont secondaires à une diminution de la concentration cellulaire des ITK (inhibition de la pompe hOCT1 responsable d'une diminution de l'influx d'imatinib dans la cellule) ou à des interactions médicamenteuses comme décrit plus haut.

Les stratégies thérapeutiques possibles devant ces résistances sont soit l'augmentation de la posologie d'imatinib (340mg/m² chez l'enfant) efficaces dans certains cas soit le changement de classe avec relai par des ITK de 2ème génération (dasatinib, nilotinib).

ITK de deuxième génération : dasatinib et nilotinib

Les patients mauvais répondeurs et ceux qui évoluent (phase accélérée ou blastique) reçoivent un ITK de seconde génération ou sont allogreffés.

Pour la moitié des patients en échec avec un ITK de première génération, 55 % auront une survie sans progression à 5 ans avec un ITK de seconde génération.

Le dasatinib est actif sur de nombreuses mutations du domaine BCR-ABL [63]. Cortes retrouve dans une étude de phase II en 2007 des RHC chez 90% des patients en phase chronique et 52% de RCM. L'EFS est à 75% à 5 ans. La dose recommandée est de 70mgx2/j

Chez l'enfant seul des essais de phase I/II ont été menées, retrouvant des toxicités similaires à celles de l'imatinib avec notamment des nausées (31%), des céphalées (22%) et des troubles gastro intestinaux (diarrhées dans 21% des cas et vomissements dans 17%) [64,65]. Zwaan en 2013 étudie les doses de 60 à 120mg/m² et retrouve 82% de RCC et 47% de RMM en phase chronique contre 35% de RHC et 65% de RCC en phase avancée ou dans les leucémies aiguës lymphoblastiques Philadelphie positive.

Le nilotinib peut aussi être utilisé à la dose de 400mg x2/j. Les études chez l'enfant sont actuellement en cours.

2.7.3.2 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est à l'heure actuelle le seul traitement curatif de la LMC [66].

Elle peut être génoidentique lorsque le donneur est issu de la fratrie ou phénoïdentique lorsqu'il est issu des fichiers anonymes.

Avant d'injecter le greffon il est nécessaire de réaliser un conditionnement par chimiothérapie (cyclophosphamide et busulfan) afin d'éradiquer l'hématopoïèse anormale. Deux effets résultent de cette greffe, l'effet du greffon contre la leucémie (GVL = graft versus leukemia) permettant de détruire les cellules leucémiques et l'effet du greffon contre l'hôte (GVH = graft versus host) responsable de nombreux effets secondaires délétères. Les complications de la greffe sont nombreuses et responsable de la plupart des décès de ces patients (infections, GVH, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), hémorragies). De nos jours l'amélioration des soins de supports permet une meilleure prise en charge de ces complications et ainsi une diminution des décès toxiques.

Un score de risque de l'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) a été défini par Gratwohl A et al. en 1998 (tableau 4) [67]. Celui-ci permet d'estimer les chances de survie à 5 ans des patients greffés selon des critères de risque. Le score s'étend de 0 à 7 chez l'adulte et de 0 à 5 chez l'enfant. Respectivement pour les stades 0, 1, 2, 3, 4, 5, et 6/7 la survie à 5 ans est de 72%, 70%, 62%, 48%, 40%, 18%, et <22% et le risque de décès lié à la transplantation de 20%, 23%, 31%, 46%, 51%, 71%, et <73% [67,68].

Facteurs de risques		Score
Age du patient (années)	< 20	0
	20-40	1
	> 40	2
Phase de la maladie	Première phase chronique	0
	Phase accélérée	1
	Phase Blastique	2
Intervalle entre diagnostic et transplantation (mois)	<12	0
	>12	1
Type de donneur	HLA identique, donneurs intrafamiliaux	0
	Donneurs non apparentés, autres	1
Combinaison de sexe donneur/receveur	Toutes les autres	0
	Donneur femme / receveur homme	1

Tableau 4 : Score de risque EBMT (d'après Gratwohl [68])

Récemment Saussele a décrit dans une étude adulte de 2010, que le nombre de décès liés à la transplantation est de 8% et que 46% des patients souffrent de GVH chronique. La survie globale à 3 ans de ces patients est de 88% pour les patients greffés en phase chronique, 94 % pour les patients greffés en phase accélérée et 59 % pour les patients greffés en phase blastique [69]. Le taux de rechute post-allogreffe est de 10 à 20% à 4 ans.

Chez l'enfant une étude rétrospective chez 315 patients atteint de LMC greffés à été réalisée entre 1985 et 2001. La survie globale à 3 ans est de 65% en phase chronique et 39% en phases avancées. Il existe une différence entre les greffes génoidentique et phénoïdentique avec une survie de respectivement 75% et 46% en phase chronique [70].

En France cette différence est confirmée en 2003 avec une survie globale à 5 ans de 73% pour les greffes génoidentique contre 27% pour les greffe phénoïdentique [71].

En 2009, Suttorp rapporte la même différence avec une survie globale à 5 ans de 87% pour les transplantations avec donneur apparenté contre 45% pour les transplantations avec donneur non apparenté [72].

Malheureusement seulement 20% des patients dispose d'un donneur intrafamilial compatible.

2.7.4 Indications des différents traitements

En phase chronique le traitement de première intention recommandé est chez l'enfant comme chez l'adulte l'imatinib à la posologie de 260mg/m² et 400mg/j respectivement [73,74]. En phase accélérée le traitement recommandé est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Dans l'attente d'un donneur compatible un traitement par imatinib à dose augmentée 400mg/m² chez l'enfant et 600mg/j chez l'adulte est débuté. En cas d'échec et l'absence de mutation T315I les ITK de 2ème génération peuvent être introduits. En phase blastique, la LMC devient leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloblastique et son traitement est une urgence thérapeutique. Il repose sur les protocoles connus de leucémies aiguës avec chromosome Philadelphie composé d'une préphase avec des corticoïdes suivi rapidement d'une induction avec des chimiothérapies adaptées. La dose d'imatinib est alors de 500mg/m² chez l'enfant et 800mg chez l'adulte. La finalité dans cette stratégie thérapeutique reste l'allogreffe.

Des arbres décisionnels reprenant l'ensemble de recommandations selon les différentes phases de la maladie sont publiés chez l'enfant. Les deux derniers en date par

Andolina et al. en 2012 [75] et De La Fuente et al. en 2014 [74] sont présentés en figures 8 et 9.

D'autres voies thérapeutiques, impliquant des molécules des voies de signalisation, la vaccination, le trioxyde d'arsenic, sont en cours d'étude.

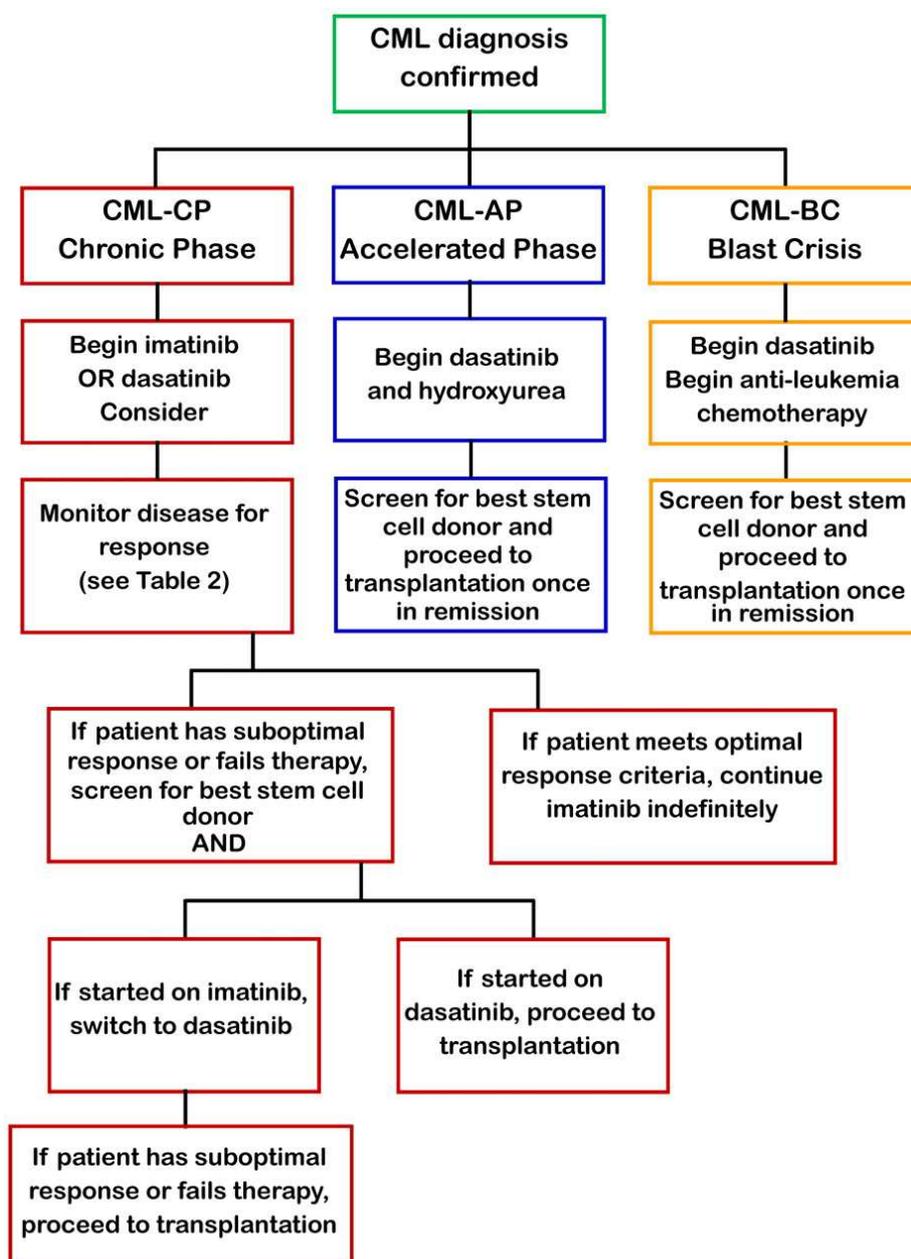
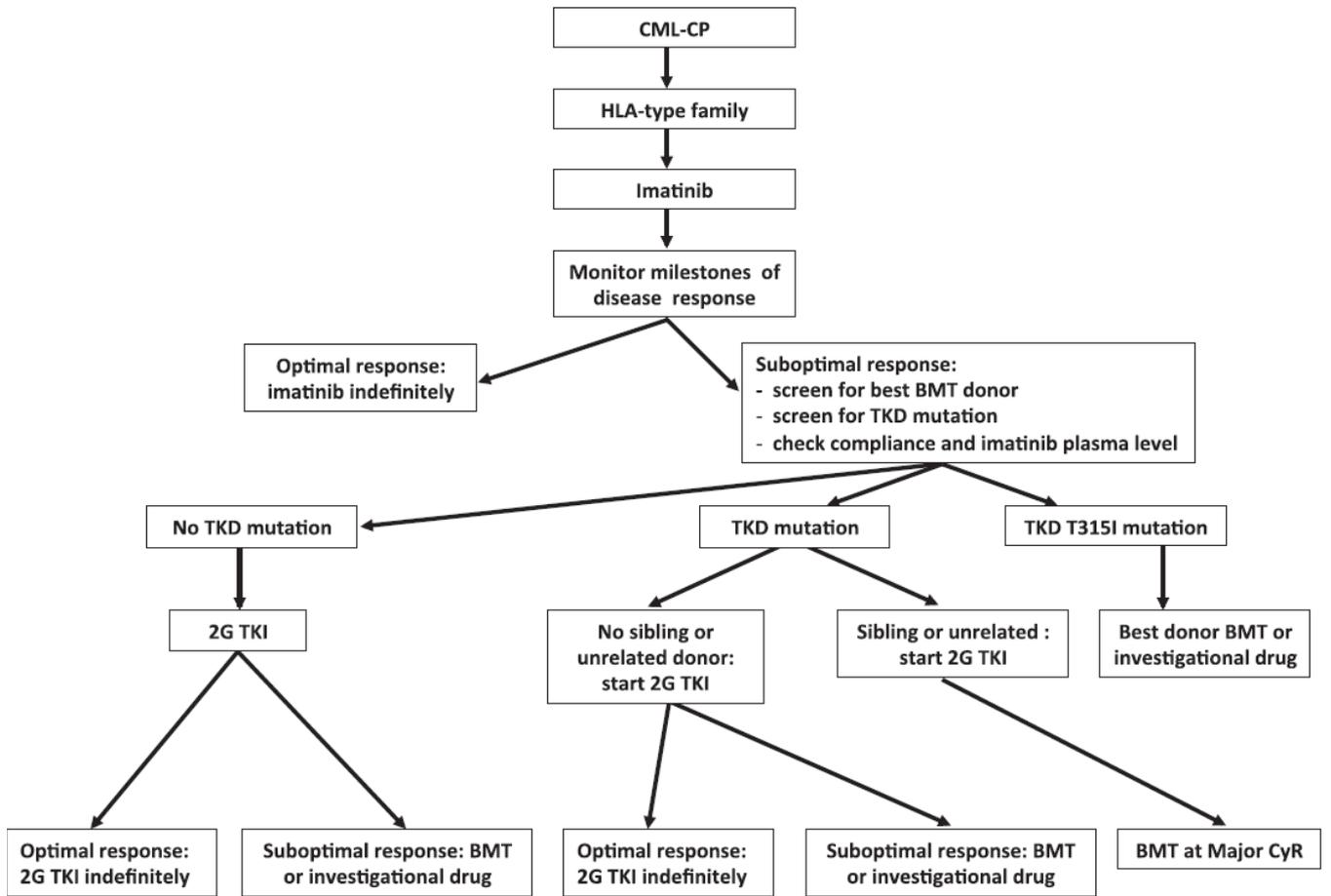
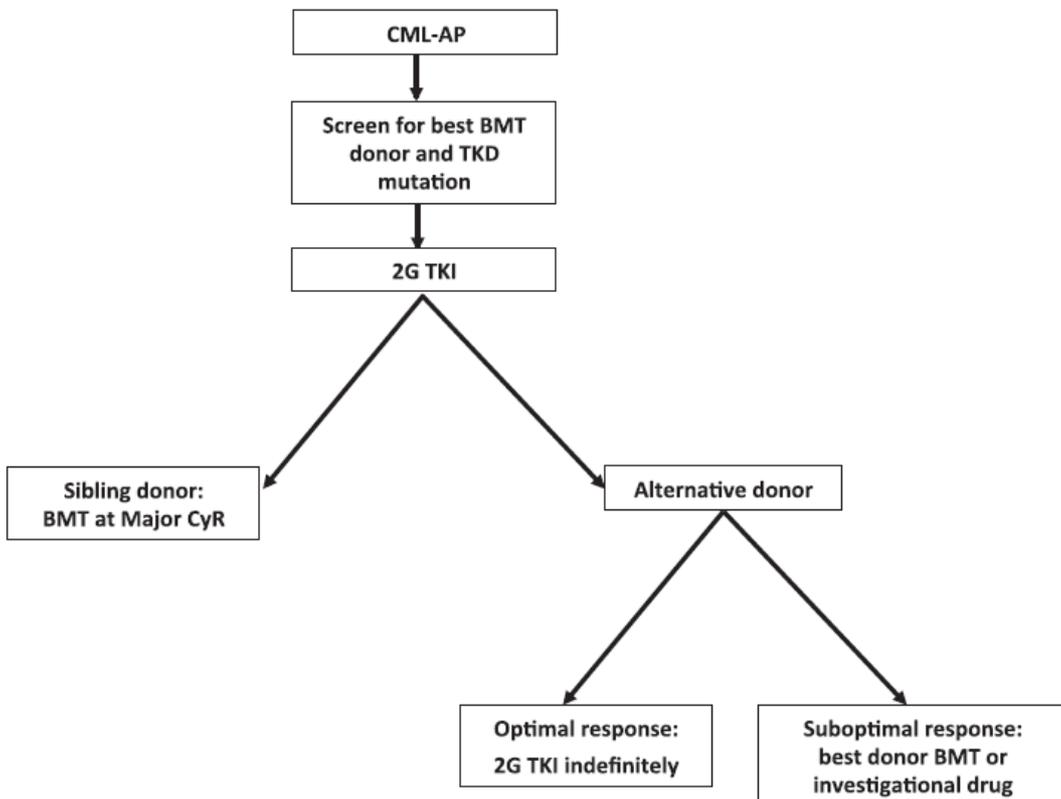


Figure 9 : Diagramme de traitement des LMC de l'enfant en 2012 (d'après Andolina [75])

a)



b)



c)

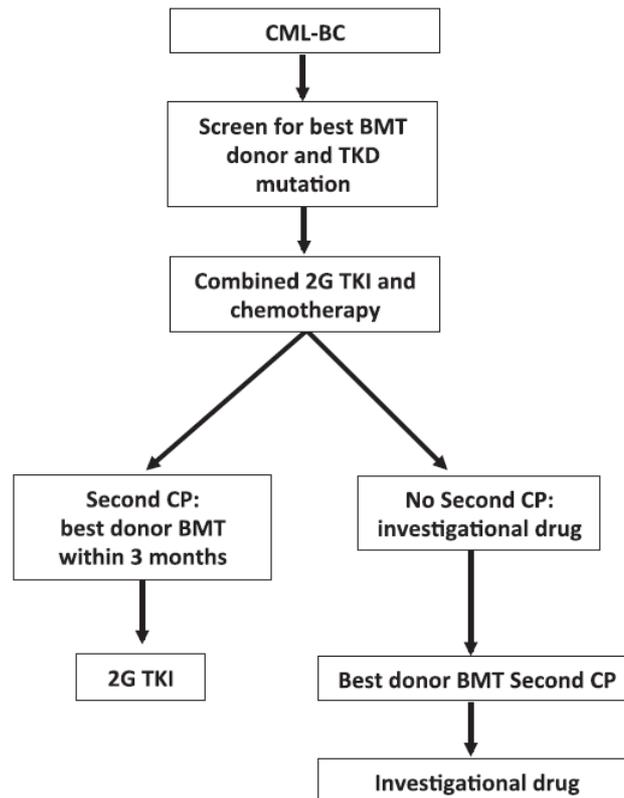


Figure 10 : Algorithme de traitement selon l'IBFM (international BFM) 2014 [74] :

a) en phase chronique (CP *chronic phase*) ; b) en phase accélérée (AP *accelerate phase*) et c) en phase blastique (BP *blastic phase*).

2.7.5 Surveillance

Un suivi rapproché doit donc être réalisé chez ces patients. Un examen clinique à 1, 3, 6, 9 et 12 mois avec un bilan biologique hebdomadaire le premier mois puis tous les 3 mois est instauré selon les recommandations ELN. L'analyse cytogénétique est faite à 6 mois pour évaluer la réponse puis tous les 6 mois jusqu'à obtention d'une RCC puis une fois par an. L'analyse moléculaire doit être faite tous les 3 mois sur sang périphérique ou moelle osseuse puis tous les 6 mois après obtention d'une RMM. Ces différents examens sont résumés dans le tableau 5, ils permettent de suivre l'évolution de la maladie et d'adapter les traitements.

Le caryotype médullaire (et non la FISH)	<ul style="list-style-type: none"> - Au diagnostic - À 3 mois - À 6 mois - Puis tous les 6 mois jusqu'à l'obtention d'une rémission cytogénétique complète confirmée - Ensuite 1 fois par an, si un monitoring moléculaire sanguin n'est pas possible - Toujours en cas d'échec (résistance primaire ou secondaire) <p>Et en cas d'anémie, leucopénie ou thrombopénie inexpliquée</p>
Analyse moléculaire (RT-Q-PCR)	<ul style="list-style-type: none"> - Tous les 3 mois sur le sang jusqu'à l'obtention d'une réponse moléculaire majeure (RMM, c'est-à-dire rapport BCR-ABL/ABL \leq 0,1%), confirmée à 3 mois. - Ensuite tous les 6 mois
Recherche moléculaire d'une mutation	<ul style="list-style-type: none"> - En cas de réponse suboptimale ou d'échec. Cette recherche est nécessaire avant la décision de proposer un traitement par ITK de 2nde génération

Tableau 5 : Surveillance et prise en charge des patients (d'après ELN 2009) [76]

3 Matériels et Méthodes

L'objectif principal de l'étude est de décrire la présence d'anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA) et de variants au diagnostic de leucémie myéloïde chronique chez l'enfant et l'adolescent et d'évaluer son impact éventuel sur l'évolution de la maladie, les réponses aux traitements et la survie des patients.

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique descriptive chez des enfants atteints d'une leucémie myéloïde chronique.

3.1 Matériels

Le recueil de données à été réalisé via le registre international des LMC de l'enfant et l'adolescent localisé au Centre d'Investigation Clinique du CHU de Poitiers Inserm 1402.

Le diagnostic de LMC a été posé sur l'association des signes cliniques et biologiques décrit précédemment et la présence d'un transcrit de fusion BCR-ABL.

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient :

- Patients âgés de moins de 18 ans lors du diagnostic
- Diagnostic de LMC posé entre le 1 janvier 2000 et le 31 décembre 2013
- Patients enregistrés dans la base de données du registre au 1 janvier 2014

Les critères de non inclusion étaient :

- Absence de caryotype (cytogénétique conventionnelle) réalisé au diagnostic
- Absence de la translocation t(9;22) sur le caryotype.

Tous les patients correspondant à ces critères ont été inclus, quelque soit la phase de la maladie et le type de traitement adopté.

Une phase qualitative à été réalisée permettant la vérification de tous les caryotypes des enfants enregistrés dans le registre, puis d'informations supplémentaires lorsque le caryotype au diagnostic comportait des anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA) ou des variants de la translocation t(9;22) (q34;q11).

Les données suivantes ont été recueillies pour tous les patients et contrôlées pour les patients présentant des ACA ou des variants:

- Date de naissance
- Sexe
- Date de diagnostic
- Taille du débord splénique sous costal en centimètres
- Données de l'hémogramme au diagnostic : nombre de plaquettes, hémoglobine, hématocrite, nombre de leucocytes, pourcentage d'éosinophiles, de basophiles, de blastes et de myélémie
- Données du myélogramme au diagnostic permettant de déterminer la phase de la maladie au diagnostic (blastes et promyélocytes)
- Caryotype au diagnostic sur moelle ou sang si moelle absente
- Score de Lansky [77]
- Score de Sokal et d'EUTOS calculés comme définit précédemment
- Traitement reçus (durée d'administration et posologie)
- Obtention ou non d'une réponse cytogénétique complète et délai d'obtention par rapport au J1 du traitement (évaluée sur 20 mitoses au moins).
- Evolution de la maladie : perte de la RCC, survenue d'une phase accélérée ou blastique, décès.
-

La population possédant uniquement la translocation t(9;22) est défini par le terme « population avec cytogénétique classique ».

Les autres patients sont définis par « patients présentant des anomalies cytogénétiques » ou « population avec ACA et/ou variants » et subdivisés en :

- « patients avec anomalies additionnelles cytogénétiques (ACA) » correspondant à la présence d'une translocation classique t(9;22) et d'anomalies supplémentaires (délétion, trisomie, duplication, inversion etc) excluant les variants.

- « patients avec variants » correspondant à une population présentant une translocation variante complexe impliquant les chromosomes 9, 22 et un ou plusieurs autres chromosomes, avec présence du transcrit de fusion BCR-ABL.

- « patients avec ACA et variants » correspondant à la population présentant une translocation variante complexe et la présence d'anomalies cytogénétiques additionnelles comme définit ci-dessus.

3.2 Population

Nous avons recueillis les données de 239 enfants dont le diagnostic de LMC a été posé entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2013. Ces patients issus de 35 centres (26 centres français et de 9 centres étrangers : Allemagne, Belgique, Croatie, Danemark, Honk Kong, Pays Bas, Pologne, République Tchèque et Slovaquie) sont enregistrés dans le registre international des LMC de l'enfant et de l'adolescent (I-CML-Ped Study).

Les patients ont été regroupés selon la phase de la maladie au diagnostic : phase chronique, phase accélérée ou phase blastique.

La phase de la maladie dans laquelle se présentaient les patients à été déterminée par l'investigateur local selon les critères de références au moment du diagnostic.

Puis quatre groupes ont été formés pour l'analyse statistique :

- Les patients présentant des anomalies additionnelles sur le caryotype de diagnostic
- Les patients présentant des variants de la translocation t(9;22) sur le caryotype de diagnostic
- Les patients présentant des anomalies additionnelles et des variants sur le caryotype au diagnostic
- Les patients ne présentant pas d'anomalies cytogénétiques additionnelles ou de variants sur le caryotype de diagnostic

3.3 Méthodes

3.3.1 Analyse cytogénétique

L'analyse cytogénétique a été réalisée sur au moins 20 métaphases en bandes G ou R après 24 à 48h de culture d'un prélèvement de moelle dans le meilleur cas ou de sang périphérique.

Le caryotype a été interprété selon les recommandations de l'ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) [78]. Seuls les patients Philadelphie positifs c'est-à-dire présentant la translocation t(9;22) au diagnostic ont été inclus et analysés par la suite.

La rémission cytogénétique a été définie selon les recommandations ELN [29,79].

3.3.2 Analyse statistique

La population est analysée quel que soit le traitement administré.

L'analyse descriptive a été réalisée sur l'ensemble de la cohorte puis par sous-groupe selon la phase de la maladie et le type d'anomalies caryotypiques.

Les variables qualitatives sont décrites par leurs effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites par leur médiane et leurs valeurs extrêmes.

L'obtention d'une rémission cytogénétique complète a été analysée par probabilité d'incidence cumulée et comparée entre différents groupes par test du log-rank [80]. La réponse moléculaire n'a pas été étudiée car la technique de dosage du transcrit BCR-ABL n'est pas harmonisée au niveau international [81].

Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

Pour cette analyse, seuls les patients en phase chronique ont été retenus. En effet, les phases accélérées et blastiques ont un pronostic moins bon que la phase chronique et devraient être analysées séparément, ce qui, à ce jour, n'est pas possible du fait de leur très faible effectif.

La survie globale (OS : *Overall Survival*) a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier chez tous les patients en fonction des phases de la maladie (chronique ou avancée) et du caryotype au diagnostic (cytogénétique classique, ACA et/ ou variant). La durée de survie a été calculée entre le diagnostic et la date de décès ou la date des dernières nouvelles si le patient est vivant [80]. Les taux estimés sont donnés avec leur intervalle de confiance à 95%. Les effectifs de patients avec anomalies étant très faibles, l'analyse est seulement descriptive.

L'analyse statistique a été réalisée dans l'unité de biostatistiques du Centre d'Investigation Clinique, Inserm 1402, à l'aide du logiciel SAS 9.3[®] (Cary NC, USA).

4 Résultats

4.1 Population

Le registre international des LMC de l'enfant recueillait les données de 273 enfants au moment de l'étude. Cinq d'entre eux ne présentaient pas la translocation t(9;22) au diagnostic et 29 n'avaient pas de cytogénétique conventionnelle rapportée. Nous avons pu analyser les données de 239 patients.

Sur les 239 patients inclus dans l'étude, 17 (7,1%) ont présentés des anomalies cytogénétiques au diagnostic différant de la translocation conventionnelle t(9;22).

Au diagnostic, un patient présentait une perte du Y sur une mitose. Après avis cytogénétique ce patient n'a pu être inclus dans l'étude. En effet la présence de cette anomalie sur une seule mitose n'était pas significative d'une délétion du Y qui doit être retrouvée sur 3 mitoses.

Les anomalies cytogénétiques observées chez ces 17 patients se répartissent en ACA (10 patients), en variants (5 patients) et en ACA et variants (2 patients). Leur cytogénétique et la phase de la maladie au diagnostic sont détaillées dans le tableau 6.

Chez les patients présentant des ACA on retrouve 2 duplication du chromosome Ph, 1 isochromosome dérivé du 22, 2 caryotypes complexes avec translocations additionnelles, 2 anomalies touchant le chromosome 3p26 (une addition et une inversion), un marqueur touchant le chromosome 3, un isochromosome 17p 11 et une trisomie 8. Quatre (40%) de ces anomalies sont dites majeures chez l'adulte (isochromosome dérivé du 22, duplication du chromosome Ph, trisomie 8).

Quatre variants sont issus d'une translocation complexe à 3 chromosomes (80%) avec pour trois d'entre eux l'implication du chromosome 1 avec des locus différents 1q12, 1q42 et 1q21 et un impliquant le chromosome 14. Le dernier est un variant issu d'une translocation complexe à 4 chromosomes avec l'implication des chromosomes 17 et 18.

Pour les 2 caryotypes complexes associant des ACA et des variants on observe l'implication du chromosome 8 dans les deux variants avec pour l'un l'association à une délétion du 8 et une trisomie 9 et pour l'autre une translocation additionnelle entre le chromosome 1 et 10.

Patients	Sexe	Caryotype au diagnostic	Phase de la maladie
<u>ACA</u>			
1	F	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[21]/47,idem,+8[1]	chronique
2	M	46,XY,add(3)(p26),t(9;22)(q34;q11)[20]	chronique
3	F	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[29]/46,idem,inv(3)(q21q26)[2]	chronique
4	M	46,XY,-9,t(9;22)(q34;q11),+der(22),t[9;22](q34;q11)[19]/ 46,XY,t(9;22)(q34;q11)[1]	blastique
5	M	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[18] / 47,XY,t(9;22)(q34;q11),+mar[?der(3)][2]	chronique
6	M	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[17]/46,XY,ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11.2)[3]	blastique
7	F	46,XX,t(2;7)(q31;q11),der(22)t(9;22)(q34;q11)[26]	chronique
8	M	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[1]/ 47- 49,sl,del(5)(q13q35),+21,+der(22)t(9;22)(q34;q11)[cp10]	chronique
9	F	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[15]/ 46,idem,idel(17)(p11)	chronique
10	F	46,XX,der(2)t(2;9)(p12;q21)t(2;6)(q11;q24)t(9;22)(q34;q11),der(6)t(6;22) (q24;q11)t(9;22)(q34;q11),der(9)t(2;9)(p12;q25),der(22)t(2;22)(q11;q11) [15]	chronique
<u>Variants</u>			
11	M	46,XY,t(9;22;14)(q34;q11;q32)[21]	chronique
12	F	46,XX,t(17;9;22;8)(q21;q34;q11;qter)[31]	chronique
13	M	46,XY,t(1;9;22)(q12;q34;q11)[20]	accélérée
14	F	46,XX,t(9;22;1)(q34;q11;q42)[20]	chronique
15	M	46,XY,t(9;22;1)(q34;q11;q21)[10]	blastique
<u>ACA + variants</u>			
16	M	46,XY,-8,+9,t(8;9;22),t(8;9;22)[8]/ 46,XY,-8,+9,t(8;9),t(8;9;22)[10]	blastique
17	M	46,XY,t(8;9;22)(q24;q34;q11)[29]/ 46,XY,t(8;9;22)(q24;q34;q11),t(1;10)[1]	chronique

Tableau 6 : Cytogénétique et phase de la maladie au diagnostic.
[X] correspond au nombre de mitoses

Les caractéristiques cliniques au diagnostic des 4 groupes de patients (caryotype avec ACA, avec variants, avec ACA et variants, classique) sont détaillées dans le tableau 7. Les caractéristiques biologiques et pronostiques sont détaillées dans le tableau 8.

Les 4 groupes de patients sont comparables concernant les données démographiques, cliniques et hématologiques au diagnostic (p non significatif).

L'incidence d'anomalies additionnelles augmente parallèlement à l'évolution de la maladie avec 5,3% d'ACA et/ou variants en phase chroniques, 14,3% en phase accélérée et 66,7% en phase blastique.

La présence d'ACA est plus fréquente en phase blastique que les deux autres types d'anomalies caryotypiques : variants ou ACA et variants. En effet les patients présentant des ACA représentent 33,3% des patients blastiques alors que les patients avec variants ou ACA et variants représentent chacun 16,7% de la population blastique. En phase accélérée les patients avec ACA et les patients avec variants représentent chacun 7,1% de la population alors qu'en phase chronique les ACA ont une fréquence de survenue de 3,3%, contre 1,4% pour les variants et 0,5% pour les ACA associées aux variants.

La répartition par tranche d'âge est semblable pour chaque groupe, la présence de signes cliniques également.

Le score de Lansky semble plus faible pour les patients présentant des ACA seules ou associées à des variants.

Caractéristiques	Patients avec anomalies additionnelles (N=10)	Patients avec variants (N=5)	Patients avec anomalies additionnelles et variants (N=2)	Patients avec cytogénétique classique (N=222)
Age médian, années (extrêmes)	13 (5-16)	14 (9-17)	11 (6-17)	12 (1-18)
<u>Age au diagnostic</u>				
0-4 ans, N (%)	0	0	0	16 (7,2)
4-10ans, N (%)	2 (20)	1 (20)	1 (50)	47 (21,2)
> 10 ans, N (%)	8 (80)	4 (80)	1 (50)	159 (71,6)
Sexe garçon/fille, N (%)	5/5 (50/50)	3/2 (60/40)	2/0 (100/0)	125/97 (56,3/43,7)
Splénomégalie, N (%)	7 (87,5)	3 (75)	2 (100)	158 (74,53)
Débord splénique, cm (extrêmes)	15 (9-19)	11 (8-15)	8 (6-10)	10,5 (1-25)
Hépatomégalie, N (%)	4 (57,2)	0	1 (50)	84 (40)
Asthénie, N (%)	3 (42,8)	2 (50)	2 (100)	70 (33,3)
Fièvre, N (%)	1 (12,5)	0	1 (50)	47 (22,3)
Douleurs abdominales N (%)	3 (42,82)	1 (25)	0	38 (18,1)
<u>Score de Lansky</u>				
100, N (%)	1 (20)	3 (100)	0	116 (61,7)
50-100, N (%)	4 (80)	0	1 (50)	67 (35,6)
< 50, N (%)	0	0	1 (50)	5 (2,7)

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques de la population étudiée

Caractéristiques	Patients avec anomalies additionnelles (N=10)	Patients avec variants (N=5)	Patients avec anomalies additionnelles et variants (N=2)	Patients avec cytogénétique classique (N=222)
<u>Données de l'hémogramme</u>				
Taux Hb médian, g/dl (extrêmes)	9,1 (5,7-13)	8,6 (7,7-9,2)	7,8 (7,5-8,1)	9,6 (3,1-17)
Taux Ht médian, % (extrêmes)	26,9 (14-39)	25,7 (21,5-29,3)	23,3 (22,5-24)	28,5 (14-51)
Taux plaquettes médian, G/L (extrêmes)	377,5 (113-993)	485 (466-551)	178 (106-253)	500 (5-4220)
Taux de leucocytes médian, G/L (extrêmes)	351 (96-769)	346 (172-605)	536 (481-592)	223 (5-1037)
Pourcentage de blastes circulants médian, % (extrêmes)	4 (0-32)	3,5 (0-14)	20,5 (0-41)	1 (0-62)
Pourcentage d'éosinophiles médian, % (extrêmes)	3 (1-5)	3 (1-7)	4,5 (4-5)	2,8 (0-21)
Pourcentage de basophiles médian, % (extrêmes)	2 (0-6)	3,5 (2-6)	3 (3-3)	3 (0-25)
<u>Phase de la maladie, N(%)</u>				
Chronique	7 (70)	3 (60)	1 (50)	197 (93,4)
Accélérée	1 (10)	1 (20)	0	12 (5,7)
Blastique	2 (20)	1 (20)	1 (50)	2 (0,9)
<u>Score de Sokal, N (%)</u>				
Bas risque	0	0	0	36 (19,9)
Risque intermédiaire	2 (33,3)	2 (50)	0	59 (32,6)
Haut risque	4 (66,7)	2 (50)	2 (100)	86 (47,5)
<u>Score EURO (Hasford), N (%)</u>				
Bas risque	0	2 (50)	0	92 (52,6)
Risque intermédiaire	3 (60)	1 (25)	1 (50)	59 (33,7)
Haut risque	2 (40)	1 (25)	1 (50)	24 (13,7)
<u>Score EUTOS, N (%)</u>				
Bas risque	2 (40)	3 (75)	2 (100)	132 (73,7)
Haut risque	3 (60)	1 (25)	0	47 (26,3)

Tableau 8 : Caractéristiques biologiques et pronostiques de la population étudiée

Les patients ont été regroupés selon la phase de la maladie au diagnostic (phase chronique, phases avancées (accélérée ou blastique). Ceci nous a permis de réaliser des analyses descriptives et statistiques par phases.

Patients en phase chronique

Au diagnostic 87% (208/239) de la population se présentent en phase chronique, 197 ont avec une cytogénétique classique, 7 des ACA, 3 des variants et 1 des ACA et variants.

Dans la population en phase chronique présentant une cytogénétique classique, nous retrouvons une prédominance masculine avec 55,84% de garçons (N=110/197), dans la population présentant des ACA ou des variants la majorité des patients est de sexe féminin avec respectivement seulement 28,57% de garçons (N=2/7) et 33,33% de garçons (N=1/3). Un seul patient de sexe masculin présente une anomalie cytogénétiques additionnelle et variants en phase chronique au diagnostic.

Les signes cliniques de la maladie sont peu présents au diagnostic avec la présence d'asthénie dans environ 30% des cas (27% chez les patients avec ACA et/ou variants et 35% pour ceux avec une cytogénétique classique), la fièvre est absente chez tous les patients présentant des ACA et/ou variants et présente chez 21% de la population avec une cytogénétique classique, l'hépatomégalie est présente dans environ 30% des cas (27% chez les patients avec ACA et/ou variants contre 39% chez ceux avec une cytogénétique classique). Le seul signe présent de manière quasi constante quelque soit le sous groupe (avec ou sans anomalies) est la splénomégalie retrouvée chez 73% des enfants (tableau 9).

Caractéristiques	Patients avec anomalies additionnelles (N=7)	Patients avec variants (N=3)	Patients avec anomalies additionnelles et variants (N=1)	Patients avec cytogénétique classique (N=197)
Age médian, années (extrêmes)	12 (5-16)	14 (9-17)	17	12 (1-18)
<u>Age au diagnostic</u>				
0-4 ans, N (%)	0	0	0	15 (7,6)
4-10ans, N (%)	2 (28,6)	1 (33,3)	0	40 (20,4)
> 10 ans, N (%)	5 (71,4)	2 (66,7)	1 (100)	142 (72)
Sexe garçon/fille, N (%)	2/5 (28,6/71,4)	1/2 (33,3/66,7)	1/0 (100/0)	110/87 (55,8/44,1)
Splénomégalie, N (%)	5 (100)	2 (66,7)	1 (100)	142 (73,58)
Débord splénique, cm (extrêmes)	15 (15-19)	9,5 (8-11)	10	10 (1-25)
Hépatomégalie, N (%)	2 (50)	0	1 (100)	75 (39,3)
Asthénie, N (%)	1 (25)	1 (33,3)	1 (100)	67 (35)
Fièvre, N (%)	0	0	0	41 (21,3)
Douleurs abdominales, N (%)	2 (50)	1 (33,3)	0	35 (18,3)
<u>Score de Lansky</u>				
100, N (%)	0	2 (100)	0	110 (63,2)
50-100, N (%)	3 (100)	0	1 (100)	59 (33,9)
< 50, N (%)	0	0	0	5 (2,9)

Tableau 9 : Caractéristiques cliniques des patients en phase chronique

Les groupes sont comparables concernant les données de l'hémogramme au diagnostic (p non significatif).

Les patients avec ACA et/ou variants présentent une incidence cumulée de haut risque de 57% pour le score de Sokal et de 28,6% pour le score EUTOS (tableau 10).

Caractéristiques	Patients avec anomalies additionnelles (N=7)	Patients avec variants (N=3)	Patients avec anomalies additionnelles et variants (N=1)	Patients avec cytogénétique classique (N=197)
<u>Données de l'hémogramme</u>				
Taux Hb médian, g/dl (extrêmes)	8,6 (5,7-11,5)	9,2 (7,7-9,2)	8,1	9,7 (3,1-17)
Taux Ht médian, % (extrêmes)	27,7 (14-36)	29,2 (21,5-29,3)	24	29 (14-51)
Taux plaquettes médian, G/L (extrêmes)	420 (181-993)	478 (466-551)	253	500 (5-4220)
Taux de leucocytes médian, G/L (extrêmes)	264 (96-769)	303 (172-387)	481	218 (5-1037)
Pourcentage de blastes circulants médian, % (extrêmes)	3 (0-5)	3 (0-4)	0	1 (0-13)
Pourcentage d'éosinophiles médian, % (extrêmes)	3 (1-5)	3 (1-5)	5	2 (0-14)
Pourcentage de basophiles médian, % (extrêmes)	2 (0-6)	3 (2-4)	3	3 (0-16)
<u>Score de Sokal, N (%)</u>				
Bas risque	0	0	0	36 (21,3)
Risque intermédiaire	1 (33,33)	2 (66,7)	0	58 (34,3)
Haut risque	2 (66,67)	1 (33,3)	1 (100)	75 (44,4)
<u>Score EURO (Hasford), N (%)</u>				
Bas risque	0	2 (66,7)	0	91 (55,15)
Risque intermédiaire	3 (100)	1 (33,3)	1 (100)	58 (35,2)
Haut risque	0	0	0	16 (9,7)
<u>Score EUTOS, N (%)</u>				
Bas risque	1(33,3)	3 (100)	1 (100)	125 (74,9)
Haut risque	2 (66,7)	0	0	42 (25,1)

Tableau 10 : Caractéristiques biologiques et pronostiques des patients en phase chronique

Patients en phase accélérée ou blastique

Au diagnostic 2,5% (6/239) de la population est en phase blastique (2 avec cytogénétique classique, 2 avec ACA, 1 avec ACA + variants et 1 avec variant) et 5,8% (14/239) en phase accélérée (12 avec cytogénétique classique, 1 avec ACA et 1 avec variant).

Parmi les patients en phase blastique 4 (80%) souffraient d'une transformation lymphoblastique de la maladie (1 patient avec cytogénétique classique, 2 patients avec ACA et 1 avec variant), la seule acutisation myéloblastique concernait 1 patient avec ACA et variant. Les données sont manquantes pour 1 patient avec cytogénétique classique.

Les signes cliniques semblent plus présents qu'en phase chronique avec 80% d'asthénie chez les patients avec ACA et/ou variants mais seulement 21% dans la population avec une cytogénétique classique, 35% de fièvre dans les deux sous groupes, la splénomégalie est toujours très présente chez plus de 85% des patients.

Cependant les patients présentant des variants seuls semblent moins symptomatiques que les autres patients avec un score de Lansky meilleur (tableau 11).

Caractéristiques	Patients avec anomalies additionnelles (N=3)	Patients avec variants (N=2)	Patients avec anomalies additionnelles et variants (N=1)	Patients avec cytogénétique classique (N=14)
Age médian, années (extrêmes)	14 (11-15)	13 (12-14)	6	14 (3-18)
<u>Age au diagnostic</u>				
0-4 ans, N (%)	0	0	0	1 (7,2)
4-10ans, N (%)	0	0	1 (100)	4 (28,6)
> 10 ans, N (%)	3 (100)	2 (100)	0	9 (64,2)
Sexe garçon/fille, N (%)	3/0 (100/0)	2/0 (100/0)	1/0 (100/0)	9/5 (64,3/35,7)
Splénomégalie, N (%)	2 (66,7)	1 (100)	1 (100)	12 (85,7)
Débord splénique, cm (extrêmes)	13,5 (9-18)	15	6	15 (2-20)
Hépatomégalie, N (%)	2 (66,7)	0	0	9 (64,3)
Asthénie, N (%)	2 (66,7)	1 (100)	1 (100)	3 (21,4)
Fièvre, N (%)	1 (33,3)	0	1 (100)	5 (35,7)
Douleurs abdominales, N (%)	1 (33,3)	0	0	3 (21,4)
<u>Score de Lansky</u>				
100, N (%)	1 (50)	1 (100)	0	4 (40)
50-100, N (%)	1 (50)	0	0	6 (60)
< 50, N (%)	0	0	1 (100)	0

Tableau 11 : Caractéristiques cliniques des patients en phases avancées

Au niveau de l'hémogramme les taux de leucocytes et de blastes sont plus importants que chez les patients en phase chronique, ceci en rapport même avec la définition des phases avancées. Le score de Sokal est de haut risque chez 93,75% des patients (avec ou sans anomalies). Le score EURO est de haut risque chez 85% des patients (avec ou sans anomalies).

Le tableau 12 reprend les données biologiques et pronostiques des patients en phases avancées.

Caractéristiques	Patients avec anomalies additionnelles (N=3)	Patients avec variants (N=2)	Patients avec anomalies additionnelles et variants (N=1)	Patients avec cytogénétique classique (N=14)
<u>Données de l'hémogramme</u>				
Taux Hb médian, g/dl (extrêmes)	9,5 (8,7-13)	8	7,5	8,5 (5,1 – 12,3)
Taux Ht médian, % (extrêmes)	26,1 (24-39)	22,2	22,5	25,1 (16-36,9)
Taux plaquettes médian, G/L (extrêmes)	172 (113-542)	492	106	527 (89-1400)
Taux de leucocytes médian, G/L (extrêmes)	531 (96-559)	605	592	321 (60-595)
Pourcentage de blastes circulants médian, % (extrêmes)	21 (4-32,5)	14	41	17 (0-62)
Pourcentage d'éosinophiles médian, % (extrêmes)	1,8 (1,5-2)	7	4	4 (2-21)
Pourcentage de basophiles médian, % (extrêmes)	2,3 (1-3,5)	6	3	3,5 (0-25)
<u>Score de Sokal, N (%)</u>				
Bas risque	0	0	0	0
Risque intermédiaire	1 (33.33)	0	0	0
Haut risque	2 (66.67)	1 (100)	1 (100)	11 (100)
<u>Score EURO (Hasford), N (%)</u>				
Bas risque	0	0	0	1 (10)
Risque intermédiaire	0	0	0	1 (10)
Haut risque	2 (100)	1 (100)	1 (100)	8 (80)
<u>Score EUTOS, N (%)</u>				
Bas risque	1 (50)	0	1 (100)	6 (54,5)
Haut risque	1 (50)	1 (100)	0	5 (45,5)

Tableau 12 : Caractéristiques biologiques et pronostiques des patients en phases avancées

4.2 Traitement reçus

Les patients ont été analysés en intention de traiter. Les traitements reçus, bien qu'hétérogènes, sont résumés dans le tableau 13. Nous avons pu recueillir les données concernant les traitements de 198 patients en phase chronique (189 avec cytogénétique classique et 9 avec ACA et/ou variants). Les données de 10 patients non pas été renseignées (8 de la population avec cytogénétique classique et 2 de la population avec ACA et/ou variants). En phase accélérée nous avons recueilli l'ensemble des données de la population soit 14 patients (12 sans anomalies et 2 avec). En phase blastique les données d'un patient sont manquantes (patient présentant des anomalies au diagnostic). Les données de 5 patients ont été recueillies (2 sans anomalies et 3 avec anomalies).

Les traitements reçus par les patients sont divers avec une médiane de 2 lignes pour les patients en phase chronique et une médiane de 3 lignes pour les patients en phases accélérée ou blastique.

Le traitement le plus administré en première ligne est l'imatinib. Il est utilisé seul chez 56,5% des patients en phase chronique, 54% en phase accélérée et 60% en phase blastique. L'imatinib est associé à l'hydroxyurée chez environ 40,2% des patients en phase chronique, 46% en phase accélérée et 30% en phase blastique.

La prévalence de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques augmente avec l'avancée dans le nombre de lignes et l'avancée de la maladie pour devenir le traitement quasi exclusif à partir de la 5^{ème} ligne : 61,5% des patients quelque soit la phase de leur maladie sont greffés en 5^{ème} ligne. Aucune allogreffe de CSH n'a lieu en première ligne cependant 3 patients ont seulement reçus de l'hydroxyurée avant la greffe.

Traitements	1ère ligne		2ème ligne		3ème ligne		4ème ligne		5ème ligne et +	
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Hydroxyurée										
Phase chronique	75(40)	4(44)	12(9,5)	1(12,5)	2(3,4)	0	0	0	0	0
Phase accélérée	5(45,5)	1(50)	1(12,5)	0	0	0	0	0	0	0
Phase blastique	0	1(33,3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Imatinib										
Phase chronique	107(56,5)	5(56)	66(52,4)	3(37,5)	4(6,8)	0	9(36)	1(50)	1(10)	0
Phase accélérée	6(54,5)	1(50)	5(62,5)	1(100)	1(20)	0	0	0	0	0
Phase blastique	2(100)	1(33,3)	0	2(66,6)	0	0	0	0	0	0
Dasatinib										
Phase chronique	0	0	18(14,3)	3(37,5)	18(30,5)	0	1(4)	0	1(10)	0
Phase accélérée	0	0	1(12,5)	0	4(80)	1(50)	1(33,3)	0	0	0
Phase blastique	0	0	2(100)	0	0	1(50)	0	0	0	0
Nilotinib										
Phase chronique	0	0	0	0	6(10,3)	0	5(20)	0	3(30)	0
Phase accélérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Phase blastique	0	0	0	0	1(50)	0	1(100)	0	0	0
IFN + Aracytine										
Phase chronique	4(2)	0	14(11,1)	1(12,5)	13(22)	1(100)	2(8)	0	0	0
Phase accélérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Phase blastique	0	1(33,3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Allogreffe CSH										
Phase chronique	0	0	13(10,3)	0	13(22)	0	6(24)	1(50)	5(50)	0
Phase accélérée	0	0	1(12,5)	0	0	0	1(33,3)	1(50)	1(100)	1(100)
Phase blastique	0	0	0	0	0	1(50)	0	0	1(100)	0
Chimiothérapie										
Phase chronique	3(1,5)	0	1(0,8)	0	3(5)	0	2(8)	0	0	0
Phase accélérée	0	0	0	0	0	1(50)	1(33,3)	1(50)	0	0
Phase blastique	0	0	0	1(33,3)	0	0	0	1(100)	0	0
Autres										
Phase chronique	0	0	2(1,6)	0	0	0	0	0	0	0
Phase accélérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Phase blastique	0	0	0	0	1(50)	0	0	0	0	0

Tableau 13 : Comparatif des traitements reçus entre les patients avec cytogénétique classique (1ère colonne) et les patients présentant des ACA et/ou variant (2ème colonne)

4.3 Réponse au traitement et survie

Le suivi médian des patients dans l'étude est de 43 mois (extrêmes : 3-161)

La réponse au traitement à été évaluée par l'obtention ou non d'une réponse cytogénétique complète et par son délai d'obtention à partir du J1 du traitement.

Seuls les patients en phase chronique ont été analysés.

En phase chronique, les patients présentant une cytogénétique classique sont 127 (63,8 %) à avoir obtenu une RCC (174 patients en phase chronique évaluables pour la réponse cytogénétique) avec un délai médian d'obtention de la RCC de 7 mois (extrêmes : 1-71). Les patients présentant des ACA et/ou variants sont 9 (81,8 %) à avoir obtenu une RCC avec un délai médian de 8 mois (extrêmes : 3-32).

L'analyse statistique ne retrouve pas de différence significative pour l'obtention d'une RCC entre les patients ayant une cytogénétique classique au diagnostic et les autres (ACA et/ou variants). L'incidence cumulée de RCC à 18 mois en phase chronique est de 88% (95% CI : 82 % - 93%) pour les patients avec cytogénétique classique et de 70% (95% CI : 42 % - 93%) pour les patients avec ACA et/ou variants, (p= 0.151).

Chez les patients présentant des ACA et/ou variants, 4 (23,5%) ont présentés une progression de la maladie avec passage en phase accélérée ou blastique, 3 (17,6%) d'entre eux sont décédés suite à cette progression. Dans la population présentant une cytogénétique classique, 8 (3,3%) patients ont présentés une progression de la maladie et 3 (1,3%) patients sont décédés : 1 suite à l'accélération de la maladie, et 2 de décès toxique post allogreffe de CSH (1 patient suite à une GVH digestive compliquée d'une pneumopathie bilatérale et 1 suite à une infection par *cryptococcus laurenti*).

La survie globale à 36 mois en phase chronique est de 98% (95% CI : 94 % - 100%) pour les patients avec cytogénétique classique et de 88% (95% CI : 39 % - 98%) pour les patients présentant des ACA et/ ou variants ($p = 0.042$). La survie globale à 36 mois pour les patients avec ACA est de 75% (95% CI: 13% - 96 %), alors qu'elle est de 100% pour les patients avec variants ou ACA et variants. La figure 10 représente la survie globale en phase chronique des quatre groupes de patients (cytogénétique classique, ACA, variants, ACA et variants).

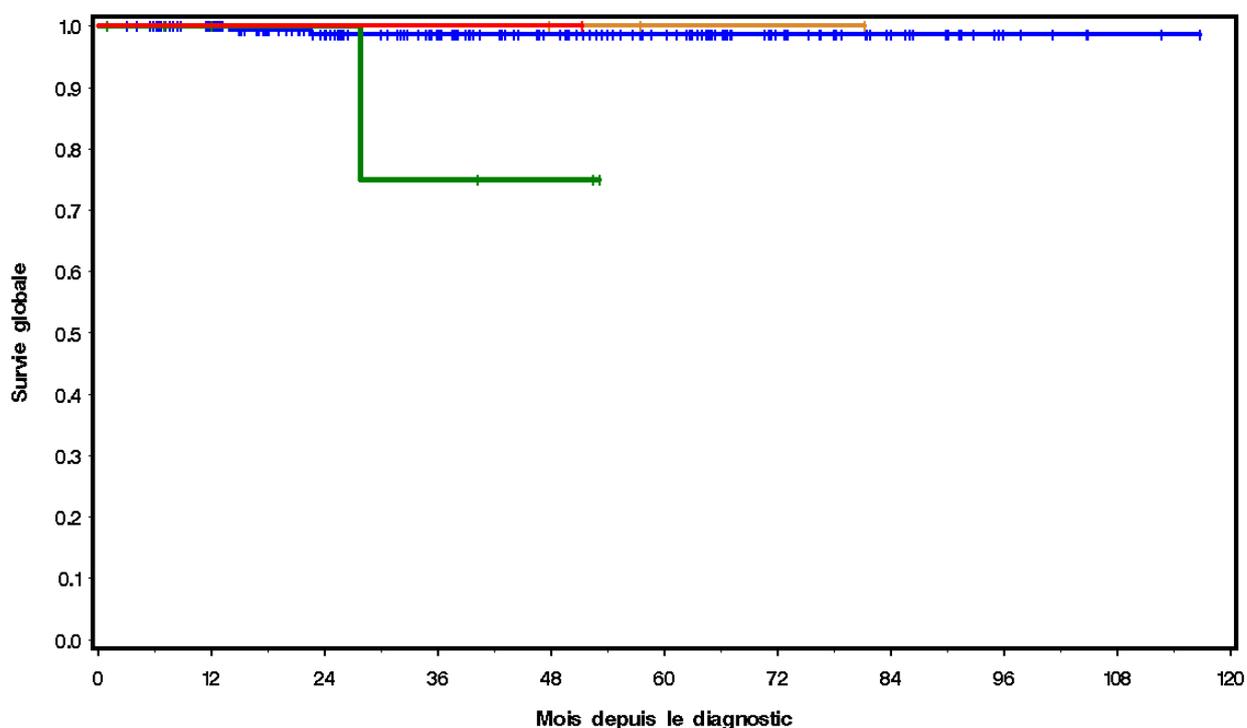


Figure 11 : Survie globale des patients en phase chronique selon la cytogénétique au diagnostic

Courbe bleue : population avec cytogénétique classique, courbe verte : ACA, courbe orange : variants et courbe rouge ACA+ variants.

La survie globale à 36 mois en phase avancée de la maladie est de 100% dans la population avec cytogénétique classique, 50% (95% CI : 1%-91%) dans la population avec ACA et de 100% dans les populations avec variants ou ACA et variants (figure 11).

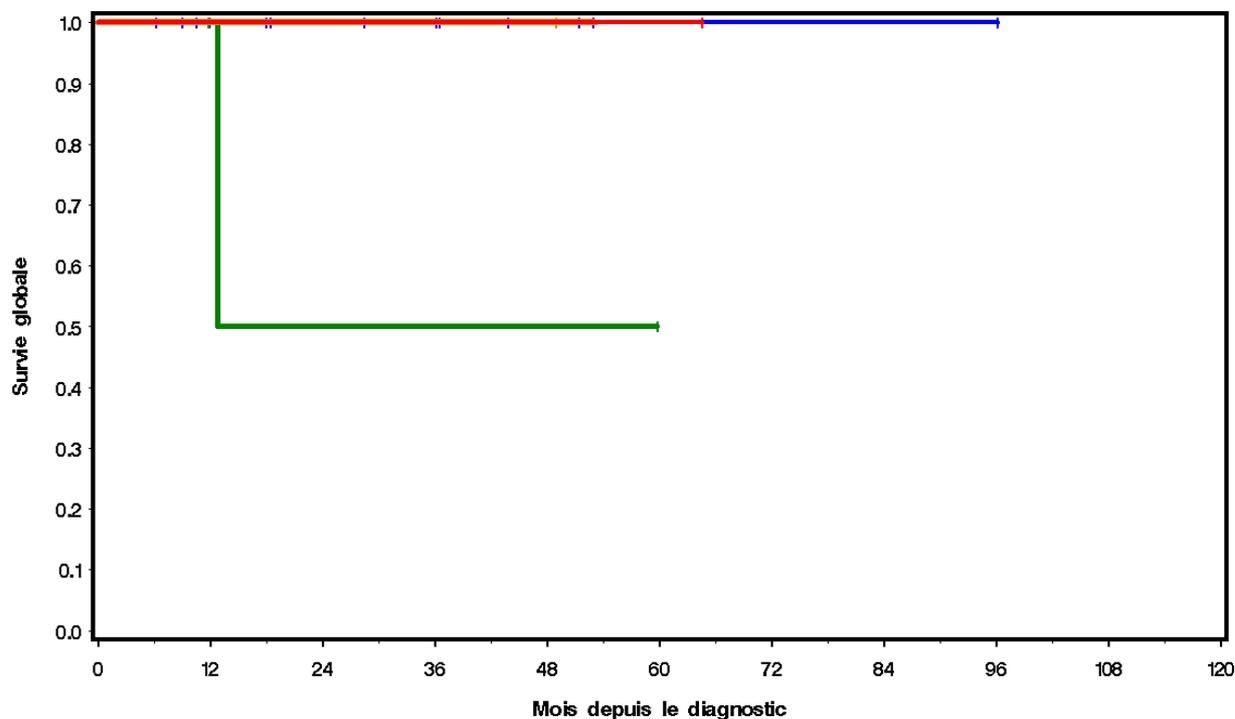


Figure 12 : Survie globale des patients en phases avancées selon la cytogénétique au diagnostic

Courbe bleue : population avec cytogénétique classique, courbe verte : ACA, courbe orange : variants et courbe rouge ACA+ variants.

5 Discussion

5.1 Etude descriptive

Depuis plusieurs années des études sont menées chez l'adulte permettant une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, d'établir des facteurs pronostiques et de mettre en place de nouveaux traitements.

Cette maladie est rare chez l'enfant et l'adolescent et le peu d'études réalisées souffrent d'une puissance statistique faible du fait de trop petites cohortes.

Au diagnostic la présence d'ACA est observée dans environ 5% des cas chez l'adulte en phase chronique [79–81]. Cependant ces anomalies sont souvent associées à l'évolution de la maladie et leur incidence augmente dans les phases avancées avec 30% d'anomalies en phase avancée et 70% en phase blastique [83,85]. La présence de variants de la translocation $t(9;22)$ est décrite dans 5% des cas de LMC en phase chronique. Chez l'adulte 8,7% des patients en phase chronique présentent l'association d'ACA et de variants [86].

L'impact pronostique de ces anomalies cytogénétiques (ACA et variants) au diagnostic a été étudié chez l'adulte dans de nombreuses études, mais aucune n'a été réalisée chez l'enfant. La plupart de ces études incluaient des patients en phase chronique de la maladie [84,87].

Actuellement l'ELN (European Leukemia Net) considère la présence d'ACA au diagnostic comme un signe d'alerte, considérant que celles-ci ont un impact péjoratif sur les réponses aux traitements et la survie [29].

Dans notre étude nous rapportons une large série pédiatrique de 239 patients dont 208 en phase chronique, 14 en phase accélérée et 6 en phase blastique.

Les anomalies caryotypiques ACA et/ou variants surviennent, avec une fréquence similaire à l'adulte, dans 7,1% des cas (17 patients/239) toutes phases de maladie confondues. Elles se répartissent en 4,2% d'ACA, 2,1% de variants et 0,8% d'ACA associées à des variants.

L'incidence d'anomalies additionnelles est associée à l'évolution de la maladie avec 5,3% d'ACA et/ou variants en phase chroniques, 14,3% en phase accélérée et 66,7% en phase blastique.

Dans cette série pédiatrique, les patients présentant des ACA sont plus fréquemment en phase avancées de la maladie au diagnostic. Seulement 70% sont en phase chronique contre 93,4% pour les patients avec cytogénétique classique et 20% sont en phase blastique contre seulement 0,9% dans la population avec cytogénétique classique.

Contrairement à ce qui est rapporté chez l'adulte [84,88], en phase chronique on note une prédominance féminine chez les patients présentant des ACA au diagnostic avec un sexe ratio de 0,46 alors qu'en phase accélérée ou blastique, la prédominance masculine connue est retrouvée avec 100% de garçons.

Il n'y a pas de différence significative chez l'enfant concernant l'âge médian de la survenue de la maladie entre les patients présentant des ACA et/ou variants et ceux avec une cytogénétique classique.

Les 4 groupes sont également comparables en ce qui concerne les signes cliniques (asthénie, fièvre, douleur abdominale, splénomégalie, hépatomégalie), les signes biologiques (hémoglobine, hématocrite, plaquettes) et les scores pronostiques (Sokal, EURO et EUTOS). Cependant le score de Lansky représentant l'état général de l'enfant est moins élevé chez les patients présentant des ACA et/ou variants ($p=0,02$), probablement secondaire à la fréquence plus importante de phases avancées dans cette population.

En phase chronique le score de Sokal est haut dans 57% des cas pour les patients avec ACA et/ou variants contre 44,4% dans la population avec cytogénétique classique, soit en proportion plus importante dans la population pédiatrique que dans la population adulte où le score de Sokal est haut dans 38% et 23% des cas respectivement [84]. Les scores d'EURO et EUTOS paraissent moins discriminants en terme de pronostic chez l'enfant. En effet il y a peu de patients classés en haut risques avec aucun pour le score EURO et seulement 28,6% pour le score EUTOS contre 25,1% de la population avec cytogénétique classique.

Le traitement le plus fréquemment administré en première ligne dans notre étude est l'imatinib avec 56,5% des patients en phase chronique, 54% en phase accélérée et 60% en phase blastique. On note dans notre étude que cette molécule a commencé à être administrée chez l'enfant en 2002. En 2000 et 2001, le gold standard est encore l'association IFN et aracytine. Chez ces patients l'allogreffe de CSH survient d'ailleurs plus tôt, dans la première année suivant le diagnostic dès que l'échec thérapeutique des traitements instaurés est confirmé. Depuis l'avènement des ITK l'allogreffe est retardée, en cas d'échec les doses de l'imatinib sont d'abord augmentées, puis si l'échec persiste d'autres classes d'ITK sont testées,

Les analyses statistiques réalisées chez l'adulte sont fonction des groupes de sévérité des ACA, les anomalies majeures comprenant la trisomie 8 (+8), le duplication du chromosome phi (+der(22)(t9;22)), l'isochromosome 17q (i(17)(q10)), la trisomie 19 (+19) et l'isochromosome dérivée du 22 (ider(22)t(9;22)) sont séparées des anomalies dites mineures (toutes les autres ACA) et des variants. Ces études montrent que les patients atteints d'anomalies majeures ont un moins bon pronostic que les autres. Cependant dans la littérature l'analyse statistique n'est pas réalisable pour chaque classe car l'effectif est trop petit. L'analyse est donc réalisée entre les patients ayant une cytogénétique classique et les patients ayant des anomalies additionnelles au diagnostic.

Nous nous sommes confrontés aux mêmes problèmes concernant la taille des effectifs des différents sous groupes et notre analyse statistique manque de puissance concernant la comparaison des groupes.

Dans notre étude il existe une grande variété d'anomalies additionnelles et de variants semblables en certains points à ceux décrit chez l'adulte.

Nous remarquons la présence d'ACA dites majeures chez l'adulte dans 40% des cas pédiatrique. Dans les études adultes celles-ci sont responsable d'un pronostic péjoratif en terme de réponses aux traitement et de survie [84,87]. Dans notre étude nous n'avons pas réalisé d'étude statistique sur l'obtention d'une RCC et sur la survie entre les groupes d'ACA dites majeures chez l'adulte et celles dites mineures du fait d'effectifs trop petits.

Par ailleurs la présence d'anomalies concernant le chromosome 3 est décrite depuis 1986 chez l'adulte, notamment celles au niveau du locus 3q21q26. En effet on retrouve l'inversion du chromosome 3q21q26 dans 1% des LMC en phase chronique et 20% en phase blastique [89,90]. Cette inversion entraine le dérèglement de nombreux gènes situés sur ce locus : un gène suppresseur de tumeur expliquant l'évolution rapide vers la phase blastique de la maladie, et un gène régulateur de la thrombopoïèse entraînant une dysmégacaryopoïèse responsable d'une thrombocytose importante au diagnostic [91–93]. Ces anomalies sont responsables d'une moins bonne réponse aux traitements et d'une diminution de la survie.

Ceci se vérifie dans notre étude, effectivement le patient n°3 (tableau 6) atteint de l'inversion $inv(3)(q21q26)$ présentait une thrombocytose à 993 G/L au diagnostic, puis suite à l'acutisation de sa maladie le patient est décédé.

Les aberrations du chromosome 8 sont fréquentes dans les syndromes myéloprolifératifs de l'adulte et sont observées dans les phases avancées ou les progressions de la maladie [94,95]. Dans notre cohorte 1 patient sur les 2 présentant des ACA et variants impliquant le chromosome 8 est en phase blastique.

5.2 Impact sur le pronostic

Dans les études adultes, la présence de variants est bien différenciée de celle des ACA en termes de réponse et survie.

Albano et al. prouvent en 2003 que la présence de variants est un facteur de progression tumorale et par conséquent responsable de mauvais pronostic [96].

Cependant en 2004, El Zimaity et al. démontrent l'absence d'impact pronostic des variants sur la réponse au traitement et la survie avec une RCC pour les patients sans variants de 63% contre 68% pour les patients avec variants ($p=0,22$) et une survie globale avec $p=0,42$ [97]. Ceci est confirmé par Marzocchi et al. en 2011 avec une réponse cytogénétique complète à 6 mois de 90% contre 84% ($p=0,49$) et une survie globale de 90% contre 85% ($p=0,52$) [98].

En 1988, Sokal et al démontrent une diminution significative de la survie chez les patients présentant des ACA au diagnostic. Son étude analyse les groupes présentant des hyperploïdies, des hypoploïdies ou des duplications de Phi. Il ne retrouve pas de différence significative de survie entre ces différents groupes [83].

Luatti et al. en 2012 retrouvent que les patients avec ACA ont une réponse cytogénétique moins bonne avec l'obtention d'une RCC chez 89% des patients avec cytogénétique classique contre 71% pour ceux avec ACA ($p=0,03$). Le temps médian pour l'obtention d'une RCC à partir du J1 du traitement est de 7 mois pour les patients avec ACA et de 6 mois pour les patients sans ACA ($p=0,045$). Luatti démontre une diminution non significative de la survie avec une survie sans progression (PFS) de 89% contre 85% ($p=0,453$) et une survie globale (OS) de 92% contre 89% ($p=0,764$) pour ces deux groupes de patients respectivement [84].

Fabarius et al. en 2011 et Aissata et al. en 2013 retrouvent les mêmes résultats concernant la diminution significative de survie des patients avec ACA avec une PFS de 90%

pour les patients avec cytogénétique classique contre 50% pour les patients avec ACA et une OS de 92% contre 53% pour les deux groupes de patients respectivement ($p < 0,001$) [87,88] .

Contrairement aux études chez l'adulte nous ne retrouvons pas d'impact des données caryotypiques au diagnostic sur l'obtention d'une RCC chez les patients en phase chronique, avec à 18 mois l'obtention d'une réponse cytogénétique complète chez 88% de patients avec une cytogénétique classique contre 70% de patients avec ACA et/ou variants ($p = 0.151$)

Les résultats des études récentes menées chez l'adulte proposent d'intensifier le traitement de patients présentant des ACA au diagnostic [84,87], chez l'enfant ces recommandations doivent être confirmées avec des études incluant de plus larges effectifs afin d'étudier séparément l'impact de chaque sous groupes (ACA, variants et ACA + variants) sur l'obtention d'une RCC.

En effet, chez l'enfant la présence d'ACA et/ou variants ne modifie pas significativement la réponse cytogénétique.

Cependant le taux de survie globale des patients avec ACA et/ou variants est moins important que celui de la population avec cytogénétique classique, avec à 36mois une OS de 88% contre 99% respectivement ($p = 0.042$). Dans l'étude descriptive des 4 sous groupes on observe que la diminution de la survie est présente seulement chez les patients avec ACA. En phase chronique l'OS à 36 mois est de 75% chez les patients avec ACA alors qu'elle est de 100% pour les patients avec variants ou ACA + variants et en phase avancée l'OS à 36 mois est de 50% pour les patients avec ACA alors qu'elle est de 100% dans les populations avec variants ou ACA et variants.

6 Conclusion

En conclusion, avec une fréquence d'environ 7,1%, la présence d'ACA et/ou variants semble avoir une fréquence superposable chez l'enfant et chez l'adulte.

La majorité est représentée par la présence d'ACA (4,2%), viennent ensuite les variants de la translocation t(9;22) dans 2,1% des cas puis l'association des ACA et des variants dans 0,8% des cas.

Cette large série pédiatrique suggère que la présence d'anomalies cytogénétiques additionnelles au diagnostic semble avoir un impact pronostique péjoratif en terme de survie chez les patients en phases chronique et avancées.

Cependant l'obtention d'une réponse cytogénétique pour les patients en phase chronique n'est pas modifiée significativement par la présence d'ACA et/ou variants.

Néanmoins la présence d'ACA chez l'enfant constitue un signe d'alerte comme chez l'adulte et il convient de surveiller cette population selon les recommandations de l'European Leukemia Net.

7 Références

1. Piller G. Leukaemia - a brief historical review from ancient times to 1950. *Br. J. Haematol.* 2001 Feb;112(2):282–92.
2. Gunz FW. William Dameshek, 1900-1969. *Blood.* 1970 May;35(5):577–82.
3. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J. Natl. Cancer Inst.* 1960 Jul;25:85–109.
4. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature.* 1973 Jun 1;243(5405):290–3.
5. Bartram CR, De Klein A, Hagemeijer A, Van Agthoven T, Geurts van Kessel A, Bootsma D, et al. Translocation of c-ab1 oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature.* 1983 Nov 17;306(5940):277–80.
6. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science.* 1990 Feb 16;247(4944):824–30.
7. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur. J. Cancer Prev.* 2010 May;19(3):173–81.
8. Millot F, Suttorp M, Guilhot J, Sedlacek P, De Bont ES, Kong Li C, et al. The International Registry for Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Children and Adolescents (I-CML-Ped-Study): Objectives and Preliminary Results. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2012 Nov;120:3741.

9. 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 Jul;116(1):140–3.
10. Suttorp M, Millot F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:368–76.
11. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat. Res*. 1994 Feb;137(2 Suppl):S68–97.
12. Deininger MW, Bose S, Gora-Tybor J, Yan XH, Goldman JM, Melo JV. Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high-dose ionizing radiation. *Cancer Res*. 1998 Feb 1;58(3):421–5.
13. Heisterkamp N, Groffen J, Stephenson JR. The human v-abl cellular homologue. *J. Mol. Appl. Genet*. 1983;2(1):57–68.
14. Ben-Neriah Y, Bernardis A, Paskind M, Daley GQ, Baltimore D. Alternative 5' exons in c-abl mRNA. *Cell*. 1986 Feb 28;44(4):577–86.
15. Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann. Intern. Med*. 2003 May 20;138(10):819–30.
16. Melo JV. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood*. 1996 Oct 1;88(7):2375–84.
17. Vega F, Medeiros JL, Luthra R. Taqman PCR In The Detection And Quantification Of Chromosomal Translocations In Follicular Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma And

Chronic Myeloid Leukemia: Taqman Real-time PCR Assay. *Internet Journal of Genomics & Proteomics*. 2003;1(1):15.

18. Cayatte PA, Hoang NP, Thibon D, Lesbats P. Développement et mode de fonctionnement de Gleevec. Université Bordeaux-1; 2006 Mai. Report No.: modules BCP608.
19. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000 Nov 15;96(10):3343–56.
20. Steelman LS, Pohnert SC, Shelton JG, Franklin RA, Bertrand FE, McCubrey JA. JAK/STAT, Raf/MEK/ERK, PI3K/Akt and BCR-ABL in cell cycle progression and leukemogenesis. *Leukemia*. 2004 Feb;18(2):189–218.
21. Skorski T, Kanakaraj P, Nieborowska-Skorska M, Ratajczak MZ, Wen SC, Zon G, et al. Phosphatidylinositol-3 kinase activity is regulated by BCR/ABL and is required for the growth of Philadelphia chromosome-positive cells. *Blood*. 1995 Jul 15;86(2):726–36.
22. Turhan A. Biologie de la protéine de fusion BCR-ABL : progrès récents. *Hématologie*. 2002 Mar 14;8(1):35–45.
23. Smith KM, Yacobi R, Van Etten RA. Autoinhibition of Bcr-Abl through its SH3 domain. *Mol. Cell*. 2003 Jul;12(1):27–37.
24. Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW, Hochhaus A, Griffin JD. Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Nat. Rev. Cancer*. 2007 May;7(5):345–56.
25. Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis. *Cell*. 2008 Feb 22;132(4):712.
26. Melo JV, Barnes DJ. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2007 Jun;7(6):441–53.

27. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Garcia-Manero G, Wierda W, et al. Predictive factors for outcome and response in patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. *Blood*. 2011 Feb 10;117(6):1822–7.
28. Swerdlow SH, Cancer IA for R on. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Édition : 4th ed., 2008. Lyon, France: World Health Organization; 2008.
29. 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 Aug 8;122(6):872–84.
30. Lindoerfer D, Hoffmann V, Rosti G, Castagnetti F, Saussele S, Guilhot J, et al. The EUTOS population-based registry: evaluation of baseline characteristics and first treatment choices of 2983 newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML) patients from 20 European countries. *Haematologica*. 2014 Jun 1;99(supplement 1):1–796.
31. Adler R, Viehmann S, Kuhlisch E, Martiniak Y, Röttgers S, Harbott J, et al. Correlation of BCR/ABL transcript variants with patients' characteristics in childhood chronic myeloid leukaemia. *Eur. J. Haematol*. 2009 Feb;82(2):112–8.
32. Quintás-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc*. 2006 Jul;81(7):973–88.
33. Martiat P, Michaux JL, Rodhain J. Philadelphia-negative (Ph-) chronic myeloid leukemia (CML): comparison with Ph+ CML and chronic myelomonocytic leukemia. The Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood*. 1991 Jul 1;78(1):205–11.

34. 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 May;95(5):852–3.
35. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007 Jul 28;370(9584):342–50.
36. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984 Apr;63(4):789–99.
37. Sokal JE, 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 Dec;66(6):1352–7.
38. 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 Jun 3;90(11):850–8.
39. 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 Jul 21;118(3):686–92.
40. O’Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003 Mar 13;348(11):994–1004.
41. Baccarani M, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v165–167.

42. Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A, et al. A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood*. 1995 Aug 1;86(3):906–16.
43. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood*. 1999 Sep 1;94(5):1517–36.
44. Talpaz M, McCredie KB, Mavligit GM, Gutterman JU. Leukocyte interferon-induced myeloid cytoreduction in chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1983 Sep;62(3):689–92.
45. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood*. 1994 Dec 15;84(12):4064–77.
46. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N. Engl. J. Med*. 1997 Jul 24;337(4):223–9.
47. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006 Sep 15;108(6):1809–20.
48. 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 Oct 15;47(5):555–9.

49. Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, Meyer T, Müller M, Druker BJ, et al. Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res.* 1996 Jan 1;56(1):100–4.
50. Pluk H, Dorey K, Superti-Furga G. Autoinhibition of c-Abl. *Cell.* 2002 Jan 25;108(2):247–59.
51. Nagar B, Hantschel O, Young MA, Scheffzek K, Veach D, Bornmann W, et al. Structural basis for the autoinhibition of c-Abl tyrosine kinase. *Cell.* 2003 Mar 21;112(6):859–71.
52. CompoundLibrary. Nilotinib (AMN107): A Potent Tyrosine Kinase Inhibitor in Compound Libraries, Nilotinib | Compound Libraries [Internet]. [cited 2014 Jul 29]. Available from: <http://compoundlibraries.com/index.php/2012/02/05/nilotinib-amn107-a-potent-tyrosine-kinase-inhibitor-in-compound-libraries-nilotinib/>
53. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006 Dec 7;355(23):2408–17.
54. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Giles F, Garcia-Manero G, et al. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alpha-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 2006 Sep 15;108(6):1835–40.
55. Roy L, Guilhot J, Krahnke T, Guerci-Bresler A, Druker BJ, Larson RA, et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood.* 2006 Sep 1;108(5):1478–84.

56. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Rosti G. Treatment recommendations for chronic myeloid leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014 Jan 2;6(1):e2014005.
57. Mahon F-X, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010 Nov;11(11):1029–35.
58. 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 Nov 1;104(9):2655–60.
59. 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 Feb;20(2):187–92.
60. Millot F, Claviez A, Leverger G, Corbaciglu S, Groll AH, Suttorp M. Imatinib cessation in children and adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Feb;61(2):355–7.
61. Suttorp M. Innovative approaches of targeted therapy for CML of childhood in combination with paediatric haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Oct;42 Suppl 2:S40–46.
62. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Parkinson I, Grigg A, Szer J, et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always

- accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood*. 2003 Jul 1;102(1):276–83.
63. Cortes J, Jabbour E, Kantarjian H, Yin CC, Shan J, O'Brien S, et al. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2007 Dec 1;110(12):4005–11.
64. Aplenc R, Blaney SM, Strauss LC, Balis FM, Shusterman S, Ingle AM, et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium. *J. Clin. Oncol*. 2011 Mar 1;29(7):839–44.
65. Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, Lancaster DL, Lehrnbecher T, Van der Velden VHJ, et al. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium. *J. Clin. Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2460–8.
66. Shenoy S, Smith FO. Hematopoietic stem cell transplantation for childhood malignancies of myeloid origin. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jan;41(2):141–8.
67. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*. 1998 Oct 3;352(9134):1087–92.
68. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Jun;47(6):749–56.
69. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, Beelen DW, Bunjes D, Schwerdtfeger R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*. 2010 Mar 11;115(10):1880–5.

70. Cwynarski K, Roberts IAG, Iacobelli S, Van Biezen A, Brand R, Devergie A, et al. Stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in children. *Blood*. 2003 Aug 15;102(4):1224–31.
71. Millot F, Esperou H, Bordigoni P, Dalle J-H, Michallet M, Michel G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in childhood: a report from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant*. 2003 Nov;32(10):993–9.
72. Suttorp M, Claviez A, Bader P, Peters C, Gadner H, Ebell W, et al. Allogeneic stem cell transplantation for pediatric and adolescent patients with CML: results from the prospective trial CML-paed I. *Klin Padiatr*. 2009 Dec;221(6):351–7.
73. Picard S, Titier K, Etienne G, Teilhet E, Ducint D, Bernard M-A, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007 Apr 15;109(8):3496–9.
74. De la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, De Bont E, Dresse M-F, 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 Jun 30;
75. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood*. 2012 Feb 23;119(8):1821–30.
76. Preudhomme C, Cayuela J-M, Chomel J-C, Corm S, Hayette S, Mahon F-X, et al. Recommandations du groupe FI-LMC pour la prise en charge des patients présentant des mutations du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL dans les hémopathies malignes à chromosome Philadelphie. *Hématologie*. 2010;16(1):65–79.

77. Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer*. 1987 Oct 1;60(7):1651–6.
78. by. ISCN 1995: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (1995): Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature [Internet]. Barnes & Noble. [cited 2014 Aug 21]. Available from: <http://www.barnesandnoble.com/w/iscn-1995-felix-mitelman/1113323067>
79. Testoni N, Marzocchi G, Luatti S, Amabile M, Baldazzi C, Stacchini M, et al. Chronic myeloid leukemia: a prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome banding analysis for the definition of complete cytogenetic response: a study of the GIMEMA CML WP. *Blood*. 2009 Dec 3;114(24):4939–43.
80. E L Kaplan PM. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of American Statistical Association*. 1958;53:457–81.
81. Mauté C, Cornillet-Lefebvre P, Fund X, Mozziconacci M, Delabesse E, Preudhomme C, et al. Standardisation du monitoring moléculaire des patients LMC sous inhibiteur de tyrosine kinase : l'expérience du Groupe des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes (GBMHM). Paris; 2012 [cited 2014 Aug 27]. Available from: <http://soumission.sfh.cyim.com/data/ModuleMiseEnLigne/Generation/Html/Web/evenements/6/programmes/14/resumes/1830.html>
82. Kantarjian HM, Smith TL, McCredie KB, Keating MJ, Walters RS, Talpaz M, et al. Chronic myelogenous leukemia: a multivariate analysis of the associations of patient characteristics and therapy with survival. *Blood*. 1985 Dec;66(6):1326–35.

83. Sokal JE, Gomez GA, Baccarani M, Tura S, Clarkson BD, Cervantes F, et al. Prognostic significance of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis of Philadelphia chromosome-positive chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1988 Jul;72(1):294–8.
84. Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, Baldazzi C, Gugliotta G, Iacobucci I, et al. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood*. 2012 Jul 26;120(4):761–7.
85. Bozkurt S, Uz B, Buyukasik Y, Bektas O, Inanc A, Goker H, et al. Prognostic importance of additional cytogenetic anomalies in chronic myeloid leukemia. *Med. Oncol*. 2013 Mar;30(1):443.
86. Leitner A, Saussele S, Haferlach C, Schlegelberger B, Göhring G, Jung-Munkwitz S, et al. Impact of Variant t(9;22) and Additional Cytogenetic Aberrations at Diagnosis on Prognosis of CML. Valencia D; 2010.
87. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Müller MC, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011 Dec 22;118(26):6760–8.
88. Aïssata TD, Sawadogo D, Nanho C, Kouakou B, Meité N, Emeuraude N, et al. Imatinib Mesylate Effectiveness in Chronic Myeloid Leukemia with Additional Cytogenetic Abnormalities at Diagnosis among Black Africans. *Adv Hematol*. 2013;2013:901589.
89. Johansson B, Billström R, Kristoffersson U, Akerman M, Garwicz S, Ahlgren T, et al. Deletion of chromosome arm 3p in hematologic malignancies. *Leukemia*. 1997 Aug;11(8):1207–13.

90. Haltrich I, Kost-Alimova M, Kovács G, Kriván G, Dobos M, Imreh S, et al. [Identification of 3q21q26 syndrome by “multipoint” interphase FISH analyses in childhood myeloid leukemia]. *Magy Onkol.* 2005;49(2):141–7.
91. Bernstein R, Bagg A, Pinto M, Lewis D, Mendelow B. Chromosome 3q21 abnormalities associated with hyperactive thrombopoiesis in acute blastic transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood.* 1986 Sep;68(3):652–7.
92. Shimazaki C, Fujita N, Nakanishi S, Nishio A, Haruyama H, Nakagawa M, et al. Inversion of chromosome 3 in a case of chronic myelogenous leukemia with abnormal thrombopoiesis. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1986 Feb 1;20(1-2):121–7.
93. Schnittger S, Schoch C, Streubel B, Hinrichs HF, Otremba B, Parwaresch R, et al. A case of atypical myelodysplastic syndrome with micromegakaryocytes, normal platelet count, and t(3;12)(q21;p13) with inv(3)(q21q26). *Genes Chromosomes Cancer.* 1997 Nov;20(3):292–8.
94. Borker A, Yu L, Ode D. Blast crisis of chronic myeloid leukemia: diagnosis prompted by T(8;9). *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002 Nov;24(8):670–1.
95. Liu Q, Zhu Y, Qiu H-X, Qiu H-R, Wang R, Xu W, et al. [Analysis of chromosome-8 aberrations in myeloid malignancies with complex chromosome abnormalities]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2008 Oct;16(5):993–6.
96. Albano F, Specchia G, Anelli L, Zagaria A, Storlazzi CT, Buquicchio C, et al. Genomic deletions on other chromosomes involved in variant t(9;22) chronic myeloid leukemia cases. *Genes Chromosomes Cancer.* 2003 Apr;36(4):353–60.
97. El-Zimaity MMT, Kantarjian H, Talpaz M, O’Brien S, Giles F, Garcia-Manero G, et al. Results of imatinib mesylate therapy in chronic myelogenous leukaemia with variant Philadelphia chromosome. *Br. J. Haematol.* 2004 Apr;125(2):187–95.

98. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, Baldazzi C, Stacchini M, Gugliotta G, et al. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood*. 2011 Jun 23;117(25):6793–800.



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 !



Résumé et mots clés

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne résultant d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22. La présence d'anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA) ou de variants au diagnostic a été étudiée chez l'adulte. Selon ces études la présence d'ACA (présente chez 5 % des patients Philadelphie positifs en phase chronique) entraîne une moins bonne réponse cytogénétique et un taux de survie globale (OS) moins important chez l'adulte. Aucune étude n'a jusqu'alors été réalisée chez l'enfant.

L'objectif principal de notre étude est d'analyser la fréquence d'ACA et de variants au diagnostic de LMC chez l'enfant et d'évaluer son impact éventuel sur l'évolution de la maladie, les réponses aux traitements et la survie des patients.

Parmi les 239 patients du registre international des LMC de l'enfant et de l'adolescent qui ont été inclus dans l'étude, 17 (7,1%) d'entre eux présentaient des ACA et/ou variants au diagnostic (4,2% d'ACA, 2,1% de variants, 0,8% d'ACA et variants). Les patients avec cytogénétique classique et ceux avec ACA et/ou variants sont comparables en terme de signes cliniques, critères biologiques et scores pronostiques.

L'obtention d'une réponse cytogénétique complète n'est pas significativement différentes entre ces deux groupes ($p= 0.151$). Cependant la présence d'ACA au diagnostic semble avoir un impact pronostique péjoratif en terme de survie chez les patients en phases chronique et avancées (OS à 36 mois en phase chronique de 98% pour les patients avec cytogénétique classique contre 75% pour les patients présentant des ACA et OS à 36 mois en phase avancée de 100% contre 50% respectivement). La survie globale des patients avec variants seuls ou associés à des ACA est de 100% quelque soit la phase de la maladie.

Ces résultats sont à confirmer par des études pédiatriques avec des effectifs plus importants dans les sous groupes (ACA, variants, ACA et variants) permettant alors de réaliser des analyses statistiques comparatives.

En conclusion cette étude confirme que la présence d'ACA chez l'enfant constitue un signe d'alerte comme chez l'adulte et qu'il convient de surveiller cette population selon les recommandations de l'European Leukemia Net.

Mots clés : LMC, cytogénétique, ACA, survie globale, cohorte pédiatrique