

Leucémie myéloïde chronique chez l'enfant, une pathologie rare et unique

Chronic myeloid leukemia in children, a rare and unique disease

Deborah Meyran^{1,2}

¹ Unité INSERM UMR 1149, Immunité innée chez l'enfant : rôle dans les infections et la réaction du greffon contre l'hôte

² PeterMac Callum Cancer Centre, Human Immunology Translational Laboratory <deborah.meyran@petermac.org>

Résumé. La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une pathologie rare chez l'enfant représentant seulement 2 % à 3 % des leucémies dans la population pédiatrique et adolescente. Les recommandations sur la prise en charge des patients atteints de LMC ont été établies en grande majorité à partir des cohortes adultes, compte-tenu de la rareté de cette pathologie en pédiatrie. Le traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) a révolutionné la prise en charge des patients. Depuis peu, les ITK de seconde génération, le dasatinib et le nilotinib, ont été approuvés en plus de l'imatinib pour le traitement de première ligne des patients atteints de LMC en phase chronique. Cependant, les ITK, bien qu'extrêmement efficaces, posent le problème d'effets secondaires importants avec notamment des troubles de la croissance staturo-pondérale rapportés sous imatinib dans la population pédiatrique. Cette revue résume les aspects clinico-biologiques propres aux patients pédiatriques atteints de LMC, décrit leur évolution et discute les enjeux concernant leur prise en charge.

Mots clés : LMC, ITK, phase chronique, phase accélérée, crise blastique

Abstract. Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a very rare pathology accounting for 2-3% of leukemias in children under 15-year old. Evidence-based guidelines for treatment of CML have been established in adult settings, but because of the rarity of this disease in children no similar recommendations have been developed in this young population. Tyrosine kinase inhibitors (TKI) have completely changed the outcome of patients with CML. In addition to imatinib, the second-generation-TKI (dasatinib, nilotinib) have been recently approved for use in children with CML. However, children who are actively growing have to face many side effects of TKI treatment including growth retardation. This review will outline the criteria for diagnosis, the specific challenges of the management and the outcome of children with CML.

Key words: CML, TKI, chronic phase, accelerated phase, blast crisis

Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une pathologie rare chez l'enfant, représentant seulement 2 % à 3 % des leucémies dans la population pédiatrique et adolescente, avec une incidence annuelle de 1 nouveau cas par million chez l'enfant de moins de 15 ans [1, 2]. Elle devient plus fréquente à l'âge adulte avec un pic d'incidence entre 60 et 65 ans [3]. La LMC pédiatrique diffère par de nombreux aspects cliniques et biologiques de la LMC diagnostiquée chez les patients adultes. Les jeunes patients ont dans la majorité des cas une présentation plus agressive au diagnostic avec une splénomégalie très volumineuse, une leucocytose très importante et, dans certains cas, une présentation d'emblée à un stade avancé [2, 4]. Sans traitement, la

LMC évolue en trois phases : phase chronique, phase d'accélération et crise blastique ou acutisation. Les scores de risques d'évaluation de la survie sans progression au moment du diagnostic (Sokal, EUTOS) ont été établis dans les populations de patients adultes [5-7]. Dans une étude récente, seule l'EUTOS Long Term-Survival semble avoir une valeur pronostique en termes de survie sans progression dans les LMC de l'enfant [8]. L'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), il y a de cela environ une vingtaine d'années, a révolutionné la prise en charge des patients atteints de LMC. La LMC, maladie hématologique antérieurement incurable sans chimiothérapie, voit sa prise en charge révolutionnée par un traitement ciblé. Cette maladie a ainsi été le point de départ qui a fait émerger le

mtp

Correspondance : D. Meyran

doi: 10.1684/mtp.2019.0718

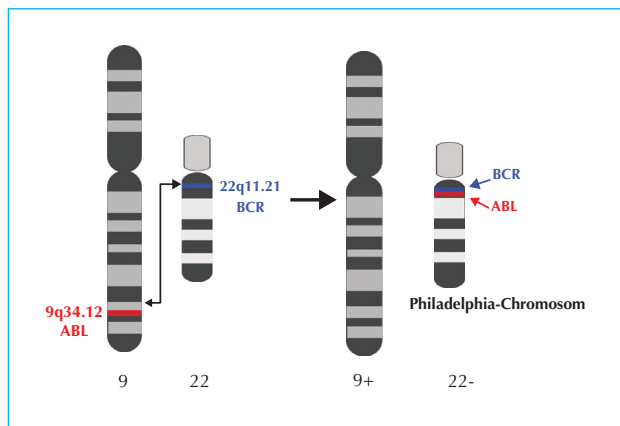


Figure 1. Représentation schématique de la formation du chromosome Philadelphie.

concept de la médecine personnalisée en cancérologie, portant l'espoir des thérapies ciblées adaptées à chaque cancer, capables de guérir ou de maintenir en rémission les patients sans l'usage des chimiothérapies conventionnelles. Cependant, ce traitement bien qu'extrêmement efficace pose le problème de la gestion des effets secondaires spécifiques aux patients pédiatriques en pleine croissance [9, 10]. D'autant plus, qu'à ce jour, aucune recommandation spécifique quant à sa durée et son arrêt ne sont disponibles chez l'enfant. L'objectif de cette revue est de décrire la présentation clinique et biologique des enfants atteints de LMC, les scores de classification et leur pertinence en pédiatrie, la prise en charge de ces patients et leur évolution.

Critères cliniques et biologiques pour la définition des phases chronique, accélérée et crise blastique selon la classification WHO

Au diagnostic, la majorité des patients se présenteront en phase chronique. La présentation clinique est en général chez l'enfant plus agressive que chez l'adulte, avec un enfant asthénique ayant une splénomégalie extrêmement volumineuse avec une taille médiane de 8 cm sous le rebord costal [11]. Cette présentation clinique amène le clinicien à faire réaliser une numération de formule sanguine (NFS) révélant une hyperleucocytose médiane autour de $250 \times 10^9/L$ selon le registre international des LMC pédiatriques [12], ce qui est bien plus important que le taux médian de 12 à $175 \times 10^9/L$ rapporté chez les patients adultes [13]. Afin de confirmer le diagnostic et de pouvoir évaluer le stade de progression, les examens complémentaires suivants seront réalisés : un myélogramme, un caryotype médullaire, une étude FISH et une RT-Q-PCR (*Reverse Transcriptase Quantitative Polymerase Chain Reaction*) pour la recherche du transcrit BCR-ABL1 (*tableau 1*). Une fois le diagnostic affirmé, le clinicien déterminera le stade d'évolution de la LMC : phase chronique, phase accélérée ou crise blastique en utilisant la classification de la World Health Organisation (WHO), décrite au *tableau 2* [14].

Biologie différente des LMC chez l'enfant

La LMC est due à une translocation t(9;22) qui aboutit à la production du chromosome Philadelphie et au transcrit

Tableau 1. Évaluation initiale et lors du suivi au long cours.
ELN, European Leukemia Network ; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

| Évaluation clinique et biologique au diagnostic | Évaluation lors des consultations de suivi |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tailles de la rate et du foie mesurées sous le rebord costal | Tailles de la rate et du foie mesurées sous le rebord costal Toutes les semaines jusqu'à stabilité de l'état clinico-biologique. Puis mensuelle les trois premiers mois et trimestrielle par la suite |
| Numération formule sanguine | Numération formule sanguine à chaque consultation |
| Myélogramme avec analyse cytogénétique | Myélogramme avec analyse cytogénétique tous les six mois jusqu'à obtention d'une réponse cytogénétique complète (attendue au plus tard au douzième mois de traitement). |
| Biologie moléculaire par RT-Q-PCR pour recherche du transcrit BCR-ABL1 avec détermination du type de transcrit | Monitoring moléculaire sanguin par RT-Q-PCR tous les mois les trois premiers mois, puis tous les trois mois, afin d'obtenir une réponse moléculaire majeure (attendue au plus tard au 18 ^e mois) |
| Permet de déterminer le stade : – Phase chronique – Phase accélérée – Crise blastique | Permet d'évaluer la réponse au traitement selon les critères de l'ELN ou du NCCN |

Tableau 2. Critères cliniques et hématologiques définissant les phases de la LMC (chronique, accélérée et crise blastique) selon la classification WHO [14].

| Phase chronique Présence de tous les critères | Phase accélérée Au moins un des critères ci-dessous | Crise blastique Au moins un des critères ci-dessous |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| < 10 % de blastes sanguins ou médullaires | Entre 10-19 % de blastes sanguins ou médullaires | ≥ 20 % de blastes sanguins ou médullaires |
| Aucun critère de phase accélérée ou de crise blastique | Persistance ou élévation du taux de leucocytes sous traitement | Localisation blastique extramédullaire |
| | Persistance d'une thrombocytose > 1 000×10 ⁹ /L non contrôlée par le traitement ou thrombopénie < 100×10 ⁹ /L non liée au traitement | Larges foyers ou clusters de blastes à la biopsie médullaire |
| | Basophiles sanguins ≥ 20 % | |
| | Persistance ou augmentation de la splénomégalie | |
| | Nouvelle anomalie additionnelle clonale dans les cellules Ph1+ | |
| | Critères provisoires : Mauvaise réponse au traitement (pas de réponse hématologique après une première ligne d'ITK ou mauvaise réponse moléculaire après deux lignes d'ITK) Apparition de mutations du domaine tyrosine kinase d'ABL1 sous ITK | |

MO, moelle osseuse ; Ph1 : chromosome Philadelphie ; ITK, inhibiteur de tyrosine kinase.

BCR-ABL1 (*figure 1*). Que ce soit chez les patients adultes ou pédiatriques, les points de cassure du gène de fusion *BCR-ABL1* sont situés dans les mêmes régions (M-BCR) du gène *BCR* sur le chromosome 22 et dispersés sur une large distance intronique (> 200 kb) dans le gène *ABL1* [15]. Cependant, la LMC chez l'enfant présente certaines caractéristiques biologiques qui la différencient de la LMC chez l'adulte [2]. La distribution des points de cassures dans *BCR* est rapportée différente chez les patients pédiatriques, avec une fréquence plus importante des points de cassure au niveau des séquences récurrentes Alu comparativement aux patients adultes [16].

Les scores pronostiques développés chez l'adulte ne s'appliquent pas parfaitement chez l'enfant

Chez les patients adultes atteints de LMC, les scores de Sokal, EUTOS ou encore Hasford sont communément utilisés afin de prédire le pronostic et la réponse au traitement des patients [5-7]. Traditionnellement, le score de Sokal développé pour les patients âgés de moins de 45 ans était utilisé à visée pronostique dans la population pédiatrique traitée par ITK [17]. Cependant, une étude récente menée chez 350 enfants a montré que seul le score EUTOS Long-Term Survival permettait une évaluation de la

survie sans progression chez les enfants ou les adolescents atteints de LMC et devait être considéré dans l'algorithme thérapeutique des patients jeunes [18]. L'EUTOS Long-Term Survival classe les patients selon trois groupes de risque : *Low risk*, *Intermediate risk*, *High risk*, et tient compte de l'âge du patient, de la taille de la splénomégalie, du pourcentage de blastes circulants et du taux de plaquettes [19].

Prise en charge thérapeutique

À ce jour, quatre ITK (imatinib, dasatinib, nilotinib et bosutinib) sont approuvés en traitement de première ligne de la LMC chez les patients adultes et sont prescrits selon les recommandations du National Cancer Comprehensive Network (NCCN) [20]. Chez l'enfant, en sursoit de l'imatinib approuvé en 2003, les ITK de seconde génération (ITK-2G), le dasatinib et le nilotinib, ont été récemment approuvés comme traitements de première ligne par l'US Food and Drug Administration et par l'Agence européenne de Biomédecine [21-23]. L'imatinib reste à ce jour l'ITK le plus fréquemment prescrit en première ligne en pédiatrie en raison de son coût et de l'expertise des cliniciens concernant la tolérance et la gestion des effets secondaires dans cette population jeune. À la différence du Children's Oncology Group (COG) qui, lui, recommande une posologie de l'imatinib d'emblée élevée chez l'enfant et l'adolescent

(340 mg/m²/jour avec une dose journalière maximale de 600 mg), les groupes européens recommandent une dose de démarrage plus faible (entre 240 et 300 mg/m²/jour) pour les patients en phase chronique [1, 24-26]. Concernant les ITK-2G, les doses recommandées internationalement sont de 60 mg/m²/jour pour le dasatinib et de 46 mg/m²/jour en deux prises pour le nilotinib [22]. L'imatinib et le dasatinib peuvent être accompagnés de nourriture, alors que le nilotinib doit être pris à distance des repas et en deux prises. Lors de sa prescription initiale, le clinicien doit donc, en plus de considérer le possible gain d'efficacité d'un traitement par rapport à un autre, discuter avec le patient de ce qui lui conviendrait le mieux en fonction de son mode de vie. Dans des études randomisées adultes, il a été démontré que les ITK-2G étaient associés à une réponse moléculaire plus profonde et rapide que les ITK de première génération [27, 28]. Aucune étude randomisée n'est pour l'instant disponible chez l'enfant. Cependant certaines études pédiatriques suggèrent que la réponse moléculaire à 6 et 12 mois est meilleure avec les ITK-2G mais que la réponse à 18 mois est similaire à celle obtenue avec l'imatinib [21, 22, 25].

Suivi des patients

Les patients sont suivis de façon rapprochée, à vie, selon les critères cliniques et biologiques décrits dans le

tableau 1. La réponse aux ITK est déterminée par les réponses hématologiques, cytogénétique et moléculaire appelées les « *milestones of response* » [20] et sont décrites dans le *tableau 3*. La réponse hématologique est définie par la régression complète de la splénomégalie et la normalisation de la NFS. La réponse cytogénétique est définie par une diminution du pourcentage de chromosomes Ph1 au caryotype médullaire (avec au minimum 20 métaphases analysées). La réponse moléculaire quant à elle est définie par une diminution du transcrite BCR-ABL1 par RT-Q-PCR (*tableau 4*). Le comité de l'International-BFM (I-BFM) recommande la réalisation d'une RT-Q-PCR BCR-ABL1 sanguine tous les trois mois [29]. De plus, ce comité recommande la réalisation d'un myélogramme avec cytogénétique médullaire tous les trois mois jusqu'à réponse cytogénétique complète (CCyR), suivie par une NFS seule et de la quantification du transcrite dans le sang tant qu'il n'y pas d'échappement thérapeutique. Le comité du NCCN, quant à lui, recommande la réalisation d'une RT-Q-PCR BCR-ABL1 sanguine tous les trois mois les trois premières années et ensuite tous les trois à six mois. En cas d'augmentation d'1 log mais avec persistance de la réponse moléculaire majeure (MMR), un nouveau contrôle est effectué entre un et trois mois après [20]. Concernant le myélogramme avec cytogénétique médullaire, il recommande une évaluation à trois et six mois après le diagnostic si la RT-Q-PCR n'est pas disponible, à un an après le diagnostic si la CCyR et la MMR ne sont pas atteintes ou en

Tableau 3. Critères de définition des réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire selon le comité du NCCN [20].

| Type de réponses | Niveau de réponse | Critères |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Réponse hématologique | Complète | Aucun signe clinique de LMC (régression de la splénomégalie) NFS normale : taux de leucocytes normal rapporté à l'âge du patient, absence de cellules immatures circulantes (promyélocytes, myélocytes, blastes), taux de plaquettes normal entre 150-450×10 ⁹ /L |
| Réponse cytogénétique (au minimum 20 métaphases analysées) | Majeure (incluant complète et partielle) 0-35 % de métaphases Ph1+ | Complète (CCyR) : aucune métaphase Ph1+ Partielle (PCyR) : 1-35 % de métaphases Ph1+ |
| | Mineure | > 35-65 % de métaphases Ph1+ |
| Réponse moléculaire | Complète | Aucun transcrite BCR-ABL1 détecté par RT-Q-PCR (IS) en utilisant une technique de détection avec une sensibilité d'au moins 4,5 logs |
| | Majeure (MMR) | Transcrite BCR-ABL1 à 0,1 % détecté par RT-Q-PCR (IS) ou réduction de plus de 3 logs du transcrite BCR-ABL1, si pas de Q-PCR selon IS disponible |
| Rechute | | N'importe quel symptôme de perte de réponse hématologique et/ou cytogénétique. L'augmentation ne serait-ce que d'1 log du transcrite de BCR-ABL1 avec perte de la réponse moléculaire majeure doit entraîner la réalisation rapide d'un myélogramme avec caryotype médullaire et une recherche de mutation du domaine kinase d'ABL1 mais ne caractérise pas à lui seul la rechute. |

LMC, Leucémie myéloïde chronique ; Ph1 : chromosome philadelphie ; IS, International Scale.

Tableau 4. Définition de la réponse moléculaire basée sur « l'International Scale (IS) », reprise par les recommandations ELN et NCCN.

| Mois | Optimale | Alerte | Échec |
|------|---------------------|-----------------------|--------------------|
| 3 | BCR-ABL1 < 10 % IS | BCR-ABL1 ≥ 10 % IS | |
| 6 | BCR-ABL1 < 1 % IS | BCR-ABL1 : 1-10 % IS | BCR-ABL1 ≥ 10 % IS |
| 12 | BCR-ABL1 < 0,1 % IS | BCR-ABL1 : 0,1-1 % IS | BCR-ABL1 ≥ 1 % IS |

cas d'augmentation d'1 log du transcrit BCR-ABL1 sans MMR atteinte ou si perte de la MMR (tableau 3).

Quand changer d'ITK ?

À ce jour, il n'y a pas de recommandations spécifiques concernant l'adaptation thérapeutique des patients pédiatriques atteints de LMC. Toutefois, les recommandations de l'European Leukemia Network (ELN) ou du NCCN peuvent être utilisées chez l'enfant afin de guider la prise en charge thérapeutique en cas de réponse non optimale [20]. En cas de réponse suboptimale et avant de changer d'ITK, il est nécessaire d'évaluer la compliance au traitement du patient, de rechercher une mutation du domaine kinase de *BCR-ABL1* et d'effectuer un myélogramme avec cytogénétique médullaire. De plus, il est également recommandé de rechercher un donneur de cellules souches hématopoïétiques (CSH) si une allogreffe est envisagée. Les mutations du domaine kinase de *BCR-ABL1* sont responsables de résistance aux ITK malgré une posologie appropriée et une compliance correcte. Depuis l'ère des ITK, plus d'une centaine de mutations de résistance ont été décrites. La fréquence des mutations du domaine kinase est estimée entre 26 et 55 % chez les patients en phase chronique et entre 40 et 60 % chez les patients en phase avancée. Il est primordial que le traitement soit adapté à la mutation du domaine kinase retrouvé, car si le changement de traitement est inapproprié le risque de progression est majeur. Très récemment, le France Intergroupe des LMC (Fi-LMC) a émis des recommandations spécifiques pour la recherche de mutations du domaine kinase de *BCR-ABL1* et pour l'adaptation de la prise en charge thérapeutique en fonction du type de mutation (tableau 5) [30]. Par exemple, en cas de mutation T315I, seul le ponatinib sera efficace pour traiter la LMC [31]. À noter que le ponatinib n'a à ce jour pas l'autorisation d'utilisation chez l'enfant. Par ailleurs, il sera également envisagé de changer d'ITK en cas d'intolérance ou de toxicité majeure à une molécule.

Les effets secondaires des ITK chez l'enfant et la gestion de la compliance

Tout comme chez les patients adultes, les ITK sont très efficaces dans le traitement de la LMC. Cependant, cette

population en plein développement doit faire face à des effets secondaires qui lui sont spécifiques. En effet, il est rapporté avec l'imatinib des problèmes de croissance staturale secondaire à un déficit de minéralisation osseuse et une carence en vitamine D ainsi que secondaire à des troubles de production de l'hormone de croissance IGF1 [9, 10, 32-35]. Le manque de recul ne permet pas pour l'instant de savoir si les jeunes patients présenteront le même retentissement sur leur croissance avec les ITK de seconde génération. Le retentissement sur la puberté de ces enfants n'est pas clair et seul le suivi à long terme de ces jeunes patients permettra d'apporter des réponses. Des troubles endocriniens sont également décrits avec notamment des troubles thyroïdiens mais également des troubles du métabolisme du glucose responsables d'hypo- ou d'hyperglycémie pouvant entraîner des malaises [35]. À la différence des patients adultes [36], aucun retentissement cardiovasculaire des ITK au long cours n'a été rapporté chez l'enfant [21-23]. Concernant le retentissement sur des potentielles futures grossesses, l'imatinib, le dasatinib et le nilotinib sont considérés comme étant des médicaments potentiellement tératogènes sur les études *in vivo* chez l'animal et ne peuvent donc pas être poursuivis [37]. De plus, l'imatinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel [37]. Les ITK ne semblent pas avoir de retentissement sur la fertilité masculine et ne sont pas

Tableau 5. Résumé des options thérapeutiques alternatives les mieux appropriées en fonction du statut mutationnel du domaine tyrosine kinase (d'après [30]).

| Mutations | Options thérapeutiques |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T315I | Ponatinib, allogreffe, substances en phase de développement |
| T315A, F317L/V/I/C | Considérer le nilotinib, le bosutinib ou le ponatinib plutôt que le dasatinib |
| Y253H, E255k/V, F359V/C/I | Considérer le dasatinib, le bosutinib ou le ponatinib plutôt que le nilotinib |
| V299L | Considérer le nilotinib ou le ponatinib plutôt que le dasatinib ou le bosutinib |
| Autres mutations | Considérer une augmentation de dose, un autre ITK, une allogreffe, un autre médicament en phase de développement |

associés à une augmentation de risque de malformations fœtales lors des grossesses de leur partenaire féminine [20] alors que les ITK chez la femme lors de la conception ou de la grossesse sont associés à un risque malformatif [37]. Cette jeune population féminine exprimera dans sa vie le souhait d'avoir un enfant, ce qui justifie un excellent contrôle de la maladie au plus vite dans l'enfance pour espérer un arrêt du traitement, si possible définitif, quand le désir de grossesse se présentera. Il est donc nécessaire que ces enfants et jeunes adultes, et spécialement les jeunes femmes, aient un suivi endocrinologique et gynécologique rapprochés. Comme n'importe quelle maladie chronique, la LMC par la nécessité d'un traitement quotidien au long cours voire à vie, a un impact sur la qualité de vie de ces jeunes patients. À la période critique de l'adolescence, nombreux sont ceux à prendre leur traitement de façon anarchique voire à l'arrêter sans indication médicale, d'autant plus qu'ils ne se sentent pas malades [38]. Il est rapporté que l'omission ne serait-ce que de 10 % de la dose mensuelle cumulée d'imatinib est responsable d'une réponse thérapeutique significativement inférieure [39]. Lors d'une mauvaise réponse thérapeutique, il est essentiel d'évaluer en premier la compliance du patient avant de se lancer dans toute autre exploration. Afin de favoriser l'adhérence du patient, la gestion des effets secondaires des ITK est une priorité et la bonne relation enfant/adolescent et médecin permettra de favoriser une communication ouverte et d'investir le patient dans sa propre prise en charge [40].

Quand arrêter les ITK ?

Plusieurs études récentes ont été publiées dans des cohortes adultes afin d'évaluer la possibilité d'arrêter les ITK après une période de rémission complète sans rechute d'au moins deux ans [41-43]. Jusqu'à récemment, l'arrêt des ITK chez les patients adultes ne pouvait se faire que dans le cadre d'un essai clinique. Depuis peu, le NCCN a émis des recommandations concernant l'arrêt des ITK et les patients doivent avoir tous les critères suivants afin de pouvoir en bénéficier : âge ≥ 18 ans en phase chronique traitée depuis au moins trois ans par ITK, avec une possibilité de suivi moléculaire par transcrite BCR-ABL1, en réponse moléculaire (MR) stable (MR4 : $\leq 0,01$ % IS) depuis au moins deux ans, sans antécédent de résistance aux ITK et avec un suivi moléculaire possible par RT-Q-PCR avec une sensibilité de détection $\geq 4,5$ log IS. Un monitoring rapproché sera alors effectué toutes les 3-4 semaines [20]. En cas de perte de la réponse moléculaire, la reprise des ITK permet en général de restaurer une bonne réponse préalablement observée. Aucune recommandation n'existe à ce jour chez l'enfant. Les seules études existantes décrivent l'arrêt des ITK chez des enfants ou adolescents non compliants [38]. Le COG vient d'ouvrir

un essai clinique afin d'évaluer la possibilité d'arrêter les ITK chez les patients pédiatriques (#NCT03817398).

Prise en charge des phases avancées

Peu d'études rapportent la prise en charge et l'évolution des patients pédiatriques en phases avancées (accélération et crise blastique). Deux études récentes de l'International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in children and adolescents (I-CML-Ped Study ; #NCT01281735) ont rapporté respectivement l'évolution des accélérations sous ITK [44] et les diagnostics d'emblée en phase avancée [4]. La majorité des patients présentaient une évolution phénotypique lymphoblastique (70 %). Dans la cohorte de patients pédiatriques d'emblée en crise blastique au diagnostic, la survie globale après allogreffe de CSH était de 74 % [4], ce qui est nettement supérieur aux cohortes adultes (survie globale à 30 %) [45, 46]. En cas de crise blastique et si un donneur dans la fratrie est identifié, l'allogreffe semble être la meilleure option pour ces patients [45]. Une chimiothérapie d'induction adaptée au sous-type myéloïde ou lymphoïde associée à un ITK sera proposée avant greffe afin d'obtenir si possible une rémission moléculaire. En cas de phase accélérée, une première ligne de traitement par un ITK-2G doit être considérée, ce qui peut permettre dans certains cas de décaler voire d'éviter une allogreffe de CSH. Toutefois, une recherche de donneur de CSH sera effectuée dans le même temps. Pour les patients en échec de traitement par ITK et qui progressent vers une phase accélérée ou une crise blastique, il est nécessaire d'évaluer la compliance du patient, de rechercher une mutation du domaine kinase afin d'envisager une deuxième ligne de traitement par ITK [44, 45].

Indication d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Avant l'autorisation d'utilisation des ITK, l'allogreffe de CSH était la seule option thérapeutique pour les patients atteints de LMC. La place de l'allogreffe chez l'enfant est probablement toujours plus importante que chez les patients adultes étant donné que les ITK sont, pour l'instant, toujours un traitement à vie associé à des effets secondaires dans cette jeune population en développement physique et neurologique. Dans des études précédentes, la survie globale des patients pédiatriques en phase chronique après allogreffe de CSH était proche de 90 % [47]. Cependant, même si la survie globale est satisfaisante, l'allogreffe de CSH est associée à d'importantes séquelles. Il est donc recommandé de traiter les patients en phase chronique par ITK et non par allogreffe d'emblée. En cas de résistance à une deuxième ligne d'ITK correctement prise, il semble raisonnable d'envisager une allogreffe de CSH. L'incidence

des progressions sous ITK à un et trois ans est respectivement de 3 % (CI 95 % : 1 %-5 %) et 7 % (CI 95 % : 4 %-11 %) et leur évolution n'est pas favorable avec une survie globale inférieure à 50 % [44]. Les seuls patients en vie après échec des ITK ont été traités par allogreffe de CSH. Le comité du NCCN recommande d'effectuer une allogreffe de CSH dans les trois à six mois suivant le diagnostic de crise blastique [20, 45, 46]. Une étude récente a montré un effet négatif de l'usage de trois différentes lignes d'ITK sur le taux de mortalité post-greffe non liée à la rechute en comparaison aux patients ayant reçu une à deux lignes d'ITK [48]. Il semble donc légitime d'envisager la recherche d'un donneur après échec de deux lignes d'ITK afin de limiter la toxicité des ITK si une allogreffe est indiquée.

Conclusion

La LMC reste une pathologie rare chez l'enfant. Les recommandations de prise en charge pour cette tranche d'âge sont directement inspirées des recommandations établies pour des patients adultes [49, 50]. Dans la population pédiatrique, il est primordial d'utiliser un score de stratification spécifique pour cette tranche d'âge afin de prédire l'évolution et d'adapter la prise en charge thérapeutique. Un des enjeux majeurs est également d'élaborer un arbre décisionnel d'adaptation et d'arrêt des ITK. Compte tenu du faible nombre de patients pédiatriques, les réponses à ces questions ne seront trouvées que par des collaborations internationales avec la collection des données prospectivement dans le cadre de registres tel que l'I-CML-Ped Study (#NCT01281735).

Points à retenir

- La leucémie myéloïde chronique est une pathologie rare chez l'enfant.
- La présentation clinico-biologique est plus agressive chez l'enfant que chez l'adulte.
- Seul le score pronostique EUTOS Long-Term Survival permet une estimation de la survie sans progression au diagnostic chez les enfants ou les adolescents atteints de LMC.
- L'imatinib est responsable d'effets secondaires chez l'enfant tels que le retard de croissance et des troubles endocriniens.
- En cas de crise blastique, une allogreffe de CSH est recommandée.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Hijiya N, Millot F, Suttrop M. Chronic myeloid leukemia in children : clinical findings, management, and unanswered questions. *Pediatr Clin North Am* 2015 ; 62(1):107-19.
2. Hijiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttrop M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood* 2016 ; 127(4):392-9.
3. Gugliotta G, Castagnetti F, Apolinari M, et al. First-line treatment of newly diagnosed elderly patients with chronic myeloid leukemia: Current and emerging strategies. *Drugs* 2014 ; 74(6):627-43.
4. Millot F, Maledon N, Guilhot J, Güneş AM, Kalwak K, Suttrop M. Favourable outcome of de novo advanced phases of childhood chronic myeloid leukaemia. *Eur J Cancer* 2019 ; 115 : 17-23.
5. Hasford J, Bacarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment : the EUTOS score. *Blood* 2011 ; 118(3):686-92.
6. Hasford J, Pfirmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 (11):850-8.
7. Sokal JE, Gomez GA, Bacarani M, et al. Prognostic significance of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis of Philadelphia chromosome-positive chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1988 ; 72(1):294-8.
8. Gurra Salas D, Glauche I, Tauer JT, Thiede C, Suttrop M. Can prognostic scoring systems for chronic myeloid leukemia as established in adults be applied to pediatric patients? *Ann Hematol* 2015 ; 94(8):1363-71.
9. Bansal D, Shava U, Varma N, Trehan A, Marwaha RK. Imatinib has adverse effect on growth in children with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 59(3):481-4.
10. Millot F, Guilhot J, Baruchel A, et al. Growth deceleration in children treated with imatinib for chronic myeloid leukaemia. *Eur J Cancer* 2014 ; 50(18):3206-11.
11. Castagnetti F, Gugliotta G, Bacarani M, et al. Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol* 2015 ; 26(1):185-92.
12. Millot F, Traore P, Guilhot J, et al. Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia. *Pediatrics* 2005 ; 116(1):140-3.
13. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol* 1997 ; 96(1): 111-6.
14. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 ; 127(20):2391-405.
15. Suryanarayan K, Hunger SP, Kohler S, et al. Consistent involvement of the bcr gene by 9;22 breakpoints in pediatric acute leukemias. *Blood* 1991 ; 77(2):324-30.

16. Krumbholz M, Karl M, Tauer JT, et al. Genomic BCR-ABL1 breakpoints in pediatric chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2012 ; 51(11):1045-53.
17. Sokal JE, Baccarani M, Tura S, et al. Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia: Relevance to bone marrow transplantation. *Blood* 1985 ; 66(6):1352-7.
18. Millot F, Guilhot J, Suttorp M, et al. Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in children and adolescents. *Haematologica* 2017 ; 102(10):1704-8.
19. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016 ; 30(1):48-56.
20. NCCN. NCCN clinical practices guidelines in oncology; chronic myelogenous leukemia, Version 1.2019. National Comprehensive Cancer Network. 2018.
21. Gore L, Kearns PR, de Martino ML, et al. Dasatinib in Pediatric Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018 ; 36(13):1330-8.
22. Hijjiya N, et al. Efficacy and safety of nilotinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive (PH+) chronic myeloid leukemia (CML): Results from a phase 2 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2017 ; 64 (S3). Abstract S22.
23. Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, 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 ; 31(19):2460-8.
24. Champagne MA, Fu CH, Chang M, et al. Higher dose imatinib for children with de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2011 ; 57(1):56-62.
25. Millot F, Baruchel A, Guilhot J, et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: Results of the French national phase IV trial. *J Clin Oncol* 2011 ; 29(20):2827-32.
26. Suttorp M, Schulze P, Glauche I, et al. Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: Results from a phase III trial. *Leukemia* 2018 ; 32(7):1657-69.
27. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol* 2016 ; 34(20):2333-40.
28. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016 ; 30(5):1044-54.
29. de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML) : recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Haematol* 2014 ; 167(1):33-47.
30. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: Recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011 ; 118(5):1208-15.
31. Nickel RS, Daves M, Keller F. Treatment of an adolescent with chronic myeloid leukemia and the T315I mutation with ponatinib. *Pediatr Blood Cancer* 2015 ; 62(11):2050-1.
32. Jaeger BA, Tauer JT, Ulmer A, Kuhlisch E, Roth HJ, Suttorp M. Changes in bone metabolic parameters in children with chronic myeloid leukemia on imatinib treatment. *Med Sci Monit* 2012 ; 18(12):CR721-8.
33. Kroschwald L, Suttorp M, Tauer JT, Zimmermann N, Günther C, Bauer A. Offtarget effect of imatinib and nilotinib on human vitamin D3 metabolism. *Mol Med Rep* 2018 ; 17(1):1382-8.
34. Narayanan KR, Bansal D, Walia R, et al. Growth failure in children with chronic myeloid leukemia receiving imatinib is due to disruption of GH/IGF-1 axis. *Pediatr Blood Cancer* 2013 ; 60(7):1148-53.
35. Samis J, Lee P, Zimmerman D, Arceci RJ, Suttorp M, Hijjiya N. Recognizing Endocrinopathies Associated With Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Children With Chronic Myelogenous Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2016 ; 63(8):1332-8.
36. Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017 ; 2017(1):110-4.
37. Pallera A, Altman JK, Berman E, et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Myeloid Leukemia, Version 1. 2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2016 ; 14(12):1505-12.
38. 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 ; 61(2):355-7.
39. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010 ; 28(14):2381-8.
40. Efficace F, Rosti G, Aaronson N, et al. Patient- versus physician-reporting of symptoms and health status in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2014 ; 99(4):788-93.
41. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood* 2016 ; 128(1):17-23.
42. Imagawa J, Tanaka H, Okada M, et al. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): A multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2015 ; 2(12):e528-35.
43. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: Results from the TWISTER study. *Blood* 2013 ; 122(4):515-22.
44. Meyran DP, Guilhot J, Suttorp M, et al. Lymphoblastic predominance of blast phase in children with CML treated with imatinib, a report from the I-CML-Ped Study. ASH. 2015: Orlando.

45. Hehlmann R, Saußebe S, Voskanyan A, Silver RT. Management of CML-blast crisis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2016 ; 29(3):295-307.

46. Jain P, Kantarjian HM, Ghorab A, et al. Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. *Cancer* 2017 ; 123(22):4391-402.

47. Suttorp M, Claviez A, Bader P, et al. Allogeneic stem cell transplantation for pediatric and adolescent patients with CML: Results from the prospective trial CML-paed I. *Klin Padiatr* 2009 ; 221(6):351-7.

48. Kondo T, Nagamura-Inoue T, Tojo A, et al. Clinical impact of pretransplant use of multiple tyrosine kinase inhibitors on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 2017 ; 92(9):902-8.

49. Athale U, Hijiya N, Patterson BC, et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents : Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer* 2019 ; 66(9):e27827.

50. Hijiya N, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood* 2019 ; 133(22):2374-84.