

Description et devenir des leucémies aiguës myéloblastiques secondaires chez l'enfant de 2000 à 2012

Leïla El Gourari

▶ **To cite this version:**

Leïla El Gourari. Description et devenir des leucémies aiguës myéloblastiques secondaires chez l'enfant de 2000 à 2012. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01446985

HAL Id: dumas-01446985

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01446985

Submitted on 26 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université de BORDEAUX

Année 2016 THÈSE n° 3146

THÈSE

Pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : **Pédiatrie**

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2016 à Bordeaux

Par **Leïla EL GOURARI**

Née le 16 Mai 1986 à Brive La Gaillarde (19)

Description et devenir des leucémies aiguës myéloblastiques secondaires chez l'enfant de 2000 à 2012

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Stéphane DUCASSOU

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Yves PEREL, Président du jury

Monsieur le Professeur Arnaud PIGNEUX, Rapporteur

Monsieur le Professeur Guy LEVERGER

Madame le Docteur Charlotte JUBERT

Monsieur le Docteur Stéphane DUCASSOU, Directeur de thèse

université de BORDEAUX

Année 2016 THÈSE n° 3146

THÈSE

Pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : **Pédiatrie**

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2016 à Bordeaux

Par **Leïla EL GOURARI**

Née le 16 Mai 1986 à Brive La Gaillarde (19)

Description et devenir des leucémies aiguës myéloblastiques secondaires chez l'enfant de 2000 à 2012

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Stéphane DUCASSOU

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Yves PEREL, Président du jury

Monsieur le Professeur Arnaud PIGNEUX, Rapporteur

Monsieur le Professeur Guy LEVERGER

Madame le Docteur Charlotte JUBERT

Monsieur le Docteur Stéphane DUCASSOU, Directeur de thèse

Remerciements

Au directeur de thèse et membre du jury,
Monsieur le Docteur Stéphane DUCASSOU,
Pédiatre.

Tu as été mon premier chef de clinique et je conclus l'internat avec toi, la boucle est bouclée !
Ton soutien et ta confiance m'ont permis d'arriver jusque là. Tu as toujours été disponible et tu m'as dirigé avec beaucoup de patience, je t'en remercie profondément. Merci d'avoir su trouver les mots justes dans les moments de doute.

Au président du jury,
Monsieur le Professeur Yves PEREL,
Pédiatre,
Professeur des universités,
Praticien Hospitalier.

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour vos précieux conseils, que ce travail soit le témoignage de ma plus sincère reconnaissance.

Au rapporteur de thèse et membre du jury,
Monsieur le Professeur Arnaud PIGNEUX,
Hématologue,
Professeur des universités,
Praticien Hospitalier.

Merci d'avoir accepté de lire et juger ce travail ainsi que pour la pertinence de vos remarques. Merci de m'avoir permis de découvrir l'hématologie adulte et d'approfondir mes connaissances. Je tiens à vous exprimer mon plus profond respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Guy LEVERGER,
Pédiatre,
Professeur des universités,
Praticien Hospitalier.

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Que ce travail soit le témoignage de mon plus profond respect.

Madame le Docteur Charlotte JUBERT,
Pédiatre,
Praticien hospitalier.

Je te remercie d'avoir acceptée sans hésitation de juger ce travail. Merci de m'avoir fait découvrir la greffe et partager tes connaissances.

A mes proches,

A Safouane,
Merci pour ces belles années passées à tes côtés, les années prochaines le seront davantage !
Merci pour ton amour, ton soutien et ta patience durant ces quatre années d'internat.

A mes Parents,
Je ne serai jamais assez reconnaissante pour tous vos sacrifices qui m'ont permis de concrétiser mes projets.
Vous avez été les premiers à croire en ma réussite, merci Papa de nous avoir inculqués l'importance du travail accompli, merci Maman d'avoir su me détendre et me faire rire dans les moments de stress et de doute. Votre amour nous a porté et nous porte chaque jour.
Ce travail est le fruit de votre éducation. Je vous aime.

A mes sœurs et frère « adorés de mon cœur »,
A Ayada, ma grande sœur, merci de t'être si bien occupée de moi durant mes premières années de médecine. Sans ton soutien je n'aurai sans doute jamais eu ce concours. Vivez votre rêve américain comme il se doit !

A Farid, mon grand frère, merci pour ton soutien et tes encouragements ; la fierté que tu me portes est un moteur pour moi. Merci de me faire relativiser dans les moments de stress.

A Faïza, ma petite sœur, la sagesse incarnée. Je suis tellement fière de toi, et de ta réussite ! Tu es une fille brillante et pleine de ressources, je sais que ton avenir sera prometteur.

A mes neveux, Halim et Nassim, je vous aime et vous me manquez terriblement, vous m'apprendrez l'anglais à votre retour !

A mon beau-frère, à ma belle-sœur.

A ma tante Mimouna, à Yassin et Hicham mes cousins merci pour toutes ces belles années passées qui ne resteront que des bons souvenirs.

A ma famille d'ici et d'ailleurs.

A ma belle famille.

A mes amis, Sabrina Y, Sandra E, Sabrina et Kamel, Laïla, Myriam, Leire. Promis je serai plus disponible à présent.

A mes amis d'enfance.

A Marie A, ma co-interne devenue une véritable amie, ma camarade de galère, merci de m'avoir soutenue, ces soirées thèse en salle de staff du 5 ème ne seront plus que de bons souvenirs, tout comme nos virées lyonnaises et parisiennes et ton sens de l'orientation !

A mon tuteur,
Julien Naud, merci d'avoir été présent, de m'avoir écoutée et aidée à faire les bons choix.

A l'équipe du 6 ème D,
Merci de m'avoir accueillie pour mes premiers pas d'interne.
A Céline, Anne-Laure, Anne, Cécile.
A mes co-internes, Emilie, Marine. Merci Marine d'avoir su nous épauler à nos débuts.

A l'équipe du 4 ème B
Merci de m'avoir fait découvrir la néonatologie,
A Mr Sarlangue, merci pour votre sens clinique,
A Lorraine, merci d'avoir su rendre ce semestre agréable.

A l'équipe de Pédiatrie de Périgueux,
Merci de m'avoir fait découvrir la pédiatrie générale. Petit clin d'œil à Joël et ses expressions cultes !
A mes co-internes de médecine générale : Etienne, Lea, Urko, Jeremy. Merci pour vos petits trucs pour les gardes d'étages !

A l'équipe de Réanimation Pédiatrique,
Merci à Olivier, Julie et Hala pour le partage de vos connaissances. A Paul, la force tranquille, merci d'avoir rendu les visites plus fun !
A Elodie, une super chef de clinique, toujours de bonne humeur malgré ses gardes de folie.
A la super team de co-internes : Marie, Adeline, Raphael, Augustin, et Yann. Vous avez égayé mon semestre.

A l'équipe des Urgences pédiatriques,
Un semestre riche en travail, en apprentissage et en autonomie !
A Olivier, notre Dr House au sens clinique inégalable.
A Marie, bien plus que ma chef, une brillante pédiatre toujours disponible et à l'écoute.Tu resteras un modèle pour moi.
A Camille, merci de m'avoir fait découvrir et apprécier la drépanocytose.
A Pascal, Sylvie, Marion, Lea.
A mes co-internes : Jean-Paul, Adeline, Marie H, Audrey, Charline, Anais, Hélène, Célia, Fanny, Julien.

A l'équipe de Pédiatrie de Pau,
Merci pour ce super semestre.
A l'équipe paramédicale, de vrais mamans toujours bienveillantes envers leurs internes !
A l'équipe médicale, à Karine, Alexandra, Thierry, Adeline, Nadia, à Sébastien et ses débats sans fin.
A mes co-internes : Adeline et ses gaffes, Yohan le seul garçon, Alice, Astrid, Jennifer et sa bonne humeur constante, Aïda, Marina, Noémie.

A l'équipe du 5 ème B
Un grand merci pour ce dernier semestre en pédiatrie !
A Pascal, merci pour ta disponibilité et tes connaissances.

A Brigitte, qui restera un exemple, et la preuve que le travail bien mené est possible dans la bonne humeur !
A Astrid, Vanessa, Veronica, Sandra les V….. POWERS ! Merci d'avoir été là et bienveillantes.
A mes co-internes : Cyrielle, Olivier, Aseel, Marion, Martin.
Olivier merci pour tous ces fous rires on t'en aura fait voir de toutes les couleurs.
Cyrielle, l'une des plus belles rencontres de cet internat, merci d'être là, de m'avoir encouragée tout au long de la rédaction de ma thèse. J'en ferai autant promis !

A l'équipe du G5 Ouest
Merci de m'avoir accueillie dans le monde des adultes. Merci à l'équipe paramédicale qui a su rendre ce semestre inoubliable.
Merci à Thibaut pour ta confiance, tes connaissances fines sur la leucémie.
A Florent un super co-interne, merci d'avoir été patient au cours de ce semestre, de m'avoir donnée pleins d'astuces sur power-point. Ton avenir est prometteur futur Professeur !

Table des matières

1. RESUME 9
2. AVANT-PROPOS 13
3. GENERALITES ET DEFINITIONS 15
3.1. Hématopoïèse 15
3.1.1. Déroulement de l'hématopoïèse 15
3.1.2. Régulation 16
3.1.3. Caractérisation phénotypique des cellules hématopoïétiques. 17
3.2. Leucémogenèse 18
3.2.1. Mutation de classe 1 : Voie de transduction 20
3.2.1.1. Mutation FLT3 20
3.2.1.2. Mutation KIT 20
3.2.2. Les mutations de classe 2 : Blocage de la différenciation 20
3.2.2.1. CBF (Core Binding Factor) 21
3.2.2.2. Protéine de fusion RUNX1-RUNX1T1 (Ancien AML1-ETO) 22
3.2.2.3. Protéine de fusion CBFβ-MYH11 23
3.2.2.4. Réarrangement MLL 23
3.3. Diagnostic de la leucémie aiguë myéloblastique. 24
3.3.1. Clinique 24
3.3.2. Diagnostic de certitude 24
3.3.3. Classification 26
3.4. Les facteurs de prédisposition. 27
3.5. La LAM secondaire 28
3.5.1. Syndrome myélodysplasique 28
3.5.2. La LAM secondaire aux chimiothérapies. 30
3.5.2.1. Les inhibiteurs de la topo-isomérase 30
3.5.2.1.1. Rôle des topo-isomérases. 30
3.5.2.1.2. Les inhibiteurs de la topo-isomérase 1 31
3.5.2.1.3. Les inhibiteurs de la topo-isomérase 2 32
3.5.2.2. Les alkylants 33
3.5.2.2.1. Mécanisme d'action. 34
3.6. Revue de la littérature 36
4. OBJECTIFS 38

5. MATERIELS ET METHODES 39
5.1. Patients 39
5.2. Recueil des données 39
5.3. Caractéristiques de la LAM-s 40
5.4. Analyse statistique 41
6. RESULTATS 42
6.1. Caractéristiques de la population 42
6.2. Traitement du cancer primaire. 43
6.3. Caractéristiques clinico-biologiques de la LAM-s. 45
6.4. Traitement 47
6.4.1. Chimiothérapie 47
6.4.2. Allogreffe de moelle 49
6.5. Complications post greffe. 49
6.6. Devenir 50
6.6.1. Survie en fonction du cancer primaire (figure 12) 51
6.6.2. Survie en fonction de la biologie moléculaire et de la cytogénétique. (Figure 13) 52
6.6.3. Evaluation de la survie en fonction de la greffe. (figure 14) 53
6.6.4. Evaluation de la survie en fonction de la radiothérapie. 54
6.7. Toxicité à long terme 54
7. DISCUSSION 56
8. CONCLUSION 63
9. BIBLIOGRAPHIE 64
10. ANNEXES 71

1. RESUME

Le pronostic des cancers de l'enfant s'est amélioré au cours des deux dernières décennies grâce au développement de protocoles de chimiothérapies intensifs. Cette augmentation de la survie sans rechute se fait aux dépens de toxicité plus ou moins grave, l'une des plus graves étant la survenue d'une leucémie aiguë myéloblastique secondaire (LAM-s) aux chimiothérapies.

Nous avons rétrospectivement étudié l'ensemble des enfants de moins de 18 ans et plus d'un an, atteints d'une LAM-s diagnostiquée entre 2000 et 2012 et pris en charge dans l'un des centres de la SFCE. L'objectif de ce travail était de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et moléculaires de ces patients.

Nous avons inclus 32 patients. L'âge médian au diagnostic de la LAM-s était de 10 ans (3,2-15,9). La période de latence médiane était de 32 mois (8,5-123). Il y avait une légère prédominance féminine (56%). Les deux cancers primaires les plus fréquents étaient la leucémie aiguë (n=10), et les tumeurs cérébrales (n=8). Les sous-types majoritaires selon la classification FAB étaient une LAM 5 dans 31% des cas et une LAM 2 dans 28% des cas. Les caractéristiques cytogénétiques étaient défavorables pour 14 patients (44%), intermédiaires pour 10 patients (31%) et favorables pour 8 patients (25%).

Les patients étaient traités selon les protocoles de traitement des LAM *de novo*. Vingt-trois patients (74%) étaient en rémission après induction et 25 patients ont été allogreffés. Parmi les patients en rémission, 45% ont rechuté dans un délai médian de 6 mois par rapport à la première RC (1,5-21,5).

Le pronostic des LAM-s est défavorable avec une survie globale à 5 ans de 34%. La survie était meilleure pour les patients greffés (40%) que pour les patients non greffés (14%). La guérison sans greffe a été obtenue pour le seul patient présentant une LAM-s avec t(15 ;17).

Les caractéristiques cytogénétiques ont une valeur pronostique dans les LAM-s, le pronostic était meilleur dans le groupe favorable avec une survie à 60% vs 28% dans le groupe défavorable.

Les principales toxicités retrouvées étaient d'origine endocrinienne : retard de croissance staturale (50% des patients guéris), insuffisance ovarienne (100% des patientes allogreffées) et hypothyroïdie biologique (36% des patient guéris).

Le pronostic des LAM-s reste très sévère, un espoir de guérison n'est envisageable qu'avec une allogreffe précoce après l'obtention d'une rémission complète par une chimiothérapie d'induction intensive. Il paraît indispensable de tenir compte des caractéristiques cytogénétiques des LAM-s à visée pronostique.

Liste des abréviations

Ag	Antigène
ATO	Arsenic trioxide
ATRA	Acide tout transrétinoique
CBF	Core Binding Factor
CD	Cluster de différenciation
CPA	Concentré de plaquettes d'aphérèse
CGR	Concentré de globules rouges
CSH	Cellule souche hématopoïétique
CSL	Cellule souche leucémique
EPO	Erythropoïétine
FAB	French-American-British
FLT 3	fms like tyrosine-kinase 3
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
GVH	Graft versus Host, réaction du greffon contre l'hôte
IL	Interleukine
LAM	Leucémie aiguë myéloblastique
LAM-s	Leucémie aiguë myéloblastique secondaire
LH	Lymphome de Hodgkin
M-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor
MPO	Myéloperoxydase
MLL	Mixed lineage leukemia
NHEJ	Non Homologous End Joining
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PFC	Plasma frais congelé
SFCE	Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent.
SCF	Stem Cell Factor
SMD	Syndrome myélodysplasique
TGF β	Transforming Growth Factor β

TNF Tumor Necrosis Factor

TPO Thrombopoïétine

2. AVANT-PROPOS

En France, environ un enfant sur cinq cents est atteint d'un cancer avant l'âge de 15 ans et 1700 nouveaux cas de cancers pédiatriques sont diagnostiqués chaque année.(1)
Le cancer constitue la deuxième cause de mortalité après les accidents chez les moins de 15 ans avec 20 % de décès. Les cancers les plus fréquents sont les leucémies (29% des cas), les tumeurs du système nerveux central (23%) et les lymphomes (12%).

Le pronostic des cancers de l'enfant s'est amélioré au cours des deux dernières décennies grâce d'une part, au développement de protocoles de chimiothérapies intensifs et d'autres part à l'amélioration des soins de support. Le taux de guérison est ainsi passé dans la plupart des pays industrialisés, de 30% en 1975 à 70% en 2000 et dépasse désormais 80%.(2) Cette augmentation de la survie sans rechute se fait aux dépens de toxicités plus ou moins graves, la plus grave étant la survenue de cancers secondaires. Le risque de cancers secondaires est d'autant plus important que l'espérance de vie de ces patients ne cesse d'augmenter.

Le suivi à long terme de ces patients est donc essentiel. Ainsi, dès 1974, Meadows et D'Angion introduisent le concept de suivi à long terme et développent les premières approches diagnostiques des effets secondaires.(3) A partir des années 1980 les premières études ont été menées sur le risque de survenue de second cancer. (4–6). A ce jour les plus grosses cohortes de cancers secondaires incluaient les patients traités des années 1960 aux années 1990. Les cancers secondaires les plus fréquents étaient alors les carcinomes épidermoïdes cutanés, les cancers pulmonaires, thyroïdiens et les tumeurs cérébrales. (7,8). Le principal facteur de risque était la radiothérapie, un des traitements principaux des cancers avant les années 90. La restriction de la radiothérapie à certains cancers et son optimisation associées au développement de nouvelles chimiothérapies expliquent la diminution de l'incidence des tumeurs solides secondaires. L'emploi de chimiothérapies intensives est responsable de l'augmentation de l'incidence des hémopathies malignes secondaires (9). La leucémie aiguë myéloïde secondaire est la principale hémopathie secondaire de l'enfant.

Les cancers secondaires sont de mauvais pronostic en particulier la LAM secondaire et ce quelle que soit la chimiothérapie en cause.(10) Actuellement de telles leucémies sont traitées

selon les protocoles des LAM *de novo* dans le groupe de haut risque et le traitement doit tenir compte de la toxicité induite par les traitements précédents. Il est indispensable de s'intéresser à cette pathologie pour d'une part espérer diminuer son incidence et d'autre part améliorer son pronostic.

3. GENERALITES ET DEFINITIONS

3.1. Hématopoïèse

L'hématopoïèse se définit comme un ensemble de mécanismes aboutissant à la production continue et régulée de cellules sanguines assurant l'homéostasie. Le renouvellement permanent de ces cellules matures se fait à partir des cellules souches hématopoïétiques siégeant dans la moelle osseuse au sein des niches hématopoïétiques.(11)

3.1.1. Déroulement de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse est initiée à partir d'une cellule souche (CSH) dont dérive toutes les cellules du sang, elle est caractérisée par 3 propriétés :

-L'autorenouvellement : capacité de se diviser et de donner naissance à deux cellules filles qui lui sont identiques, c'est la division symétrique. Cette division cellulaire peut être asymétrique avec la production d'une cellule fille identique et d'une cellule fille engagée dans la différenciation et perdant les propriétés de la cellule souche.

-La totipotence : capacité à donner naissance aux différentes lignées hématopoïétiques.

-La différenciation : Production de cellules matures et fonctionnelles après plusieurs étapes de détermination (orientation de la cellule souche vers une lignée spécialisée et perte de la propriété de totipotence) en réponse à un signal exogène (facteurs de croissance).

L'hématopoïèse peut être définie comme un système hiérarchique avec à son sommet la cellule souche hématopoïétique et à la base la cellule mature qui migre dans le sang.
Ainsi, la cellule souche en initiant la différenciation donne naissance aux progéniteurs communs perdant la capacité d'autorenouvellement et s'engageant de façon définitive dans l'une des lignées myéloïde ou lymphoïde. Ces progéniteurs donnent eux-mêmes naissance aux précurseurs.

A chaque division cellulaire les précurseurs donnent naissance à 2 cellules filles de plus en plus différenciées jusqu'au stade de cellule mature. L'hématopoïèse correspond à une cascade de différenciation. On peut ainsi définir quatre compartiments :

-Le compartiment des cellules souches hématopoïétiques.

-Le compartiment des progéniteurs hématopoïétiques : issus de la différenciation des cellules souches.

-Le compartiment des précurseurs hématopoïétiques : Stade ultime de la différenciation, ces cellules sont capables de produire des cellules matures.

-Le compartiment des cellules matures : Dernière étape de l'hématopoïèse avec migration de ces cellules dans la circulation sanguine.

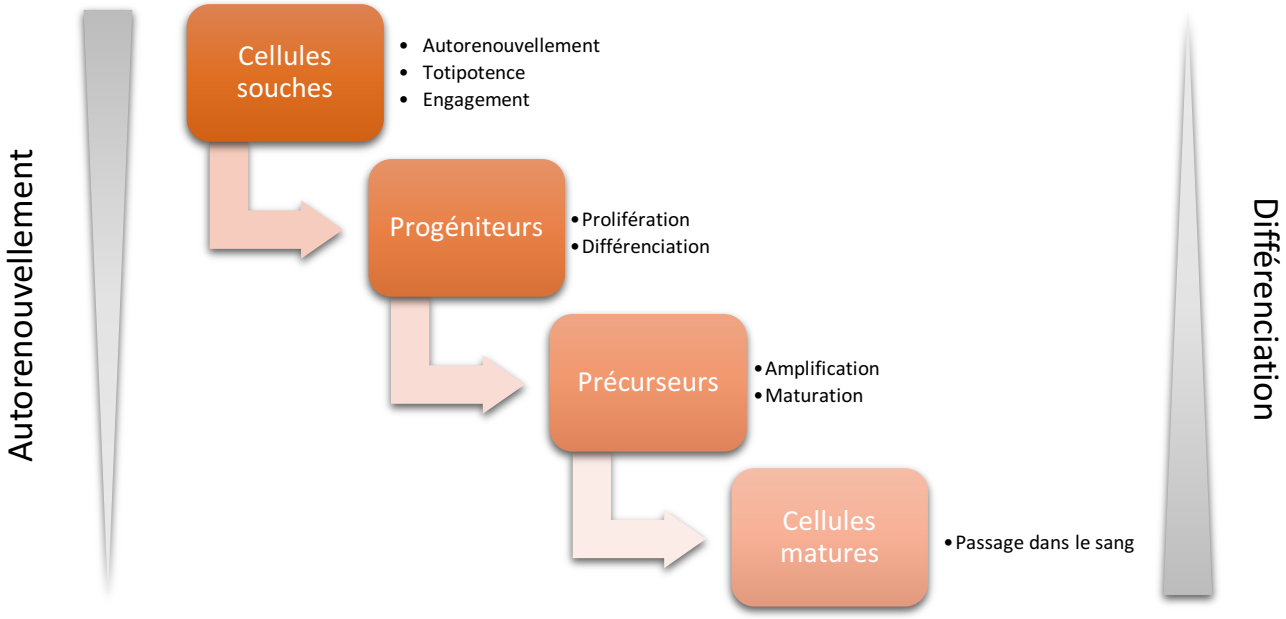


Figure 1: Le système hématopoïétique. Les compartiments de l'hématopoïèse correspondant à chaque étape de la différenciation cellulaire.

3.1.2. Régulation

La régulation de l'hématopoïèse dépend notamment de l'expression de facteurs de croissance qui sont pour la majorité d'entre eux des cytokines et sont produits par des cellules non hématopoïétiques de la moelle osseuse (fibroblastes, cellules endothéliales, ostéoblastes, adipocytes, cellules de Schwann…). Le microenvironnement médullaire est de ce fait

indispensable à l'hématopoïèse. Il régule les processus d'autorenouvellement, de prolifération et de différenciation qui gouvernent l'homéostasie hématopoïétique. On distingue les facteurs de croissance régulant la CSH (IL 1, IL6, SCF…), ceux agissant sur les progéniteurs de rang intermédiaire (IL3, GM-CSF…) et enfin les facteurs de différenciation terminale indispensable à la production de cellules matures (EPO, TPO, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-5, SCF). Ces facteurs agissent sur les cellules via des récepteurs spécifiques qui sont de deux types : des récepteurs à activité tyrosine kinase (FLT3, et c-kit) et des récepteurs dépourvus d'activité tyrosine kinase intrinsèque (Ils-r, CSF-r, EPO-r…).

Des facteurs de transcription participent également à la régulation de l'hématopoïèse, ils assurent l'engagement des progéniteurs dans une lignée (GATA1, GATA2, PU.1…). Ainsi GATA1 est notamment essentiel à la différenciation érythrocytaire et mégacaryocytaire et PU.1 au développement lymphocytaire B et monocytaire.

Il existe des facteurs inhibiteurs de l'hématopoïèse, la plupart de ces molécules sont des cytokines (TGFβ, TNFα …), elles agissent sur les cellules exprimant le CD34 en bloquant leur prolifération par inhibition de la transition de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire.(12) Ces facteurs ne sont pas spécifiques de lignée et affectent à la fois les progéniteurs précoces et tardifs. (11)

3.1.3. Caractérisation phénotypique des cellules hématopoïétiques.

Les cellules de l'hématopoïèse sont identifiables grâce à leurs antigènes de surface.

Ainsi la cellule souche hématopoïétique n'exprime que la molécule CD34 associée à celle de CD117. Ne possédant ainsi aucun antigène (Ag) correspondant à un engagement dans une lignée, elles sont appelées Lin-. L'expression de CD34 va diminuer progressivement au fur et mesure que la cellule se différencie avec apparition du CD38 et des Ag HLA de classe 2. C'est l'absence d'expression du CD38 qui permet de reconnaître la CSH.

Le marqueur le plus précoce d'engagement myéloïde est l'apparition du CD33.

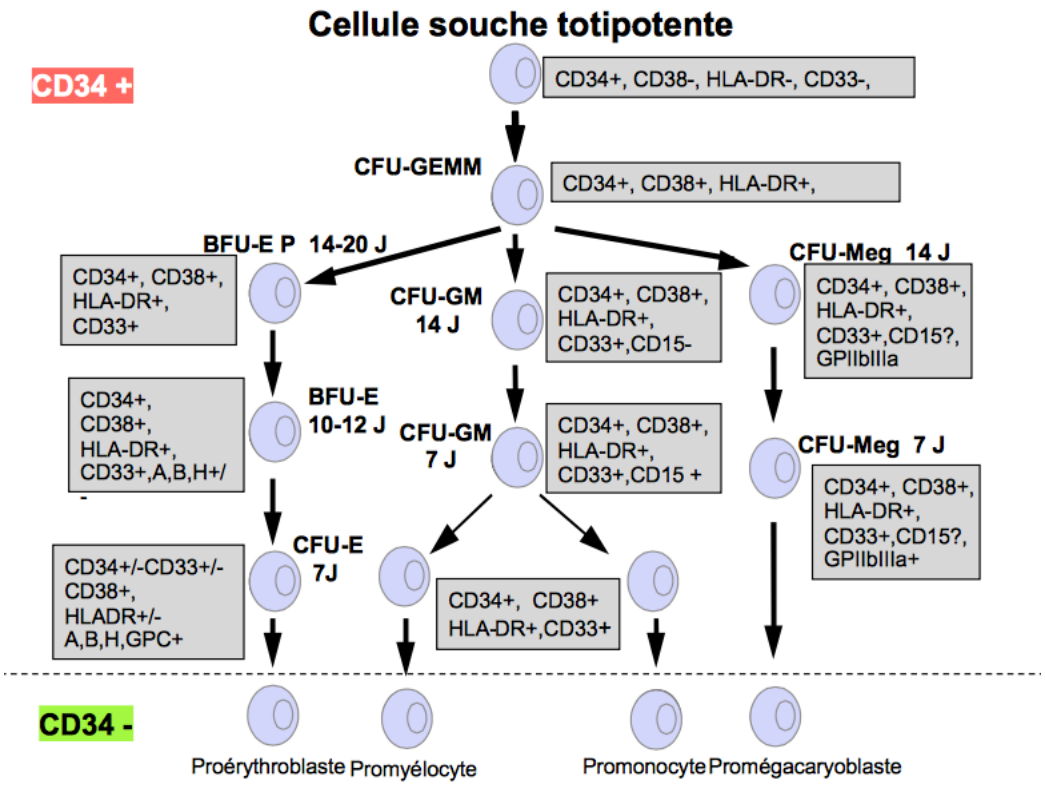


Figure 2 : Distribution de l'expression des Antigènes de surface: Les cluster de différenciation.

CFU : colony-forming unit ; BFU : burst-forming unit (E pour érythroblastes, Meg pour mégacaryocytes, GM pour neutrophiles et macrophages).CFU-GEMM : progéniteurs à plusieurs potentialités (granulocytaire, érythrocytaire, mégacaryocytaire et macrophagique).

3.2.Leucémogenèse

Les fondements génétiques des hémopathies malignes ont été établis au début des années 1980.(13) La leucémie aiguë est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale d'une cellule bloquée à un stade de différenciation précoce. Pour ainsi se transformer en cellule leucémique, la cellule hématopoïétique doit acquérir des propriétés d'autorenouvellement et rester bloquée à un stade immature. L'acquisition de ces propriétés nécessite la survenue d'au moins deux évènements mutationnels selon la théorie du « two-hit model », l'un bloquant la différenciation et l'autre stimulant la prolifération et la survie cellulaire.(14,15) L'acquisition d'un avantage prolifératif et de survie est dépendante de la survenue d'une mutation de classe 1. Il s'agit de mutations activatrices de gènes codant pour des récepteurs de tyrosine kinase (*KIT, FLT3*) ou pour des protéines de transduction du signal

(RAS, ABL). Le blocage de la différenciation est quant à lui secondaire aux mutations de classe 2. Ces mutations modifient les propriétés de régulation de la transcription de certaines protéines (CBF, MLL, RARα). De l'association de ces mutations seraient issues la cellule souche leucémique capable d'initier et de maintenir la leucémie. Les travaux de Lapidot et Al (16) puis de Bonnet et Al (17) ont été à l'origine de ce concept de cellule souche leucémique (CSL) dans les LAM. Ils ont montré qu'une sous population de blastes était capable de reproduire la pathologie humaine dans des modèles de souris NOD/SCID. Ces blastes avaient un phénotype CD34+/CD38- semblable à celui des cellules souches hématopoïétiques. Ces résultats sont en faveur d'une hiérarchie au sein des cellules de LAM semblable à celle de l'hématopoïèse. L'hématopoïèse leucémique peut être organisée en trois compartiments :

- Premier compartiment : Cellules souches leucémiques quiescentes ayant des capacités d'autorenouvellement et de prolifération.
- Deuxième compartiment : Progéniteurs leucémiques ayant perdu leur capacité d'autorenouvellement mais hautement proliférant.
- Troisième compartiment : Blastes bloqués à un stade de différenciation.

La CSL quiescente et chimio-résistante constitue le socle de la maladie résiduelle et est à l'origine des rechutes des LAM.

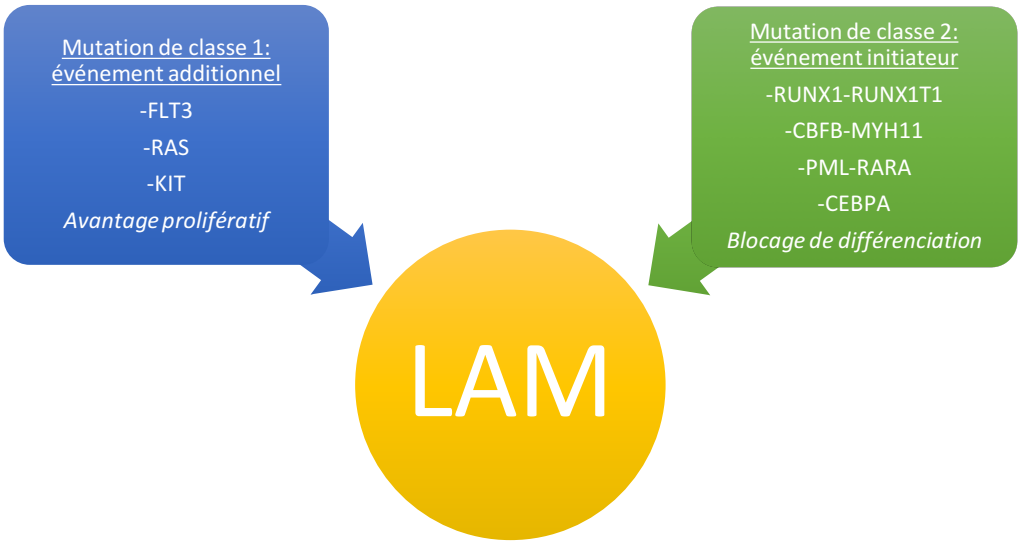


Figure 3 : Modèle de leucémogenèse à deux évènements

3.2.1. Mutation de classe 1 : Voie de transduction

Ces mutations son responsables de l'acquisition des capacités d'autorenouvellement et de prolifération. Elles concernent essentiellement des gènes codant pour des tyrosines kinases telles que FLT3, KIT ou NRAS.

3.2.1.1. Mutation FLT3

L'anomalie la plus courante est la duplication en tandem d'un groupe d'acides aminés dans le domaine juxta membranaire (ITD), qui altère son action inhibitrice sur le domaine kinase. Cette anomalie résulte en une activation constitutive du récepteur et des voies de signalisation d'aval aboutissant à la prolifération incontrôlée et à la résistance à l'apoptose. (18) . Il s'agit de l'une des mutations somatiques les plus fréquentes des LAM de l'adulte, rare chez l'enfant, elle est présente dans moins de 10% des cas.(19)

3.2.1.2. Mutation KIT

KIT appartient aussi à la famille des récepteurs tyrosine kinase. Son ligand naturel est le SCF jouant un rôle crucial dans l'hématopoïèse. Sa mutation au niveau de l'exon 8 est associée à un gain de fonction avec hyperactivation du récepteur. Cette mutation est rare chez l'enfant et est retrouvée dans moins de 5% des LAM.(19)

3.2.2. Les mutations de classe 2 : Blocage de la différenciation

Ce type de mutation est responsable de la perte de fonction de gènes contrôlant la différenciation et la transcription des cellules hématopoïétiques et devient souvent la cible des translocations dans les LAM.

3.2.2.1. CBF (Core Binding Factor)

Le CBF est un facteur de transcription hétérodimérique, il régule la transcription de gènes endogènes notamment au cours de la différenciation hématopoïétique. Il est composé de deux sous-unités :

-Sous-unité CBFα : 3 gènes codant pour CBFα sont caractérisés chez l'homme. Ils codent pour des protéines similaires entres elles mais présentant un profil d'expression tissulaire différent. Le gène *RUNX 1* (aussi appelé *AML1*) est situé sur la bande chromosomique 21q22. Il est exprimé principalement dans le tissu hématopoïétique (cellules myéloïdes immatures, cellules lymphoïdes B et T) et est essentiel pour le développement hématopoïétique. Le gène *AML2* localisé sur la bande chromosomique 1p36 est principalement exprimé dans les cellules lymphoïdes B et les cellules myéloïdes. Et le gène *AML3* situé sur la bande chromosomique 6p21 semble avoir une expression restreinte aux cellules lymphoïdes T. La protéine CBFα possède un domaine amino-terminal appelé Runt responsable de la liaison spécifique à l'ADN et de son interaction avec CBFβ.

-Sous-unité CBFβ : 1 seul gène code pour cette sous-unité, il est situé sur le chromosome 16 et est indispensable pour l'hématopoïèse.

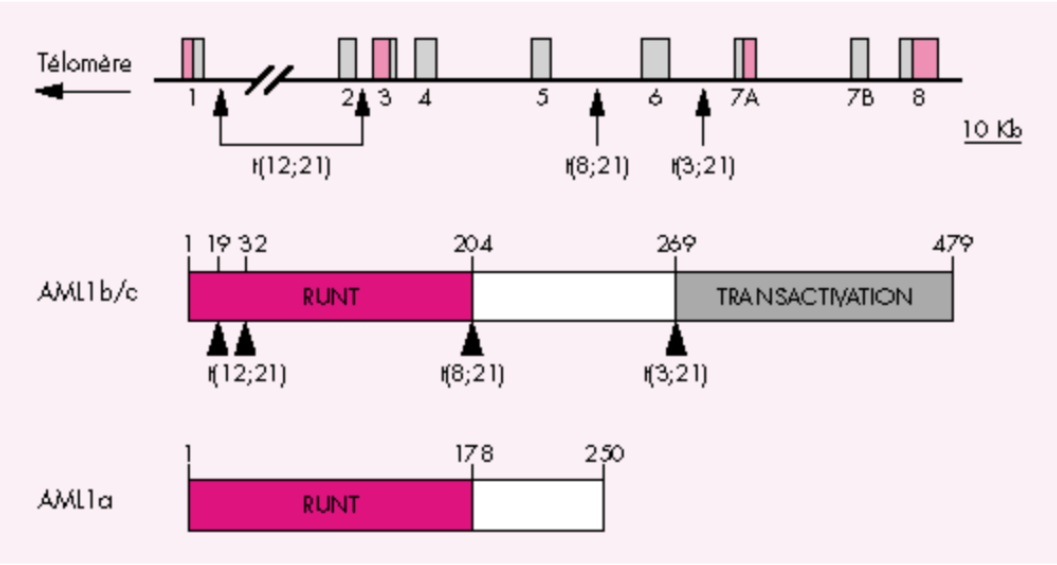


Figure 4 : Structure du gène et de la protéine AML1. Les exons codant apparaissent en gris. Les localisations des points de cassure des translocations sont figurées par des flèches. Les protéines peuvent différer dans leur extrémité amino-terminale, du fait de deux promoteurs et de deux sites différents d'initiation de la traduction possibles et, dans leur extrémité carboxy-terminale, du fait d'un épissage alternatif (20).

Le CBF régule la transcription d'un grand nombre de gènes majeurs de la différenciation hématopoïétique. Il assure l'activation transcriptionnelle de nombreux gènes codant pour des facteurs de croissance hématopoïétique comme les cytokines IL 3 ou GM-CSF, le récepteur de M-CSF (récepteur membranaire à activité tyrosine kinase impliqué dans la différenciation des monocytes en macrophages), le récepteur de TCRβ.

Les gènes *RUNX 1* et *CBFβ* sont directement impliqués dans des translocations chromosomiques qui surviennent dans différentes hémopathies malignes. Ces anomalies conduisent à l'expression d'un transcrit de fusion avec des gènes partenaires différents.(20)

3.2.2.2. Protéine de fusion RUNX1-RUNX1T1 (Ancien AML1-ETO)

Cette protéine est le résultat de la translocation t(8 ;21). Le gène *ETO* code pour une protéine qui fait partie d'un complexe de répression de la transcription. Cette protéine de fusion conserve la majeure partie d'ETO et conserve la capacité de s'hétérodimériser avec CBFβ et d'interagir avec les séquences cibles de RUNX1. RUNX1-ETO inhibe la régulation transcriptionnelle par le CBF de certains gènes cibles. Cette protéine de fusion empêche

l'activité normale de CBF, elle est responsable d'un effet négatif et empêche la transcription de certains gènes impliqués dans la différenciation des cellules progénitrices au cours de l'hématopoïèse. Par exemple elle bloque l'activation du GM-CSF qui dépend de RUNX1.

3.2.2.3. Protéine de fusion CBFβ-MYH11

Elle est le résultat de l'inversion 16 (q13p22) spécifique des LAM 4Eo selon la classification FAB. Le gène *MYH11* code pour une protéine appartenant à la famille des myosines de type 2 du muscle lisse. Cette protéine de fusion est composée de la région de CBFβ qui interagit avec RUNX 1 et de la partie carboxyterminale de MYH11. Cette protéine conserve la capacité d'interagir avec le domaine Runt, mais elle exerce un effet dominant négatif sur l'enhancer du TCRβ.

3.2.2.4. Réarrangement MLL

Le gène *MLL* est localisé en 11q 23 et code pour une histone méthyl-transférase dont le rôle est la co-activation transcriptionnelle. Il intervient dans l'hématopoïèse par la régulation épigénétique de l'expression des gènes *HOX*. Le gène *MLL* exerce son effet leucémogène seulement après avoir été réarrangé par fusion avec l'un de ces nombreux gènes partenaires.

Les lésions de l'ADN peuvent être d'origine intrinsèque (stress) ou extrinsèque (chimiothérapie, radiations ionisantes). Les inhibiteurs de topo-isomérase sont clairement reconnus comme responsables de cassures double-brin, impliquant souvent le gène *MLL.* Les points de cassure dans le gène *MLL* sont regroupés entre les exons 5 et 11 dans une zone appelé BRC (breakpoint cluster region). C'est l'activation du système de réparation NHEJ (Non homologous End Joining) qui est responsable du réarrangement de *MLL* avec un gène partenaire. De manière systématique, c'est la partie N-terminale de MLL qui fusionne avec les séquences d'un gène partenaire. Le réarrangement de *MLL* conduit à une dérégulation de l'expression des gènes *HOX* qui sont alors surexprimés et responsables de la leucémogenèse.(21)

3.3. Diagnostic de la leucémie aiguë myéloblastique.

3.3.1. Clinique

Le tableau clinique est variable et non spécifique, il est le reflet d'une part de l'envahissement médullaire par les blastes responsables d'une insuffisance médullaire et d'autre part de l'envahissement des blastes dans le sang et les organes responsables du syndrome tumoral (22).

L'insuffisance médullaire se caractérise par :

- un syndrome anémique souvent bien toléré du fait de son installation progressive.
-un syndrome hémorragique : d'intensité variable
-un syndrome infectieux : hyperthermie persistante.

Le syndrome tumoral est variable, il s'agit le plus souvent d'hépato-splénomégalie, une hypertrophie gingivale est retrouvée dans certains sous-types de LAM. L'atteinte ganglionnaire est réservée aux leucémies aiguës lymphoblastiques.

3.3.2. Diagnostic de certitude

Le diagnostic de certitude repose sur la réalisation d'un myélogramme retrouvant un envahissement médullaire supérieur à 20% de blastes. Les blastes sont hyperbasophiles avec un rapport nucléocytoplasmique élevé, des nucléoles multiples et une chromatine fine. (Figures 5 et 6) D'autres examens complémentaires sont nécessaires pour caractériser la leucémie.

L'étude cytochimique réalisée sur frottis médullaire, recherche une activité enzymatique caractéristique des blastes myéloïdes. La présence de myéloperoxydase (MPO) est caractéristique des LAM, la détection est dite significative si plus de 3% de blastes sont MPO positifs. Cependant les myéloblastes les plus immatures n'expriment pas la myéloperoxydase et l'origine myéloïde sera confirmée par l'immunophénotypage des cellules blastiques. Le seuil de positivité est défini par la présence de l'Ag sur au moins 20% des blastes. Les principaux marqueurs myéloïdes sont les CD33 et CD13.(23)

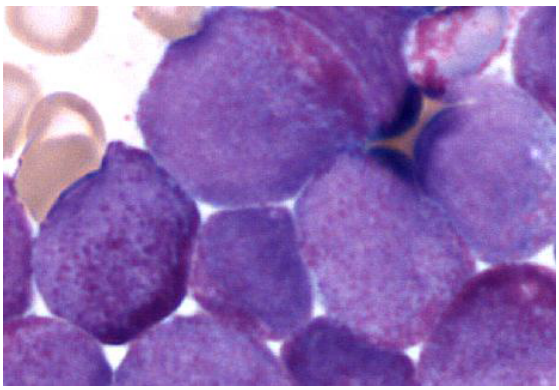


Figure 5 : Frottis médullaire. Blastes myéloïdes immatures

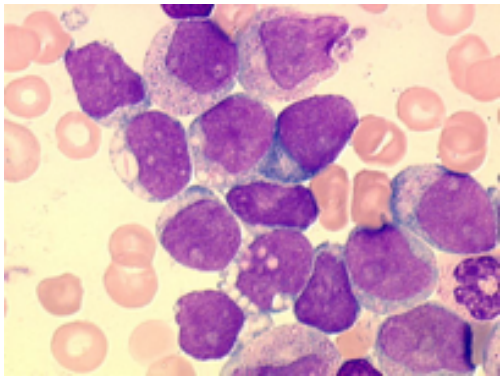


Figure 6 : LAM 2, blastes avec maturation

L'analyse cytogénétique est indispensable au diagnostic. Des anomalies clonales sont identifiées dans 60% des cas de LAM *de novo*. Elles ont une valeur pronostique, en effet certaines anomalies son reconnues comme facteur pronostique favorable, il s'agit de la t(15 ;17), t(8 ;21), inv(16), et d'autres comme facteur pronostique défavorable comme la monosomie 7, la délétion 5q, la monosomie 3, la t(10,11) ou la présence d'un caryotype complexe. (Figure 7)

La présence d'anomalies récurrentes permet à elle seule de confirmer le diagnostic. Ces anomalies sont indispensables pour déterminer le sous-type de LAM en fonction de la classification OMS. (24)

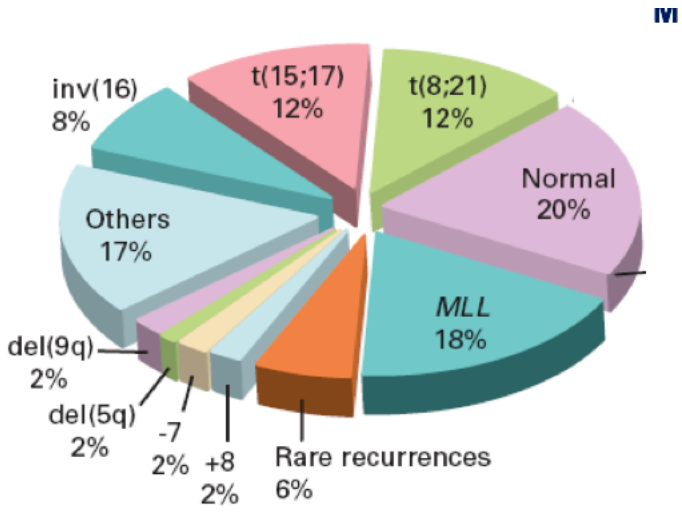


Figure 7 : Répartition des translocations génétiques dans les LAM de l'enfant. (19)

En cas de caryotype normal il est indispensable de rechercher une anomalie moléculaire sous-jacente. En effet comme nous l'avons rappelé précédemment, certaines anomalies moléculaires participent à la leucémogenèse (mutations FLT3, NPM) et leur recherche est importante puisqu'elles ont une valeur pronostique et peuvent être des cibles thérapeutiques (inhibiteur de tyrosine kinase). (Figure 8)

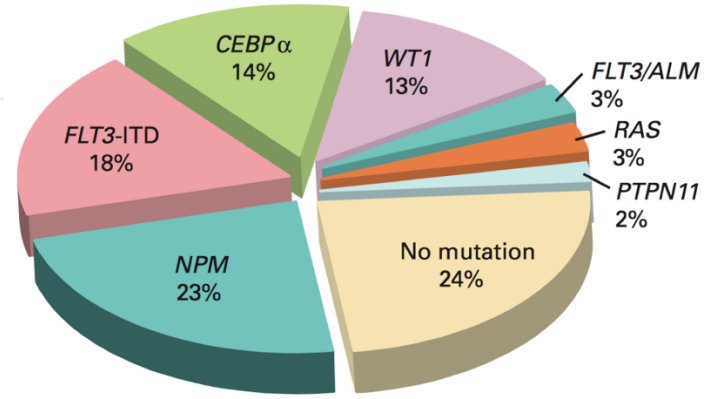


Figure 8 : Répartition des mutations moléculaires dans les LAM de l'enfant (19)

3.3.3. Classification

La première classification internationale des LAM établie en 1976 était le fruit du travail d'un comité d'expert Franco-Américano-Britanique.(25) Elle reposait sur des critères morphologiques et distinguait 8 entités de LAM en les regroupant selon la lignée d'origine de la population blastique el le niveau de blocage de la maturation myéloïde.

Grâce aux avancées des connaissances sur les LAM en particulier moléculaires, cette classification a évolué en 2001 sous l'égide de l'OMS. Elle repose désormais sur la présence ou non d'anomalies cytogénétiques récurrentes, les entités du FAB ne servant plus qu'à dissocier les LAM sans anomalie cytogénétique récurrente. Cette nouvelle classification a également inclus les LAM secondaires comme une entité à part entière. Cette classification a été révisée en 2008 (26) puis en 2016 (27) tenant compte des progrès de la caractérisation moléculaire (notamment le NGS (Next Generation Sequencing)) des LAM. Ainsi les LAM avec mutation NPM1 et CEBPA sont considérées comme des entités à part entière.

3.4. Les facteurs de prédisposition.

Certaines affections d'origine génétique sont à ce jour reconnues comme à risque de survenue de cancers parmi lesquelles la LAM. On suppose que ces gènes sont impliqués dans la régulation de l'hématopoïèse, ou de l'expression des gènes suppresseurs de tumeur ou d'oncogène.

La trisomie 21 est depuis longtemps reconnue comme à risque de survenue de leucémie aiguë, avec un risque 10 à 20 fois supérieur à celui de la population générale.(28) La compréhension de ce risque accru reste incomplète, il serait lié à un phénomène d'homozygotie disomique d'un segment proximal du chromosome 21q11. D'autre part la fréquence des LAM 7 est plus fréquente chez ces sujets et serait associée à une mutation de GATA-1, facteur de transcription mégacaryocytaire et éryhtroïde.

Le syndrome de Li-Fraumeni caractérisé par une mutation perte de fonction de *TP53* (gène suppresseur de tumeur) prédispose à plusieurs cancers dont la leucémie aiguë (principalement la leucémie aiguë lymphoblastique).(29) En présence d'un enfant traité pour un cancer primaire (carcinome des plexus choroïdes, médulloblastome, sarcome) avec une histoire familiale de cancers, il est indispensable de rechercher une mutation de *TP53*. La présence des critères de Chompret impose la recherche de la mutation de *TP53* :

- Un probant (cas index) atteint d'un sarcome diagnostiqué avant l'âge de 45 ans.

ET

-Un apparenté du premier degré atteint de n'importe quel cancer avant l'âge de 45 ans.

ET

- Un apparenté du premier ou du deuxième degré atteint de n'importe quel cancer avant l'âge de 45 ans ou d'un sarcome à n'importe quel âge.

Il a également été observé une augmentation d'incidence des LAM au sein de pathologies constitutionnelles de la moelle osseuse comme la dyskératose congénitale, l'anémie de Blackfan-Diamond et la neutropénie de Schwachman-Diamond.

Le syndrome de Bloom et l'anémie de Fanconi définis comme appartenant aux syndromes de cassure chromosomique et caractérisés par une instabilité génétique exposent à un risque accru de LAM. (30)

Plusieurs gènes sont impliqués dans ces pathologies constitutionnelles, ainsi dans l'anémie de Fanconi plusieurs gènes ont été identifiés dont le gène FANCD1=BRCA2 également impliqué dans la survenue de cancer du sein.

3.5. La LAM secondaire

Elle regroupe un groupe hétérogène de pathologies. La classification OMS définit ainsi deux grands types : La LAM secondaire aux traitements cytotoxiques et la LAM secondaire aux syndromes myélodysplasiques.

3.5.1. Syndrome myélodysplasique

Le syndrome myélodysplasique (SMD) est une hémopathie myéloïde clonale caractérisée par une hématopoïèse inefficace, avec avortement intramédullaire responsable des cytopénies. Cette pathologie chronique de l'hématopoïèse progresse de façon constante vers une leucémie aiguë myéloïde.(31) Pathologie essentiellement du sujet âgé elle reste rare chez l'enfant avec des caractéristiques clinico-biologiques qui lui sont propres.(32) C'est ainsi qu'une classification pédiatrique a été établie en 2000 définissant trois types de SMD :

-Cytopénie réfractaire : la plus fréquente

-Anémie réfractaire avec excès de blastes

-Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation.

Tableau 1 : Classification des SMD de l'enfant

Pathologie	Sang	Moelle osseuse
Cytopénie réfractaire	Blaste < 2%	Blastes <5%
AREB	Blastes : 2 à 19%	Blastes : 5% à 19%
AREB-t	Blastes : 20 à 29%	Blastes : 20 à 29%

On distingue deux groupes de SMD, les primitifs, rares chez l'enfant et les SMD secondaires constitutionnels ou acquis. Les SMD de l'enfant sont majoritairement secondaires à une pathologie constitutionnelle. Il peut ainsi être secondaire à :

-une pathologie constitutionnelle de la moelle osseuse (IBMF) : La dyskératose congénitale, le syndrome de Seckel, l'anémie de Blackfan-Diamond…) (33–36)

- Un syndrome de cassure chromosomique : Le syndrome de Bloom, l'anémie de Fanconi

-Un syndrome myélodysplasique familial : rare.

Il est indispensable de rechercher une pathologie constitutionnelle sous-jacente au diagnostic d'un SMD chez l'enfant.

Le diagnostic de SMD doit être évoqué devant un tableau de cytopénie chronique persistante chez un enfant sans envahissement blastique.

Le SMD est souvent symptomatique et les signes les plus fréquents sont liés aux cytopénies. Contrairement à l'adulte l'anémie n'est pas le signe hématologique le plus fréquent. Sur le plan biologique l'hémoglobine fœtale et le volume globulaire moyen sont constamment supérieurs aux normes.

Le diagnostic doit être confirmé par la réalisation d'un myélogramme retrouvant un cellularité normale ou augmentée associée à une dysmyélopoïèse touchant une ou plusieurs lignées (dysérythropoïèse, dysgranulopoïèse et dysmégacaryopoiëse). (tableau 2)

Tableau 2 : Critères diagnostics des SMD

Présence d'au moins deux critères :
Cytopénies non expliquées
Dysmyélopoïèse dans au moins 2 lignées
Anomalie cytogénétique acquise de la CSH
Augmentation des blastes medullaires (>5%)

Un dosage sérique des vitamines B12 et B9 est indispensable pour éliminer une origine carentielle et une origine métabolique doit également être éliminée.

3.5.2. La LAM secondaire aux chimiothérapies.

L'essor de la chimiothérapie et l'évolution des traitements vers des protocoles de chimiothérapies intensifs a permis d'améliorer le pronostic des cancers de l'enfant, le taux de guérison dépassant désormais 80%. La complication la plus grave d'un traitement antinéoplasique est la survenue d'un second cancer. Le lien entre la survenue d'une LAM secondaire et le traitement par akylants est connu depuis les années 80 avec la survenue de premiers cas secondaires à un Lymphome de Hodgkin(37). Ce n'est que dans la fin des années 80 que Pui .CH et al (38) ont démontré le rôle des inhibiteurs de la topo-isomérase dans la survenue d'une LAM secondaire.

3.5.2.1. Les inhibiteurs de la topo-isomérase

3.5.2.1.1. Rôle des topo-isomérases.

La topo-isomérase est une enzyme nucléaire indispensable au processus de réplication, transcription et réparation de l'ADN. On distingue deux types de topo-isomérase, la topo-isomérase 1 et la topo-isomérase 2.

Leur rôle essentiel est la suppression des contraintes de torsion de l'ADN permettant la réplication complète de l'ADN. L'initiation de la réplication se fait via une hélicase créant une fourche de réplication, une molécule d'ARN se fixe à l'ADN servant de signal pour l'ADN polymérase. La réplication se fait dans le sens 5'->3'. Durant la réplication, des super tours positifs de la double hélice d'ADN s'accumulent dans la partie non répliquée de l'ADN créant ainsi des forces de torsion qui pourraient alors arrêter le mouvement de la fourche de réplication. Les topo-isomérases sont capables de supprimer les contraintes de torsion de l'ADN assurant ainsi sa réplication complète. La topo-isomérase 1 agit en hydrolysant 1 brin de l'ADN et en le reconstituant après avoir fait le tour de l'autre brin permettant ainsi de diminuer les forces de torsion. La topo-isomérase 2 contrôle le degré de super-enroulement en réalisant des coupures double brin permettant le passage d'un autre segment de l'ADN dans l'ouverture réalisée puis restaure la liaison coupée. Il existe deux types d'isoforme de la topo-isomérase 2, la topo 2α et la topo 2β. La topo 2α est exprimée dans les cellules qui prolifèrent et est essentielle à la survie. La topo 2β est exprimée dans les cellules quiescentes.

La topo 2α est une protéine comprenant un domaine N-terminal où se situe le site de liaison à l'ATP, un domaine central contenant la tyrosine catalytique et le site TOPRIM impliqué dans la liaison de cette protéine avec les cation divalents et permettant la prise en charge d'un segment d'ADN complet (double-brin) et enfin un domaine C terminal qui contient les signaux de localisation nucléaire.

On peut décrire le mode d'action de la topo-isomérase en 4 étapes :

- Liaison non covalente de l'enzyme sous forme homodimérique à un segment d'ADN, par hydrolyse d'une molécule d'ATP
- En présence de cations Mg2+, la tyrosine catalytique engage la réaction de coupure qui aboutit à la formation d'un lien covalent tyrosyl-phosphodiester, chaque monomère de topo 2α restant fixé à l'extrémité 5' d'un brin d'ADN avec un intervalle de quatre paires de base séparant les deux sites de coupures.
- Passage d'un segment d'ADN au travers de la coupure.
- Restauration de la continuité par religation de la coupure.

Leurs propriétés en ont fait une cible privilégiée pour le développement d'anti-cancéreux.

3.5.2.1.2. Les inhibiteurs de la topo-isomérase 1

On distingue deux types d'inhibiteurs :

- Les inhibiteurs catalytiques : ils interfèrent avec l'enzyme libre ou l'ADN et l'empêchent d'interagir avec son substrat. Ce type d'inhibiteur empêche la formation de cassure simple brin nécessaire à la relaxation de l'ADN pour permettre sa réplication conduisant à la mort cellulaire.

- Les poisons : ils agissent une fois que l'enzyme a coupé l'ADN. Ils empêchent spécifiquement la religation de l'ADN.

Les deux principaux inhibiteurs de la topo-isomérase 1 sont l'irinotécan et le topotécan. Ces molécules ne sont pas reconnues comme à risque leucémogène.

3.5.2.1.3. Les inhibiteurs de la topo-isomérase 2

Comme les inhibiteurs de la topo-isomérase 1 on distingue deux types d'inhibiteurs, les inhibiteurs catalytiques et les poisons.
Les poisons sont les plus utilisés, ils appartiennent à plusieurs familles, les anthracyclines, les épipodophyllotoxines, les amsacrines et les ellipticines.(39–41)

Les anthracyclines représentent la première famille de poison de la topo-isomérase 2 d'origine naturelle isolée. Elles possèdent des propriétés intercalantes des bases de l'ADN et induisent des cassures simples ou doubles brins de l'ADN. Les anthracyclines sont indiquées dans la prise en charge de nombreuses pathologies comme les lymphomes, les sarcomes, les leucémies.

Les épipodophyllotoxines représentent la deuxième famille de poison de la topo-isomérase 2. L'étoposide est le chef de file de cette famille. Ils agissent en empêchant la religation de l'ADN. Ils n'interagissent pas directement avec l'ADN (agent non intercalant). Ils sont prescrits dans le traitement des Lymphomes non hodgkinien, des tumeurs germinales, des leucémies aiguës et des sarcomes des tissus mous. L'effet thérapeutique de ce type de chimiothérapie se fait via le maintien de cassures doubles brins (complexes irréversibles) conduisant à l'apoptose. C'est par ce même mécanisme via le système de recombinaison non homologue qu'existe un risque leucémogène.
Dans certaines situations, des mécanismes de réparation se mettent en place par dégradation de la topo-isomérase 2 par le protéasome et excision de la liaison 5'-phosphotyrosyl par une 5'-tyrosyl phosphodiestérase. Il existe deux modes de réparation, la recombinaison homologue et la recombinaison non homologue. La recombinaison non homologue des extrémités de la cassure peut conduire à des réarrangements à l'origine de leucémies secondaires. Les réarrangements les plus fréquents concernent le gène MLL situé sur le chromosome 11.

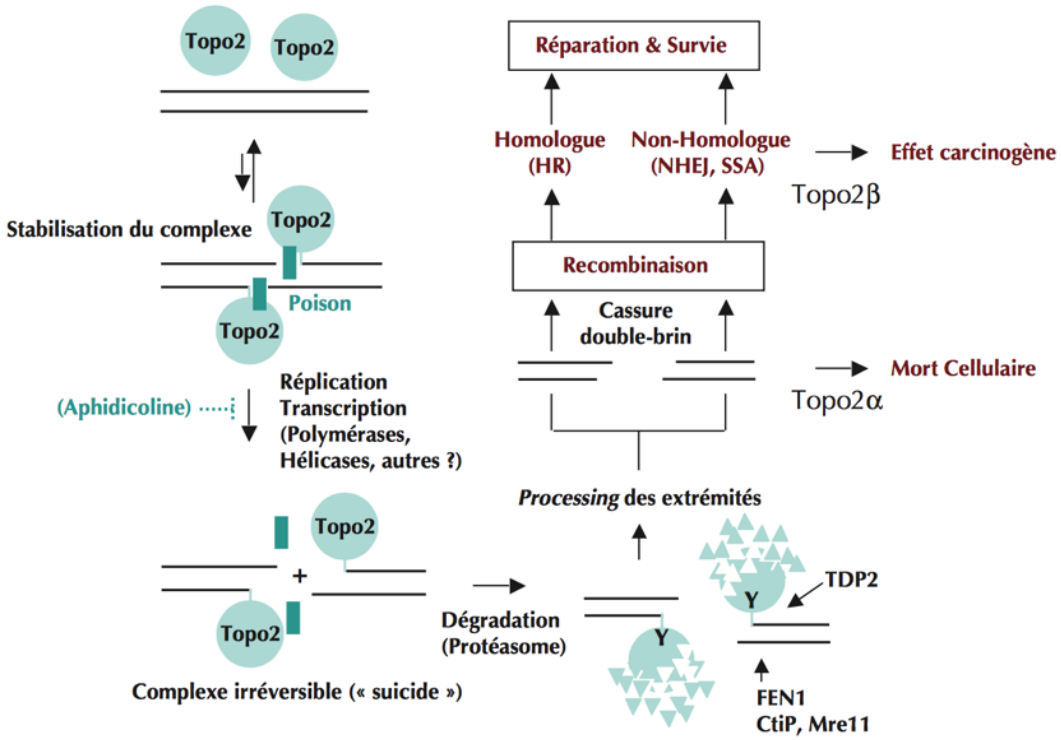


Figure 9 : Mécanisme de cytotoxicité des inhibiteurs de la topo-isomérase et effet leucémogène (42)

Les LAM-s induites par les inhibiteurs de la topo-isomérase surviennent précocement (délai de latence de 2 ans) et sont caractérisées par le réarrangement de MLL ou d'autres translocations

3.5.2.2. Les alkylants

Les agents alkylants représentent la plus ancienne classe d'agent anti-cancéreux. Son émergence remonte à la première Guerre mondiale avec l'utilisation de gaz moutarde comme arme chimique provoquant une aplasie médullaire.(43)

Les agents alkylants sont utilisés dans le traitement des leucémies, des LH, des sarcomes…

3.5.2.2.1. Mécanisme d'action.

Les agents alkylants sont des entités électrophiles pouvant réagir avec des groupements nucléophiles de l'ADN et y transférer de manière covalente des groupements alkyles (méthyles et éthyles). C'est cette alkylation des bases de l'ADN qui est responsable de l'effet cytotoxique des agents alkylants.

Les agents alkylants ont pour cible principale la double hélice d'ADN ; on distingue les alkylants monofonctionnels capables d'établir un lien covalent avec la molécule cible pour faire un adduit, et les alkylants bi-fonctionnels capables d'établir des pontages entre deux molécules d'ADN (liaison inter-brin). L'ensemble des groupements de bases constituant l'ADN peut être la cible d'alkylation mais il existe des sites préférentiels d'alkylation dépendant du caractère nucléophile du groupement alkylé et de l'agent alkylant utilisé. Les alkylants transfèrent un groupe alkyle sur les molécules riches en électron comme l'est l'ADN. Les deux sites d'alkylation les plus vulnérables sont l'azote en position 7 de la guanine (N7) et l'oxygène en position 6 de la guanine (O6). L'alkylation a un effet mutagène lié à une mauvaise insertion de base en face de la base alkylée lors de la réplication (en rapport avec les O-alkylations) et un effet cytotoxique direct par blocage de la réplication lié à la présence de la base alkylée.

L'effet leucémogène des agents alkylants est lié à un défaut des systèmes de réparation. Il existe plusieurs voies de réparation activées par l'alkylation de l'ADN :

-La réversion directe : activation induite par les produits d'O-alkylations. L'enzyme clé de réparation est la méthyl-guanine méthyltransférase (MGMT) dont l'action principale est le transfert du groupement méthyle de la position O6 guanine sur la fonction thiol de l'une de ces cystéines.

-Le système de réparation par excision de base (BER) : activation induite par les produit d'N-alkylation. La première étape est la reconnaissance et l'excision de la base méthylée par une enzyme la N-méthyle ADN glycosylase. La génération de sites abasiques qui en résulte conduit à l'interruption du brin d'ADN par une endonucléase, suivie par le remplacement du nucléotide endommagé et la restauration du brin d'ADN par une ADN ligase. Si les produits de mono-alkylation ne sont pas réparés, leur persistance au sein de l'ADN entraîne l'apparition de mutations expliquant l'effet génotoxique des alkylants. Les cellules souches hématopoïétiques expriment à un faible niveau la MGMT, ainsi le groupement alkyle reste au niveau de la O6 guanine responsable au moment de la réplication d'un mésappariement

conduisant à la survenue d'une mutation. Le risque leucémogène est lié à l'accumulation de plusieurs mutations.

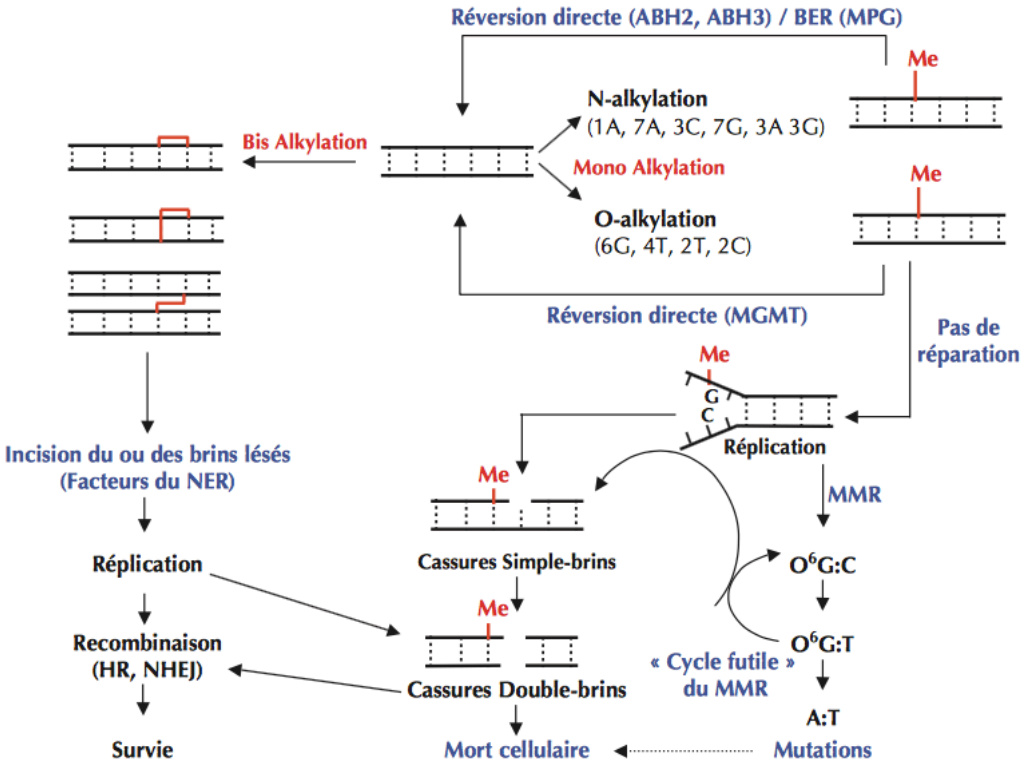


Figure 10 : Voies de réparation induites par la mono- ou la bis-alkylation de l'ADN.

Sont représentés, d'une part, les produits des deux catégories de mono-alkylation (N- et O-alkylation) et leurs mécanismes de réparation respectifs : réversion directe ou système base excision repair (BER). Sont également schématisées, dans le cas où ces lésions ne sont pas réparées, les voies conduisant à l'effet mutagène de l'O6-alkylation par l'intermédiaire du cycle futile du mismatch repair (MMR), ou à l'effet cytotoxique par l'intermédiaire de la formation de cassures via la réplication de l'ADN endommagé. Figurent, d'autre part, les différents produits de bis-alkylation (pontages intra- et inter-brins) et les cassures de l'ADN qu'ils engendrent via le système nucleotide excision repair (NER) et/ou la réplication de l'ADN. Ces cassures double-brins conduisent à la mort cellulaire si elles ne sont pas réparées par les systèmes de recombinaison homologue ou non homologue de l'ADN.(43)

Les LAM-s induites par les alkylants sont caractérisées par une délétion partielle ou complète du chromosome 5 ou 7 avec une phase précoce de SMD. Son délai médian de survenue varie de 5 à 7 ans. Certaines affections d'origine génétique prédisposent à la survenue d'une LAM secondaire aux alkylants.

Tableau 3 : Caractéristiques des LAM-s.

	Alkylants	**Inhibiteurs de topoisomérase**
Latence	Longue (5-7 ans)	Courte (2 ans)
Présentation	Phase de myélodysplasie puis LAM 1, 2	LAM 3, 4, 5
Cytogénétique	-5, -7, 5q-, 7q-	t(11q23), t(8;21), t(3;21), inv16, t(8;16), t(15;17), t(9;22)
Prédisposition	Mutation germinale P53, NF-1, délétion de GSTT1	

NF1 : Neurofibromatose de type 1, GSTT1 : Glutathion S-transférase.

3.6.Revue de la littérature

La toxicité des traitements anti-cancéreux doit être une préoccupation grandissante en raison de l'augmentation de la survie sans rechute des patients traités pour un cancer pédiatrique.

C'est à partir des années 1970 que l'on s'est intéressé au risque de survenue des LAM-s. The Late Effects Study Group composé de 12 centres de cancérologie pédiatrique (Etats Unis, Canada, Europe de l'ouest) a dès 1972 enregistré les données des patients pris en charge pour un second cancer. Ce groupe a mis en évidence le rôle des agents alkylants dans la survenue de LAM-s.(44) Les premières cohortes alors menées se sont intéressées aux patients traités pour un lymphome de hodgkin, groupe où l'espérance de vie était meilleure à cette époque. Ainsi Kushner et al ont démontré le rôle de la chimiothérapie dans la survenue d'une LAM-s et ce risque était plus important au cours des dix premières années qui suivaient le traitement et était estimé à 6%. Plusieurs études adultes et pédiatriques ont confirmé le rôle leucémogène des alkylants. A cette époque les LAM étaient majoritairement secondaires aux alkylants. De nos jours, le risque de LAM-s aux alkylants semblent décliner et ce grâce à l'optimisation de l'emploi des alkylants et à l'éviction des alkylants les plus leucémogènes (mechloréthamine et procarbazine). (45)

Le rôle des inhibiteurs de topo-isomérase a été mis en évidence à la fin des années 1980 par Pui CH et al (46). Plusieurs études ont démontré que le schéma d'administration était le principal facteur de risque. Le Deley et al ont ainsi démontré que le risque de LAM-s est d'autant plus important que l'administration des épipodophilotoxines est réalisée en continue.(47)

Les principales études menées sur le risque de LAM-s concernent les patients traités pour un lymphome de Hodgkin, une LAL, ou un sarcome d'Ewing, cancers primaires les plus fréquemment retrouvés. Les résultats des différentes études menées depuis les années 1990 sont superposables avec une période de latence médiane courte autour de 30 mois, une médiane de survie faible évaluée en moyenne à 12 mois et un pronostic sombre avec une survie globale inférieure à 40%. (Annexe 1)

Les dernières études menées au sujet de cette population ne montrent pas d'amélioration en terme de pronostic et ce malgré l'emploi de chimiothérapies intensives. Nous n'avons retrouvé dans la littérature qu'une seule étude analysant les caractéristiques des LAM-s diagnostiquées à partir des années 2000, période à partir de laquelle les protocoles de traitement se sont intensifiés, le pronostic de ces patients reste mauvais avec une survie globale à 34%.

4. OBJECTIFS

L'incidence des LAM secondaires reste peu connue, ceci est lié d'une part à l'absence d'étude épidémiologique et d'autre part au fait que son caractère secondaire est un critère d'exclusion des protocoles de traitements actuels. Peu d'études ont décrit les caractéristiques des LAM-s. On retrouve dans la littérature, 12 séries dont la plus importante analysait 186 cas de LAM secondaires pédiatriques.(48)

Il s'agit d'une pathologie au pronostic défavorable, il paraît indispensable de mieux décrire cette population afin d'essayer de mettre en exergue de nouveaux paramètres de stratification permettant potentiellement d'en améliorer la prise en charge et ainsi la survie.

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et moléculaires d'une cohorte exhaustive d'enfants non sélectionnés, pris en charge pour une LAM-s en France de 2000 à 2012, ainsi que leur devenir.

5. MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, et multicentrique comprenant l'ensemble des patients atteints d'une LAM-s diagnostiquée entre 2000 et 2012 en France et inscrit dans le registre national des hémopathies malignes de l'enfant.

5.1. Patients

Les critères d'inclusion étaient la survenue d'une LAM secondaire au décours d'une tumeur solide ou d'une hémopathie chez des patients âgés de 1 à 18 ans au moment du diagnostic de la LAM-s et pris en charge dans l'un des centres de référence en France. La cohorte est issue du registre national des hémopathies malignes de l'enfant, les patients y ont été inclus selon les règles éthiques en vigueur (non opposition). L'étude a été approuvée par le comité leucémie et les différents centres ont donné leur accord par écrit pour la consultation des dossiers médicaux.

La LAM-s était définie par la présence au myélogramme d'au moins 20% de blastes myéloïdes chez un patient antérieurement pris en charge pour un cancer. Le cancer primaire était confirmé par l'obtention du résultat de l'anatomopathologie ou du myélogramme initial.

Les critères d'exclusion étaient la non confirmation histologique du cancer primaire, l'absence de myélogramme au diagnostic de la LAM, et la survenue de la LAM après 18 ans.

5.2. Recueil des données

Les informations nécessaires à l'étude ont été recueillies par la consultation des dossiers médicaux à l'aide de fichier établi en amont (Annexe 3). Nous avons recherché les affections reconnues comme prédisposantes à la survenue d'une LAM (trisomie 21, Syndrome de Recklingausen, Syndrome de Bloom, anémie de Fanconi…) (49).

Nous avons récupéré les données concernant le cancer primaire à savoir le type de cancer, la date au diagnostic, le protocole de traitement. Les chimiothérapies utilisées pour traiter le cancer primaire étaient regroupées selon leur pharmacodynamie et nous les avons classés en trois groupes : les anthracyclines, les alkylants et les inhibiteurs de la topo-isomérase. Nous avons calculé pour chaque patient la dose cumulée en mg/m^2.

Concernant la LAM-s, nous avons recueilli, la date de diagnostic, les manifestations cliniques, l'hémogramme, et les données du myélogramme au diagnostic (Cytologie, immunophénotypage, biologie moléculaire et cytogénétique). L'hyperleucocytose était définie par un taux de leucocytes circulant supérieur à 100 G/L.

5.3. Caractéristiques de la LAM-s

Les caractéristiques de la LAM-s (type selon la classification FAB, le caryotype, l'immunophénotypage, la cytogénétique et la biologie moléculaire) ont été étudiées.

Nous avons défini 3 sous-groupes en fonction des caractéristiques cytogénétiques de la LAM (50–52) :

-Le premier groupe à risque dit favorable : t(8 ;21), inv16, t(15 ;17), t(1,11), t(9 ;11) isolée(53).

-le deuxième groupe à risque dit défavorable : anomalie du caryotype (monosomie 7, monosomie 5), caryotype complexe, t(9 ;22), t(10 ;11), t(6,11), inv 3 ou t(3 ;3), t(6 ;9) .

-le troisième groupe à risque dit intermédiaire incluait les LAM à caryotype normal et les autres translocations.

La rémission complète après chaque phase de chimiothérapie était définie par : une moelle riche avec moins de 5% de blastes, un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 1G/L, de plaquettes supérieur à 80 G/L, avec indépendance transfusionnelle en CGR (23).

La période de latence était définie pour tous les patients comme la période entre la date au diagnostic du cancer primaire et la date au diagnostic de la LAM-s.

La délai de survie était définie par le temps entre le diagnostic de la LAM et le décès ou la date aux dernières nouvelles.

Le délai médian de survenue du décès était calculé à partir de la date au diagnostic de la LAM-s.

Les complications infectieuses, digestives, hépatiques, rénales et cardiaques ont été répertoriées.

Les toxicités à long terme staturales, thyroïdiennes, gonadiques, rénales et cardiaques ont été également étudiées en tenant compte des définitions et des facteurs de risques déjà décrits dans la littérature(54–57).

5.4. Analyse statistique

La saisie et l'analyse ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel. Les données quantitatives sont présentées en médianes et extrêmes.

La survie globale (OS) était mesurée de la date de diagnostic de la LAM à la date du décès ou la date aux dernières nouvelles.

Les évaluations de survie ont été calculées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les différences d'évaluation de survie ont été évaluées en utilisant le test du Log-rank.

6. RESULTATS

6.1. Caractéristiques de la population

Nous avons inclus au total 33 patients pris en charge pour une LAM-s diagnostiquée entre 2000 et 2012 en France. Un patient a été exclu en l'absence de données sur le cancer primaire et de diagnostic de certitude. Il y avait 18 filles (56%) et 14 garçons (44%). L'âge médian au diagnostic du cancer primaire était de 6 ans (1mois-15 ans) et celui au diagnostic de la LAM-s de 10 ans (3,2 ;15,9). Le cancer primaire était une leucémie aiguë pour 10 enfants (31%), une tumeur cérébrale pour 8 enfants (25%), un sarcome d'Ewing pour 4 enfants (12,5%), un lymphome pour 2 patients (6,25%), un ostéosarcome pour 2 enfants (6,25%), un neuroblastome pour 2 patients (6,25%), un tératome pour 2 enfants (6,25%) et un néphroblastome pour 1 patient (3%). Une patiente a été prise en charge pour une histiocytose.

La répartition des cancers primaires dans notre cohorte correspond à celle observée au niveau national avec une majorité de leucémies et de tumeurs cérébrales (1). En revanche, on note une proportion de tumeurs osseuses plus importante. (Figure 11)

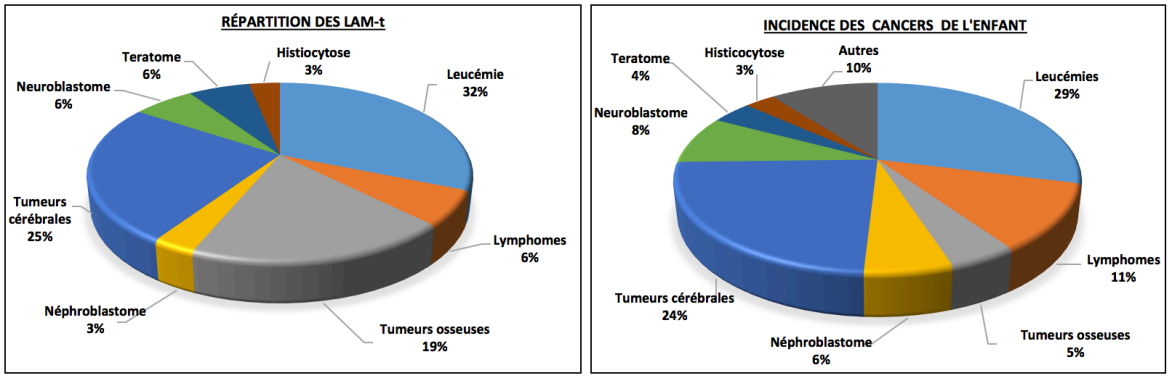


Figure 11 : Répartition des LAM-s et incidence des cancers de l'enfant en France.

Aucun patient ne présentait d'antécédents personnels ou familiaux identifiés de pathologie prédisposant à la survenue de LAM-s. Cependant un patient avait probablement un syndrome de Recklinghausen devant une histoire familiale de cancer et la présence de plusieurs tâches café au lait supra-centimétriques à l'examen clinique chez ce patient et son

frère. Le diagnostic n'a pas pu être confirmé par la biologie en l'absence d'obtention des résultats génétiques.

6.2.Traitement du cancer primaire.

Le traitement du cancer primaire était protocolaire puisque les patients étaient traités selon ou inclus dans les protocoles européens ou nationaux en vigueur au moment de leur diagnostic. Vingt-six patients avaient reçu des alkylants associés à des anthracyclines et inhibiteur de la topo-isomérase (n=15), des inhibiteurs de la topo-isomérase seuls (n=8) et des anthracyclines seules (n=3). Par ailleurs trois patients avaient reçu des inhibiteurs de la topo-isomérase associés à des anthracyclines et deux autres patients n'avaient reçu que des anthracyclines.

Une patiente n'avait reçu aucune des trois chimiothérapies.

Les doses médianes d'inhibiteurs de topo-isomérase, d'alkylants et d'anthracyclines reçues était respectivement de 1350 mg/m^2 (450 ;4800), 14782 mg/m^2 (3000 ;97030) et de 248 mg/m^2 (60 ;365). La dose médiane en fonction de la tumeur primitive est détaillée dans le tableau 4, et les doses des différents types d'alkylants reçus sont détaillées dans le tableau 5. Neuf patients avaient bénéficié d'une radiothérapie dont 7 au niveau cranio-spinale avec une dose médiane de 36 Gy (18-40). Parmi eux, 4 ont eu une surimpression sur la tumeur. Deux patients ont bénéficié d'une irradiation locale sur le lit tumoral (tableau 6).

Tableau 4 : Dose médiane de chimiothérapie reçue en fonction du primitif.

Tumeur primitive	Dose médiane chimiothérapie en (mg/m^2)		
	Inhibiteur topoisomerase	Alkylants	Anthracyclines
Leucémie aiguë	675 (450-1350)	3600 (3000-6080)	240 (74-365)
Tumeur cérébrale	1125 (500-3450)	14784,6 (5200-44000)	212,5 (200-225)
Sarcome d'Ewing	2367,5 (2286-2700)	68550 (63480-97030)	329,43 (60-349,2)
Ostéosarcome	1650 (600-2770)	49050 (24600-73500)	355 (350-360)
Lymphome	1250	4000	160
Tératome	2232,5 (2340-2590)	33401 (30500-36302)	0
Neuroblastome	2450	3000	295
Néphroblastome	4800	10150	300

Tableau 5 : Détail des alkylants reçus. Dose totale en mg/m2 des différents alkylants reçus pour chaque patient.

Patient	Cyclophosphamide	Ifosfamide	Carboplatine	Cisplatine	Procarbazine	Lomustine	Temodal	Tiothepa	Busulfan	Melphalan	BICNU
1	3000										
2											
5	5200		4950								
6	10500	59600									
7	4000										
8	6080										
10	7793		2382	300	4312						
11	2600		1026	158	1842			900	600		
12			800	560		600	9225	3600			
13			1600					3600			
14	4000										
15	3600										
16		42000	1800	200							
17		24000	600								
18	14250	18000	1935	135	1475						
19	9000	58000									
20	10500	63000									
21		30000		500							
22		97030									
23	3000		2400	200					600	350	
24	4650	18500	1800	240				500			
25	3000										
26		63480									
29	4000										
30	1688		1690	221	405		1902				606
31		35802		500							

Tableau 6 : Radiothérapie : Dose administrée et localisation

Radiothérapie (Gy)		
Patient	Irradiation cranio-spinale	Irradiation lit tumoral
5	0	14,4/10,8
12	36	18
13	36	0
16	40	15
18	36	18
19	0	43/30
24	36	18
25	18	0
30	36	0

6.3.Caractéristiques clinico-biologiques de la LAM-s.

La période de latence médiane de survenue de la LAM-s était de 32 mois (8,5 ; 123). Dans le sous-groupe des patients décédés elle était de 30 mois (11 ; 123) versus 34 mois (8,6 ; 106) dans le sous-groupe des survivants.

La LAM-s survenait alors que la rémission complète avait été obtenue pour le cancer primaire chez 30 patients (94%). Deux patients étaient pris en charge pour une première rechute du cancer primaire au moment du diagnostic de la LAM-s (6%).

Vingt-deux patients (69%) n'avaient pas de syndrome tumoral au diagnostic.

Tous les patients avaient une bicytopénie. En effet, ils présentaient une anémie médiane à 8,9 g/dl (4,6 ;12,3) et une thrombocytopénie médiane à 58 G/l (11000 ;268000). Une seule patiente était hyperleucocytaire au diagnostic. Aucun patient n'avait d'envahissement neuro-méningé.

Le type cytologique de LAM selon la classification FAB était une LAM 5 pour 10 patients (34%), une LAM2 pour 9 patients (28%), une LAM 3 pour un patient (3%) et le type cytologique n'était pas défini pour 12 patients.

Quatorze patients (43%) avaient une LAM avec une translocation impliquant MLL. Les translocations retrouvées étaient : t(9 ;11) pour 9 patients (28%) dont 3 isolées (9%), t(1 ;11) pour 3 patients (9%), t(11 ;19) pour 2 patients (6%), t(10 ;11) pour 1 patient (3%), t(15 ;17) pour 1 patient (3%), t(8 ;21) pour 1 patient (3%).

Deux patients avaient une monosomie 5 (6%) et 6 patients une monosomie 7 (19%).

Les caractéristiques cytogénétiques étaient favorables pour 8 patients (25%), défavorables pour 14 patients (43%), intermédiaires pour 10 patients (31%).

Tableau 7 : Caractéristiques des sujets.

CANCER PRIMAIRE								LAM-t		
Patient	AGE (année)	SEXE	TYPE DE TUMEUR	INHIBITEUR TOPOISOMERASE (mg/m2)	ALKYLANT (mg/m2)	ANTHRACYCLINE (mg/m2)	RADIOTHERAPIE (Gy) CS/T	PERIODE DE LATENCE (mois)	CLASSIFICATION FAB	CYTOGENETIQUE
1	11	M	LAL B	0	3000	240	0	18	x	
2	2	F	Histiocytose	0	0	0	0	123	x	46XX
3	1m	M	Neuroblastome	0	x	x	x	65	x	46XY, t(9,11)
4	15	M	LH	1250	0	160	0	9	5	49XY, +17,+18, t(9;11)
5	3	M	Nephroblastome	4800	10150	300	25,2	22	2	46XY, t(8;21)
6	13	F	Sarcome Ewing	2286	70100	346,86	0	15	x	46XX, t(9;11)
7	8	M	LAL T	900	4000	365	0	16	5	46XY, t(9,11)
8	2	F	LAL	1350	6080	256	0	106	5	50XX, +8,+13, t(1;11),
9	6	M	LAL B	450	0	155	0	39	x	45XY,-7
10	2	F	Ependymome anaplasique fosse	1508	14782	0	0	23	5	45XX,-5,t(9;11)
11	3	M	Medulloblastome	1884	7125,8	0	0	119	x	45XY,-7
12	6	M	Medulloblastome	500	14787,2	0	36/18	24	5	46 XY
13	12	F	PNET atypique cervelet	1000	5200	0	36	48	x	47XX,+8, t(3;21)
14	15	M	LH	1250	4000	160	0	11	x	46XY, t(11;19)
15	3	M	LAL B	1350	3600	285	0	41	x	46XY, t(9;11)
16	6	M	Teratome supra sellaire	3450	44000	0	40/15	59	x	46XX,t(11;19)
17	10	F	Ostéosarcome	600	24600	350	0	37	5	46X, t(10;11)
18	1	M	Carcinome plexus choroide	920	35795	225	36/18	30	2	46XY, t(5;17)
19	4	F	Sarcome Ewing	2700	67000	60	73	17	5	46XX, t(9;11)
20	13	F	Ostéosarcome	2700	73500	360	0	30	2	45XY,-7
21	2	F	Teratome sacrococcygien	1875	30500	0	0	10	x	46XX, del11q23
22	4	F	Sarcome Ewing	2395	97030	349,2	0	18	5	46XX, t(9;11)
23	6	F	Neuroblastome	2450	6550	295	0	51	2	45XY,-7
24	2	M	ATRT fosse postérieure	1250	25690	200	36/18	21	2	46XY, del7q
25	16	F	LAL T	450	3000	325	18	57	2	44XX,-7,-5
26	7	F	PNET jambe	2340	63480	312	0	34	2	46XX, t(1;11)
27	8	F	LAM 3	0	0	71	0	18	x	46XX, t(9;11)
28	2	F	LAL B	450	0	155	0	34	2	46XX, t(1;11)
29	10	F	LAL T	0	4000	240	0	52	5	46XX
30	5	M	Pinealoblastome	734	6511	0	36	67	5	46XY
31	2	F	Teratome sacrococcygien	2590	36302	0	0	53	3	46XX, t(15;17)
32	11	F	LAM 3	0	0	74	0	22	2	46XX

x= Données manquantes. CS : Irradiation cranio-spinale, T : irradiation lit tumoral

6.4.Traitement

6.4.1. Chimiothérapie

La majorité des patients ont été traités selon les protocoles de traitement des LAM *de novo* (tableau 8). Ainsi 23 patients ont été traités selon le protocole ELAM 02 (72%), 3 selon le traitement de rattrapage FLAG-IDA (58,59) et 2 selon le protocole EORTC58921 (6%). Les autres patients ont été traités de la manière suivante : le patient présentant une LAM 3 a été traité selon le protocole ICC APL STUDY (3%), un patient a été traité par Mylotarg-Aracytine (3%), un autre par Aracytine-Amsacrine (3%) et un patient a été pris en charge de façon palliative (tumeur primaire évolutive).

Parmi les 31 patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction, un seul patient est décédé en cours induction, la rémission complète (RC) post induction a été obtenue pour 23 patients (74%), non obtenue pour 8 patients (26%).

Parmi les 8 patients non en RC, 6 avaient été induits selon le protocole ELAM02 dont 2 avec des doses de chimiothérapies réduites en raison des doses de chimiothérapies cumulées antérieures. Un patient avait été induit selon le protocole EORTC 58921 et un par Aracytine-Amsacrine. Parmi ces patients chimio-résistants en post-induction, la RC avait été obtenue après une cure de consolidation pour 2 de ces patients, après une seconde induction par FLAG-IDA pour 2 autres patients et par rattrapage selon le protocole MIDAM (60,61) associant Mylotarg Aracytine forte dose et Mitoxantrone pour un patient. La rémission complète n'avait pas pu être obtenue malgré une consolidation par Aracytine Amsacrine pour une patiente qui a été allogreffée en aplasie blastique. Une patiente est décédée en cours de première induction suite à l'évolution de la LAM dans le cadre d'une défaillance multi viscérale associée à l'hyperleucocytose et un patient a eu une prise en charge palliative devant la chimiorésistance et la rechute de son cancer primaire.

Les patients en RC avaient tous reçu au moins une consolidation.

Deux patients en RC ont rechuté avant la greffe, justifiant d'une chimiothérapie de rattrapage par FLAG-Mylotarg permettant l'obtention d'une deuxième RC et la réalisation d'une allogreffe de moelle pour l'un des deux patients seulement.

Tableau 8 : Schéma thérapeutique des trois principaux protocoles de prise en charge des LAM

ELAM 02				EORTC 58921				FLAG-IDA			
Phase traitement	Chimiothérapie	Dose	Jour	Phase traitement	Chimiothérapie	Dose	Jour	Phase traitement	Chimiothérapie	Dose	Jour
Induction	Aracytine IV	200 mg/m^2/j IVC	J1-J7	Induction	Aracytine IV	100 mg/m^2/j IVC	J1-J2	Induction	Fludarabine IV	30mg/m^2/j	J1-J4
	Mitoxantrone IV	12 mg/m^2/j IVL 1h	J1-J5			100mg/m^2/12h	J3-J8		Aracytine IV	2g/m^2/j IVL 4h	J1-J4
	IT triple		J1 +/-J4,J7		Mitoxantrone IV ou	10mg/m^2/j	J3-J5		Idarubicine IV	10mg/m^2/j	J1-J3
					Idarubicine IV	10mg/m^2/j	J3-J5				
					Etoposide IV	150mg/m^2/j	J6-J8				
Consolidation 1	Aracytine IV	3g/m^2/12h IVL1h	J1-J3	Intensification	Aracytine HD IV	3g/m^2/12h	J1-J3	Consolidation	Idarubicine IV	10mg/m^2/j	J1-J3
	Amsacrine IV	100mg/m^2/j IVL1h	J1-J3		Mitoxantrone IV	10mg/m^2/j	J4-J6		Aracytine IV	200 mg/m^2/j	J1-J5
Consolidation 2	Aracytine IV	200mg/m^2/j IVC	J1-J4		ou						
	VP16 IV	100mg/m^2/j IVL1h	J1-J4		Idarubicine IV	10mg/m^2/j	J4-J6				
	Daunorubicine	40mg/m^2/j	J1-J4								
Consolidation 3	Aracytine IV	3g/m^2/12h IVL 3h	J1-J2,J8-J9								
	ASPA IM ou IV	6000 UI/m^2/j	J2,J9								

Au décours de leurs chimiothérapies, 28 patients ont été traités pour une aplasie fébrile non documentée (88%) sans choc septique associé.

Cinq patients (16%) ont présenté une infection fongique. Il s'agissait de 4 aspergilloses broncho-pulmonaires (l'une d'entre elles ayant nécessité une prise en charge chirurgicale) et d'une candidose systémique.

Six patients (19%) ont été traités pour une infection virale (3 herpès buccal, deux zona, et une varicelle). L'évolution a été favorable pour tous les patients sous aciclovir en intra-veineux.

Seize patients (50%) ont eu une atteinte muqueuse avec 6 grades I (37%), 2 grades II (12,5%), 4 grades III (25%) et 4 grades IV (25%).

Deux patients ont présenté une CIVD ayant nécessité de nombreuses transfusions (CGR, CPA et PSL).

Seul un patient a présenté une toxicité rénale de grade IV dans le cadre d'un syndrome de lyse associée à une insuffisance cardiaque (défaillance multiviscérale) d'évolution défavorable conduisant à son décès.

Une patiente avait présenté une myocardite avec dysfonction ventriculaire gauche sévère.

6.4.2. Allogreffe de moelle

Au total 25 patients (78%) ont été greffés, 21 patients (84%) étaient en RC, 3 patients (12%) étaient en aplasie non blastique et 1 patient (4%) était en aplasie blastique avant la greffe.

Douze patients ont bénéficié d'une greffe géno-identique, onze d'une greffe phéno-identique et deux d'une greffe de sang placentaire.

Parmi les 7 patients non greffés, il y avait 3 patients réfractaires après induction (n=1) ou consolidation (n=2), 1 patient avec prise en charge palliative au diagnostic et un patient décédé en cours d'induction. Un patient en RC n'a pas été greffé en l'absence de donneur géno ou phéno-identique, seule une USP compatible à 4/6 était disponible ce qui ne permettait pas d'effectuer une allogreffe de sang placentaire selon les recommandations en vigueur. La dernière patiente non allogreffée, présentait une LAM3 dont la prise en charge reposait sur une chimiothérapie exclusive.

Vingt-trois patients ont eu un conditionnement myélo-ablatif. Treize (56%) ont reçu l'association Busulfan-Endoxan, 4 (16%) l'association Clofarabine-Busulfan, 3 (12%) l'association Endoxan-irradiation corporelle totale (ICT), 1 patient l'association Clofarabine-Busulfan-ICT, 1 patient l'association Aracytine-Melphalan et un patient a été traité par ICT seule. Deux patients ont reçu un conditionnement à intensité réduite après réunion de concertation pluridisciplinaire compte tenu des insuffisances organiques présentes au moment du conditionnement.

Le délai médian de greffe était de 3,8 mois (2,1-6,8). Dans le groupe des patients guéris ce délai était de 3,6 mois (2,1-5,6) contre 4,5 mois (2,8-6,8) dans le groupe des patients décédés.

Le délai médian de sortie d'aplasie était de 19 jours (2 ; 48). La sortie d'aplasie était blastique pour 2 patients. La date de sortie d'aplasie n'était pas connue pour 1 patient.

6.5. Complications post greffe.

Sur le plan infectieux, 22 patients avaient présenté une aplasie fébrile sans documentation bactériologique avec recours à une antibiothérapie large spectre. Deux patients ont présenté une aspergillose invasive d'évolution favorable sous antifongique, il

s'agissait de patients différents de ceux qui avaient présenté une aspergillose en cours de chimiothérapie. Enfin, 7 patients (28%) ont présenté une infection virale (2 infections à adénovirus, 2 infections zostériennes, 2 infections à BK virus et une primo-infection à CMV).

Vingt-deux patients (88%) ont présenté une mucite allant du grade 1 au grade 4.

Sur le plan organique, on a observé 1 atteinte hépatique, 5 atteintes rénales et 4 atteintes cardio-vasculaires. En effet, une patiente a présenté une maladie veino-occlusive hépatique à J8 de la greffe. Par ailleurs, la greffe s'est compliquée d'une toxicité rénale chez cinq patients (20%), parmi lesquels deux patients ont présenté une microangiopathie thrombotique secondaire à la ciclosporine, deux patients ont présenté une atteinte rénale de grade 2 et un patient avait une insuffisance rénale aiguë anurique sur une GVH aiguë résistante aux différentes thérapeutiques. Enfin sur le plan cardiaque trois patients ont développé une hypertension artérielle contrôlée par traitement antihypertenseur. Un patient était insuffisant cardiaque dans un contexte de défaillance multiviscérale sur une GVH aiguë non contrôlée.

En ce qui concerne la réaction du greffon contre l'hôte (GVH), 68% des patients ont présenté une GVH aiguë cutanée, digestive ou hépatique associées ou non. L'atteinte était cutanée pour 16 d'entre eux, avec une sévérité variable (5 grades I, 8 grades II, 2 grades III et 1 grade IV). Sept patients ont présenté une GVH digestive dont six avec un grade II et un patient avec un grade IV. Enfin, 5 patients ont présenté une GVH hépatique (2 grades II et 3 grades IV). Parmi ces patients, 5 ont évolué vers une GVH chronique (3 atteintes cutanées, 2 atteintes pulmonaires et 2 atteintes hépatiques).

6.6. Devenir

La survie globale à 5 ans était de 34%.

Sur les vingt-huit patients pour qui une RC avait été obtenue treize ont rechuté (46%) dans un délai médian de 6 mois (1,5 ;21,6) dont 10 après allogreffe de moelle. Toutes les rechutes étaient médullaires. Le traitement de la rechute était pour trois patients une réinjection de lymphocytes du donneur (DLI), un traitement par Vidaza pour 3 patients, un

traitement par Mylotarg, Aracytine SC pour un patient, un traitement par Celltop pour un patient, un traitement par VP16 suivi d'une réinjection DLI pour un patient et des soins de support pour 4 patients.

Vingt et un patients sont décédés (66%), et parmi eux tous les patients qui avaient rechuté sont décédés. Le délai médian de survenue du décès après le diagnostic de la LAM-s était de 11 mois et demi (4 ; 30). La cause du décès était liée à l'évolution de la LAM pour quinze patients (71%) et à une maladie réfractaire pour une patiente. Cinq décès sont d'origine toxique (24%) parmi lesquels quatre patients décédés d'une GVH (2 GVH aiguës et 2 GVH pulmonaires chroniques). Ainsi la mortalité liée à la transplantation à 3 mois était de 8% (n=2) et à 5 ans de 16% (n=4). Enfin, une patiente d'une insuffisance cardiaque d'étiologie indéterminée.

La médiane de survie globale était de 17 mois. Onze patients étaient guéris (34%) et un patient était en RC depuis 4,5 ans.

6.6.1. Survie en fonction du cancer primaire (figure 12)

Dix patients avaient été traités pour une leucémie, le pronostic était superposable à celui de la population de l'étude avec 60% de décès, la médiane de survie était de 18 mois. Huit patients avaient été traités pour une tumeur cérébrale, parmi eux deux patients étaient en rechute au moment du diagnostic de la LAM-s. Le pronostic de ce groupe est sombre avec 87% de décès (n=7) et une médiane de survie de 9 mois et demi. Parmi ces patients, deux avaient une prise en charge palliative en raison de l'évolutivité de la tumeur primitive, deux autres patients sont décédés d'une GVH aiguë, les 3 autres décès sont liés à la rechute de la LAM. Quatre patients avaient été traités pour un sarcome d'Ewing, dans ce groupe il y avait 75% de décès (n=3).

Le pronostic en fonction des autres cancers est répertorié dans le tableau 9.

Tableau 9 : Pronostic de la LAM-s en fonction de la tumeur primitive.

Cancer primaire	Effectif	Mediane de survie (mois)	Nombre de patients vivants en fin de suivi
LA	10	18	4
Tumeurs cérebrales	8	9,5	1
Sarcome d'Ewing	4	19,23	1
Ostéosarcome	2	11	0
Lymphome	2	32,4	1
Neuroblastome	2	139	2
Teratome	2	118	2
Néphroblatome	1	15	0

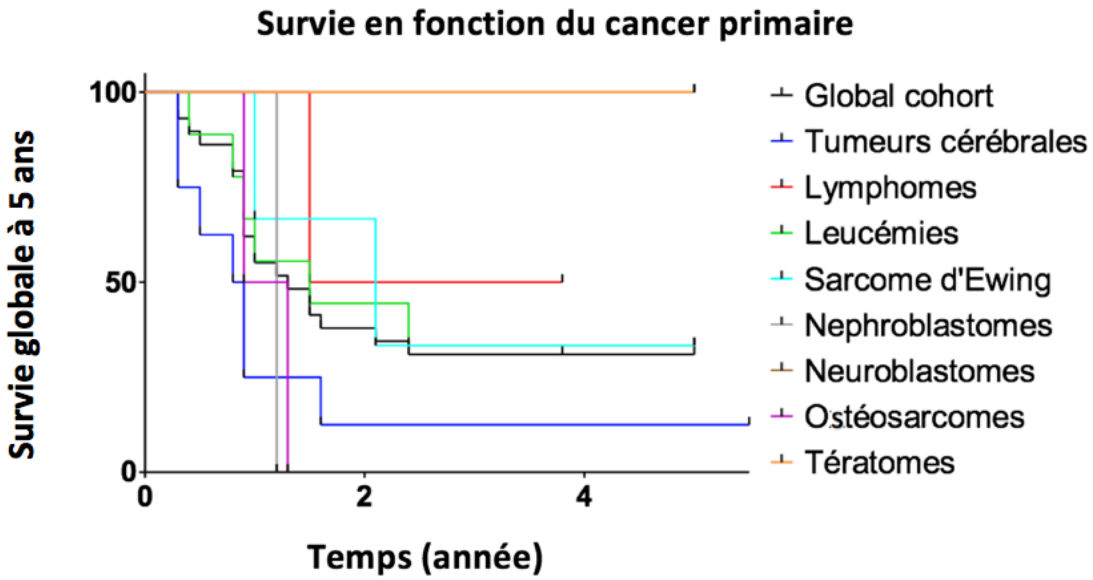


Figure 12 : Courbe de survie en fonction du cancer primaire.

6.6.2. Survie en fonction de la biologie moléculaire et de la cytogénétique. (Figure 13)

Quatorze patients avaient un réarrangement du gène MLL, la survie globale à 5 ans au sein de ce groupe était de 35%.

En ce qui concerne la cytogénétique, les translocations t(15 ;17) et t(1 ;11) étaient de bon pronostic puisque tous les patients sont guéris.

La translocation t(9 ;11) était de mauvais pronostic qu'elle soit isolée ou non avec 2 survivants sur 9.

La monosomie 7 ou 5 étaient de mauvais pronostic avec seulement 2 patients sur 8 (25%) guéris.

Ces données cytogénétiques ont été analysées en groupe favorable, intermédiaire et défavorable. La survie globale était de 62% dans le groupe favorable contre 28% dans le groupe défavorable.

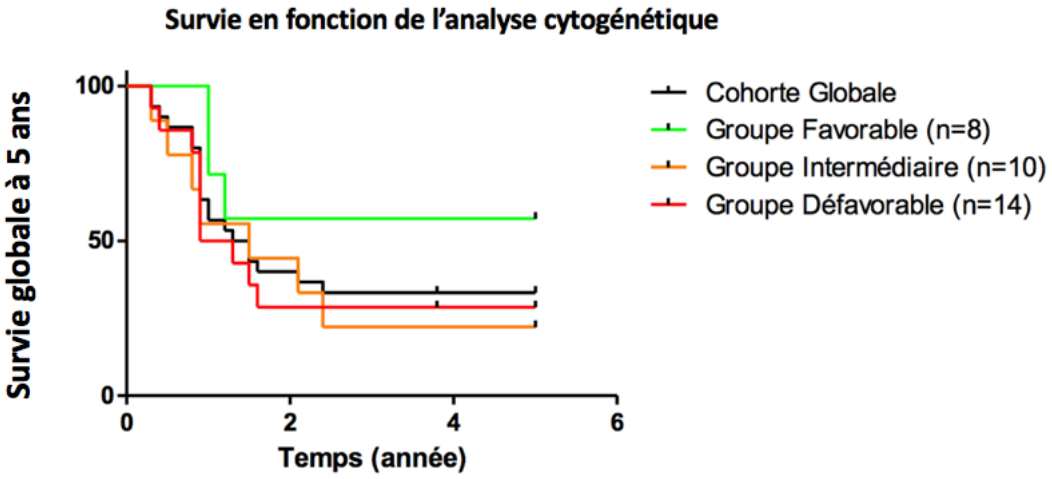


Figure 13: Courbe de survie en fonction du groupe pronostic.

6.6.3. Evaluation de la survie en fonction de la greffe. (figure 14)

Sept patients n'étaient pas greffés. Ces patients sont tous décédés à l'exception du patient présentant la translocation t(15 ;17) qui est guéri. La survie globale dans ce groupe était de 14% contre 40% dans le groupe greffé. (p=0,05)

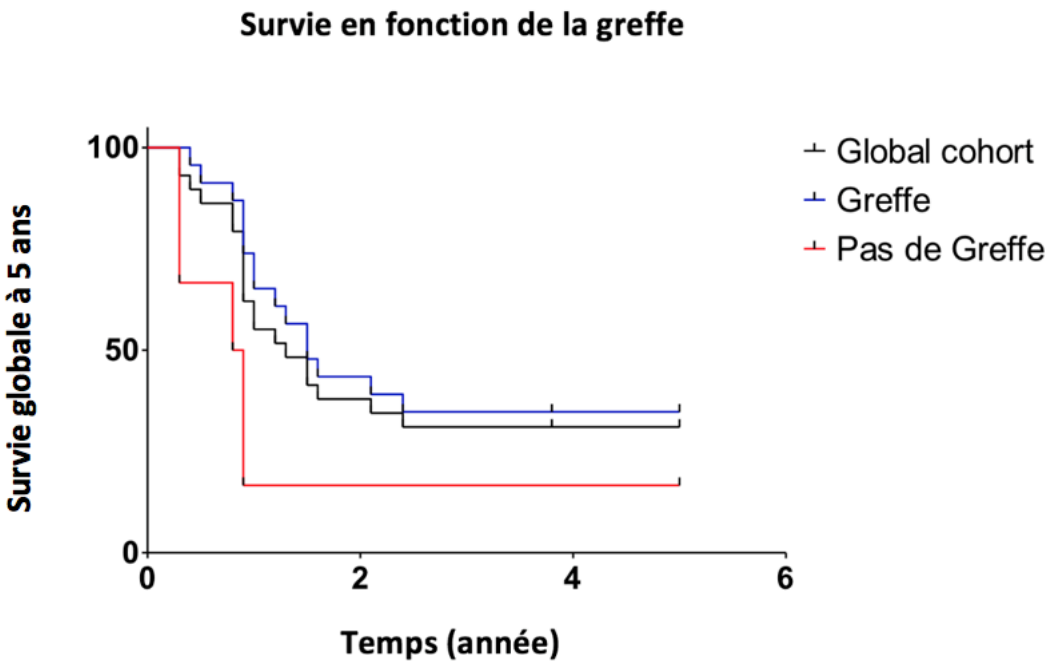


Figure 14 : Courbe de survie en fonction de la réalisation ou non d'une allogreffe

6.6.4. Evaluation de la survie en fonction de la radiothérapie.

Neuf patients (28%) ont bénéficié d'une radiothérapie dont 7 avec une irradiation étendue pour la prise en charge d'une tumeur primitive.

Le pronostic des patients irradiés est sombre avec un seul survivant (11%).

Les causes du décès étaient liées à l'évolution de la LAM pour 4 patients (50%) et à une GVH pour 4 patients (50%) (2 GVH aiguës et 2 GVH chronique).

6.7.Toxicité à long terme

Les effets secondaires les plus fréquents chez ces patients guéris de leur LAM-s sont des atteintes endocriniennes. Six enfants (55%) ont un retard de croissance plus ou moins corrigé par un traitement substitutif en hormone de croissance. Parmi ces enfants, 4 (66%) avaient reçu une radiothérapie crânio-spinale. Quatre patients guéris (36 %) ont une hypothyroïdie substituée, ils avaient tous reçu une radiothérapie. Toutes les patientes greffées et guéries (n=6) ont une insuffisance ovarienne.

L’atteinte rénale est rare, 2 patients (18%) ont une insuffisance rénale chronique stade 2. Au niveau respiratoire, 2 patients présentent un syndrome restrictif sans retentissement clinique. Aucune toxicité cardiaque n’a été retrouvée en dehors d’une myocardite toxique chez une patiente.

7. DISCUSSION

Il s'agit de l'une des premières études pédiatriques françaises décrivant les LAM-s de l'enfant.

Nous avons au total analysé les caractéristiques de 32 enfants pris en charge pour une LAM secondaire dans l'un des centres pédiatriques de la SFCE.

La présentation clinique de ces LAM secondaires mettait en évidence une légère prédominance féminine comme dans l'étude de Felice.S et al (62) qui retrouvait 5 filles parmi 9 patients alors que l'étude d'Aguilera et al (63) reprenant 22 patients retrouvait une prédominance masculine (68%). Les symptômes associés étaient relativement modérés avec seulement 6 patients présentant un syndrome tumoral et un seul patient ayant une leucostase, ce qui est en accord avec les données de la littérature (64). De la même manière, l'âge médian au diagnostic de LAM-s était de 10 ans ce qui est plus élevé que lors des LAM *de novo* et en adéquation avec les données de la littérature (63,65). Deux types cytologiques de LAM d'après la classification FAB étaient majoritairement représentés dans notre étude, la LAM 5 dans 31% des cas et la LAM 2 dans 28% des cas. L'information était manquante pour 12 patients (37,5%). Nous n'avons inclus qu'un seul cas de LAM3. Cette distribution est comparable à l'étude américaine (64) reprenant 19 cas de LAM-s avec une prédominance de LAM 2 et 5.

La répartition des cancers primaires dans notre cohorte correspond à celle observée au niveau nationale avec une majorité de leucémies et de tumeurs cérébrales (1). Néanmoins, on note une proportion de tumeurs osseuses (ostéosarcomes et sarcomes d'Ewing) plus importante, comme dans l'étude de Aguilera et al (63). Cela peut être lié au fait que ce sont les patients qui ont reçu en mg/m² les plus fortes doses des chimiothérapies connues pour favoriser la survenue de LAM-s. En effet, la dose médiane d'inhibiteurs de topo-isomérase, d'alkylants et d'anthracyclines était respectivement de 2367,5 mg/m², 68550mg/m² et 348 mg/m² parmi ces patients contre 1250 mg/m², 6550mg/m² et 232,5 mg/m² dans le reste de la population de l'étude. Ces résultats confortent l'idée d'une relation dose-effet et de l'importance de la dose cumulée de ces chimiothérapies dans la survenue d'une LAM-s (8). En

revanche, contrairement aux données de la littérature, dans laquelle les lymphomes (LNH et maladie de Hodgkin) sont souvent surreprésentés au sein des cancers primaires, que ce soit chez l'enfant (8,47,64) ou chez l'adulte (52,66,67), nous n'avons recensé que 2 lymphomes de hodgkin (<10%) au sein de notre population. Dans l'étude de Meadows, cette différence peut s'expliquer notamment par la période de traitement du cancer primaire (1970-1986) pendant laquelle les protocoles de traitements de première ligne des lymphomes étaient différents avec notamment un recours plus important à la radiothérapie et aux chimiothérapies comportant des alkylants. A ce jour l'indication de la radiothérapie est restreinte aux patients mauvais répondeurs. Par ailleurs, l'introduction de l'étoposide dans les protocoles de traitement des LH ne semble pas augmenter le risque de LAM-s lorsque la dose en mg/m² est inférieure au seuil reconnu comme majorant le risque de LAM-s (<1700 mg/m²) (68). Les résultats de doses cumulées d'alkylants doivent être interprétés avec prudence, en effet on sait que la toxicité de chaque sous-type d' agents alkylants est différente. Les équivalences concernant les risques oncogéniques sont mal connues, des équivalences ont été publiées en terme de risque mais concernent majoritairement le risque d'infertilité.(69) Il paraît nécessaire de développer des équivalences en termes d'alkylants concernant les risque tumoral pour une meilleure interprétation des doses cumulées de chimiothérapies reçues.

Le délai médian de survenue de la LAM-s est relativement court (32 mois). Ce délai est superposable à ceux retrouvés dans la littérature (62,64,65) et se rapproche des délais médian de survenue des LAM-s au traitement par inhibiteur de la topo-isomérase 2. Aucun patient n'a été traité uniquement par des alkylants empêchant ainsi de déterminer le délai de survenue des LAM-s liés aux alkylants chez l'enfant. Cependant, on peut noter que les patients présentant les caractéristiques cytogénétiques des LAM-s associées aux alkylants (monosomie 5 et 7) ont un délai médian plus long à 51 mois. Si l'on compare aux données adultes dans lesquelles le délai médian de survenue des LAM secondaires est de plus de 3 ans (66,70,71), la survenue des LAM-s paraît plus précoce chez l'enfant, comme évoqué dans l'étude de Barnard et al (64) quelle que soit la chimiothérapie responsable. De plus, dans notre étude 11 patients ont reçu des doses d'inhibiteurs de topo-isomérase inférieures au seuil reconnu comme à risque, ce qui pose la question de l'effet potentialisateur de la combinaison de chimiothérapies reconnues comme pourvoyeuses de LAM-s et de la susceptibilité intrinsèque des patients pédiatriques.

Les patients ont été traités selon les protocoles de chimiothérapie des LAM de novo. Le taux de mortalité précoce ou dans les suites de la transplantation paraît clairement supérieur à celui observé pour les LAM *de novo* avec des chimiothérapies dont les posologies ont de surcroît été diminuées dans 10% des cas. Ces traitements ont permis d'obtenir une rémission dans 87% des cas , ce qui se rapproche de celui des LAM *de novo* et est corrélé avec l'étude menée par Pui et al (38) au sujet de 35 cas de LAM secondaires aux inhibiteurs de topo-isomérase qui mettait en évidence une bonne réponse à une chimiothérapie d'induction avec 92% de rémission complète. Cependant ce taux de RC est supérieur à une majorité d'études qui semblent être en faveur d'une chimiorésistance de ces LAM secondaires avec des taux de RC variant de 27% à 50% (63,64,72). Le maintien de la rémission reste modéré avec 46% de rechute et une survie globale à 5 ans de 34% qui se rapproche des précédentes études (46,73), ce malgré l'utilisation quasi-systématique de l'allogreffe en RC1 de la LAM-s. La survie globale de ces patients est nettement inférieure à celle des LAM *de novo* qui s'élève à 70% (23). L'utilisation chez nos patients d'une induction avec une chimiothérapie intensive peut expliquer les bons résultats de notre étude en terme de première RC comme observé dans l'étude de Barnard et al.(65) Par ailleurs, nous n'avons pas mis en évidence de complications aiguës plus sévères que dans la population traitée pour une LAM *de novo* confortant l'intérêt d'une chimiothérapie intensive d'induction chez ces patients. Même si le devenir de ces patients reste sombre, notre étude a mis en évidence l'importance de la réalisation d'une allogreffe de moelle systématique chez ces patients si une rémission complète est obtenue. En effet, tous les patients n'ayant pas été allogreffés sont décédés (à l'exception de la LAM-s avec t(15,17)). Cette condition a déjà été clairement définie dans la littérature (74,75). On notera cependant qu'il ne s'agit pas de comparaison « en intention de traitement » et que la transplantation n'a, sauf exception, été proposée qu'aux patients vivants en RC1. Il est intéressant de noter que les patients guéris de leur LAM-s avaient un délai médian de greffe plus court que celui des patients décédés (respectivement 3,7 mois versus 4,5 mois) ce qui confirme l'importance de l'intensité du traitement chez ces patients. Comme décrit dans la littérature (76), la seule exception à cette prise en charge reste les cas des LAM-s avec t(15 ;17) qui doivent être traitées comme une LAM 3 *de novo* avec un traitement par chimiothérapie associant ATRA et ATO avec un bon pronostic. Dans notre étude, le seul patient présentant cette translocation a été traité par chimiothérapie seule et est à ce jour guéri.

Notre étude confirme que les anomalies cytogénétiques sont plus fréquentes dans le cadre des LAM-s avec 87% des patients présentant de telles anomalies. La majorité de ces anomalies appartenaient au groupe défavorable ou intermédiaire ce qui est comparable aux données de la littérature (77). Ces anomalies peuvent pour certaines être associées au traitement reçu pour la tumeur primitive (39,41,78). Ainsi dans notre étude 43% des patients avaient un réarrangement MLL considéré comme étant associé à un traitement par inhibiteur de la topo-isomérase. Si le caractère secondaire de la LAM reste un critère indépendant de mauvais pronostic (77), on a pu observer dans notre étude que le groupe favorable (selon les données de la cytogénétique) avait un meilleur pronostic avec une survie globale de 60% contre 34% pour la population totale. Par ailleurs, à la différence des LAM *de novo* où la translocation (9 ;11) isolée est considérée comme de bon pronostic (protocole ELAM 02) (53), le pronostic des patients avec cette translocation, qu'elle soit isolée ou non, était mauvais avec une survie globale de 22%. En excluant les t(9 ;11) des pronostics favorables, on s'aperçoit que tous les patients avec une cytogénétique favorable et greffés sont guéris de leur LAM-s à l'exception d'un patient décédé précocement d'une GVH pulmonaire chronique en rémission de sa LAM-s. Ce résultat conforte l'intérêt d'une greffe précoce après l'obtention d'une rémission complète post chimiothérapie d'induction. Ainsi, même si le caractère secondaire est un facteur de mauvais pronostic indépendant, il paraît indispensable de tenir compte des caractéristiques cytogénétiques dans le pronostic des LAM-s comme dans les LAM *de novo*. D'autres stratégies doivent être explorées pour surmonter la gravité spécifique des LAM secondaires avec anomalie cytogénétique défavorable : autre consolidation précoce, thérapie ciblée, modulation du conditionnement et/ou de l'effet graft versus leukemia.

Les patients ayant reçu une radiothérapie semblent avoir un moins bon pronostic. La radiothérapie, comme les cytotoxiques, créent des lésions de l'ADN qui en l'absence de réparation sont responsables de mutations et translocations chromosomiques à risque leucémogène. Cependant à ce jour aucune étude n'a pu démontrer le rôle de la radiothérapie dans la survenue d'une LAM-s, la principale raison étant l'association systématique de chimiothérapies (alkylants ou inhibiteur de topo-iosmérase) à la radiothérapie. (68,79) Notre étude, qui est l'une des premières à interroger ce sujet sur une série conséquente, note un excès de patients ayant reçu une irradiation notamment une irradiation étendue (cranio-

spinale (n=7)) à doses élevées et que leur pronostic est mauvais ; l'analyse des mutations somatiques dans cette situation ne montre pas de profil spécifique.

Nous nous sommes intéressés au devenir des patients en fonction du cancer primaire. Les patients atteints d'une tumeur cérébrale ont un pronostic sombre avec 87% de décès. Nous n'avons pas trouvé d'éléments dans la littérature pouvant expliquer ce si mauvais pronostic. Cependant, ce pourcentage élevé ne semble pas lié à un excès de toxicité létale et on ne peut exclure le rôle d'un terrain génétique (un cas probable de NF1 et une possible atteinte constitutionnelle de TP53 chez le patient présentant un carcinome des plexus choroïdes). Les patients ayant été traités pour un sarcome d'Ewing ont également un moins bon pronostic avec 75% de décès, ce résultat est corrélé aux données de la littérature. Les caractéristiques cytogénétiques étaient par contre différentes, avec une majorité de monosomie 5 ou 7 dans la littérature alors que nous avons rapporté 3 cas avec réarrangement de MLL et aucun cas avec une monosomie. (80–84)

L'efficacité des traitements s'est beaucoup améliorée dans les vingt dernières années et c'est avec l'augmentation du nombre de patients guéris et donc une survie plus longue que l'on a pris conscience du risque de séquelles importantes. Les enfants guéris de leur LAM-s ont un risque de toxicité non négligeable liée aux doses cumulées de deux programmes successifs de chimiothérapies intensives et au conditionnement pré-greffe, il est indispensable de poursuivre un suivi pluridisciplinaire de ces enfants. Les toxicités à long terme chez ces patients sont principalement d'origine endocrinienne. Ainsi plus de la moitié des patients survivants de notre étude ont un retard de croissance qui peut être rattaché à l'irradiation dont ils ont bénéficié et qui est reconnu comme un facteur de risque de déficit en GH même dans le cadre des irradiations corporelles totales (22). Le conditionnement de l'allogreffe reste un facteur aggravant de ce retard de croissance. La toxicité ovarienne observée chez toutes nos patientes, peut également être rattachée à ces facteurs de risques comme décrit dans la littérature (85). De la même façon, quatre patients guéris (36%) présentaient une hypothyroïdie biologique substituée, ces patients ont tous bénéficié soit d'une irradiation corporelle totale dans leur conditionnement soit d'une irradiation du système nerveux centrale pour leur tumeur primitive. Ce résultat est comparable aux données de la littérature confirmant le rôle principal de la radiothérapie dans la survenue d'une

hypothyroïdie (56). Enfin un seul patient a présenté une toxicité cardiaque à long terme qui était une myocardite toxique. On peut pondérer ce résultat du fait d'un recul insuffisant de notre étude (suivi médian inférieur à 10 ans). Il semble donc indispensable de poursuivre le suivi de ces enfants à l'âge adulte avec une évaluation de la fonction cardiaque tous les 2 à 5 ans en fonction du risque et de la symptomatologie des patients (54).

Le recul insuffisant de notre étude est l'une des principales limites, il est nécessaire d'avoir un suivi à plus long terme et ce jusqu'à l'âge adulte pour évaluer de façon objective les toxicités secondaires aux traitement. Ce travail est en cours de réalisation dans le programme L.E.A reposant sur une cohorte nationale prospective multicentrique qui a pour but de suivre de façon prolongée les enfants guéris d'une leucémie aiguë pour connaître les effets secondaires des traitements et ainsi mieux prendre en charge cette population.(86)

La LAM-s reste une pathologie rare, sur 12 ans seulement 32 cas ont été répertoriés dans le registre national des hémopathies malignes de l'enfant, alors que l'on compte en moyenne 1700 nouveaux cas par an en France d'hémopathies et de tumeurs solides (1). Il existe vraisemblablement des facteurs liés à l'hôte favorisant la survenue de LAM-s et notamment la prédisposition génétique qui peut être définie comme une altération génétique conférant un risque tumoral plus important que dans la population générale. Cette altération génétique peut être une mutation constitutionnelle gain de fonction d'un oncogène ou une mutation perte de fonction d'un gène suppresseur de tumeur. Certains éléments doivent faire évoquer une prédisposition génétique comme une histoire familiale de cancer, l'âge précoce de survenue d'un cancer par rapport à l'âge moyen, l'atteinte multifocale d'une tumeur. (49) Ainsi un terrain génétique a été observé dans une observation et est suspecté dans une autre ; en l'absence d'analyse systématique de l'arbre généalogique familial, cette fréquence est probablement largement sous-estimée. Les récents progrès de la biologie moléculaire ont permis de mettre en avant le rôle important de la génétique dans la survenue de cancers mais aussi la variabilité interindividuelle de réponse au traitement (87). La pharmacogénétique a été identifiée comme une discipline à part entière en 1959 par F. Vogel.(88) En effet pour une même posologie un traitement pourra être insuffisant chez un individu et toxique chez un autre. Pour nombre de médicaments, ces variations métaboliques ont le plus souvent des conséquences modestes en terme de toxicité. En revanche, il est d'autant plus important de

tenir compte de ce polymorphisme génétique en cancérologie que les traitements anti-cancéreux ont une marge thérapeutique étroite. En effet ces médicaments sont administrés à des doses proches de celles qui produisent des effets indésirables et des variations même faibles de leur métabolisme chez un patient peuvent avoir des conséquences cliniques dramatiques en terme de toxicité ou d'efficacité. On distingue deux phases du métabolisme, la phase 1 oxydative au cours duquel intervient le cytochrome P450 et la phase 2 de conjugaison où intervient entre autres le Glutathion S tranferase . Des variants alléliques des gènes codant pour ces enzymes sont à l'origine d'une réponse variable aux médicaments. Ainsi, il a été démontré que le polymorphisme de NAdPH était impliqué dans le développement des LAM secondaires aux chimiothérapies (89,90). Ce polymorphisme génétique pourrait en partie expliquer qu'à même dose cumulée de chimiothérapie et de schéma d'administration un individu développera une LAM secondaire aux traitements et d'autres non.

8. CONCLUSION

L ‘amélioration du pronostic des cancers de l’enfant grâce au développement de protocoles de chimiothérapie s’est fait au prix d’un risque plus important de survenue de LAM-s. La LAM-s reste malgré tout une pathologie rare et à ce jour la balance bénéfice/risque est en faveur de la poursuite des traitements intensifs. Cependant il s’agit d’une maladie au pronostic défavorable dont la guérison nécessite dans la majorité des cas une allogreffe de moelle après mise en rémission complète par une chimiothérapie intensive. Il paraît nécessaire d’avoir un suivi sur un plus long terme pour évaluer de façon objective les toxicités secondaires au traitement.

Compte tenu de l’hétérogénéité de cette population, l’étude de l’existence d’éventuelles anomalies génétiques constitutionnelles chez ces patients ainsi que la recherche de facteurs oncogénétiques prédisposant semblent essentielles. Par ailleurs le développement de thérapeutiques ciblées adaptées aux anomalies moléculaires retrouvées chez ces patients pourrait permettre d’améliorer leur pronostic que ce soit en terme de survie sans rechute ou de survie globale.

9. BIBLIOGRAPHIE

1. Lacour B. Cancer de l'enfant: particularités épidémiologiques. In: Santé publique. Elsevier Masson.
2. Sommelet D, Clavel J, Lacour B. Epidémiologie des cancers de l'enfant. 2009th ed. Springer;
3. Meadows AT, D'Angio GJ. Late effects of cancer treatment: methods and techniques for detection. Semin Oncol. 1974 Mar;1(1):87–90.
4. Mosijczuk AD, Ruymann FB. Second malignancy in acute lymphocytic leukemia. Review of 33 cases. Am J Dis Child 1960. 1981 Apr;135(4):313–6.
5. Meadows AT. Second malignant neoplasms in childhood cancer survivors. J Assoc Pediatr Oncol Nurses. 1989;6(1):7–11.
6. Gutjahr P. [Secondary neoplasms following tumor and leukemia therapy in childhood. Report of 64 cases]. Dtsch Med Wochenschr 1946. 1985 Oct 18;110(42):1599–606.
7. Garwicz S, Anderson H, Olsen JH, Døllner H, Hertz H, Jonmundsson G, et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the 5 Nordic countries. The Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. The Association of the Nordic Cancer Registries. Int J Cancer. 2000 Nov 15;88(4):672–8.
8. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, et al. Second Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: Findings From the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. J Clin Oncol. 2009 May 10;27(14):2356–62.
9. Koh K-N, Yoo KH, Im HJ, Sung KW, Koo HH, Kim HS, et al. Characteristics and Outcomes of Second Malignant Neoplasms after Childhood Cancer Treatment: Multi-Center Retrospective Survey. J Korean Med Sci. 2016 Aug;31(8):1254–61.
10. Hijiya N, Ness KK, Ribeiro RC, Hudson MM. Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: current findings and issues. Cancer. 2009 Jan 1;115(1):23–35.
11. Sebahoun G. Hématologie clinique et biologique. 2005th ed. Arnette; 9-17 p.
12. Malfuson J-V. Rôle de la niche mésenchymateuse dans la régulation du phénotype SP des progéniteurs hématopoïétiques humains. Paris-Sud; 2013.
13. Bernard O. Mécanismes de la leucémogenèse. Bull Cancer (Paris). 2010 Nov;(11):1381–1388.
14. Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2004;80–97.
15. Gilliland DG. Molecular genetics of human leukemias: new insights into therapy. Semin Hematol. 2002 Oct;39(4 Suppl 3):6–11.
16. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. Nature. 1994 Feb 17;367(6464):645–8.
17. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. Nat Med. 1997 Jul;3(7):730–7.
18. Scholl C, Gilliland DG, Fröhling S. Deregulation of Signaling Pathways in Acute

Myeloid Leukemia. Semin Oncol. 2008 Aug;35(4):336–45.
19. Pui C-H, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2011 Feb 10;29(5):551–65.
20. Poirel H, Bernard O. Implication des gènes du CBF dans la leucémogénèse. 2000;6(1):30–6.
21. Wright RL, Vaughan ATM. A systematic description of MLL fusion gene formation. Crit Rev Oncol Hematol. 2014 Sep;91(3):283–91.
22. Kalifa C, Oberlin O, Lemerle J, Pein F, Hartmann O. Cancers de l'enfant. Flammarion. 2008. (Médecine-sciences).
23. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood. 2012 Oct 18;120(16):3187–205.
24. Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. Chem Biol Interact. 2010 Mar 19;184(1–2):16–20.
25. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol. 1976 Aug;33(4):451–8.
26. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009 Jul 30;114(5):937–51.
27. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391–405.
28. Lange BJ, Kobrinsky N, Barnard DR, Arthur DC, Buckley JD, Howells WB, et al. Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. Blood. 1998 Jan 15;91(2):608–15.
29. Abadie C, Gauthier-Villars M, Sirvent N, Coupier I. Oncogénétique en oncopédiatrie. Arch Pédiatrie. 2012 Aug;19(8):863–75.
30. Adams M, Jenney M, Lazarou L, White R, Birdsall S, Staab T, et al. Acute myeloid leukaemia after treatment for acute lymphoblastic leukaemia in girl with Bloom syndrome. J Genet Syndr Gene Ther. 2013 Sep 18;4(8).
31. Miélot F, Fenneteau O. Syndromes myélodysplasiques de l'enfant. Rev Fr Lab. 1996 May;1996(284):45–9.
32. Niemeyer CM, Baumann I. Classification of childhood aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:84–9.
33. Mialou V, Leblanc T, Peffault de Latour R, Dalles J-H, Socié G. Aplasies médullaires constitutionnelles. EMC - Hématologie. 2011 Jan;6(4):1–12.
34. Leblanc T, da Costa L. Anémie de Blackfan-Diamond : actualités. Rev Oncol Hématologie Pédiatrique. 2014 Dec;2(4):195–204.
35. Lanneaux J, Poidvin A, Soole F, Leclerc G, Grimaud M, Dalle J-H. L'anémie de

Fanconi en 2012 : diagnostic, suivi pédiatrique, traitement. Arch Pédiatrie. 2012 Oct;19(10):1100–9.
36. Mialou V, Leblanc T, Latour RP de, Dalle J-H, Socié G. La dyskératose congénitale : mise au point. Arch Pédiatrie. 2013 Mar;20(3):299–306.
37. Grünwald HW, Rosner F. Acute myeloid leukemia following treatment of Hodgkin's disease: a review. Cancer. 1982 Aug 15;50(4):676–83.
38. Pui CH, Behm FG, Raimondi SC, Dodge RK, George SL, Rivera GK, et al. Secondary acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia. N Engl J Med. 1989 Jul 20;321(3):136–42.
39. Felix CA, Kolaris CP, Osheroff N. Topoisomerase II and the etiology of chromosomal translocations. DNA Repair. 2006 Sep;5(9–10):1093–108.
40. Felix CA. Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. Biochim Biophys Acta. 1998 Oct 1;1400(1–3):233–55.
41. Smith MA, Rubinstein L, Ungerleider RS. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment with epipodophyllotoxins: estimating the risks. Med Pediatr Oncol. 1994;23(2):86–98.
42. Lansiaux A, Pourquier P. Molecular determinants of response to topoisomerase II inhibitors. Bull Cancer (Paris). 2011 Nov;(11):1299–1310.
43. Pourquier P. Alkylating agents. Bull Cancer (Paris). 2011 Nov;(11):1237–1251.
44. Meadows AT, Baum E, Fossati-Bellani F, Green D, Jenkin RD, Marsden B, et al. Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1985 Apr;3(4):532–8.
45. Schellong G, Riepenhausen M, Creutzig U, Ritter J, Harbott J, Mann G, et al. Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1997 Jun;15(6):2247–53.
46. Pui CH, Relling MV, Rivera GK, Hancock ML, Raimondi SC, Heslop HE, et al. Epipodophyllotoxin-related acute myeloid leukemia: a study of 35 cases. Leukemia. 1995 Dec;9(12):1990–6.
47. Le Deley M-C, Leblanc T, Shamsaldin A, Raquin M-A, Lacour B, Sommelet D, et al. Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2003 Mar 15;21(6):1074–81.
48. Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, Baruchel A, Devidas M, Escherich G, et al. Second Malignant Neoplasms After Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2013 Jul 1;31(19):2469–76.
49. Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D. Genetic predisposition in children cancers in 2011. Bull Cancer (Paris). 2011 May;(5):459–475.
50. Leblanc T, Berger R. Molecular cytogenetics of childhood acute myelogenous leukaemias. Eur J Haematol. 1997 Jul;59(1):1–13.
51. Mugneret F, Callier P, Favre-Audry B. Anomalies chromosomiques dans les leucémies aiguës myéloïdes. Pathol Biol. 2003 Aug;51(6):314–28.
52. Zeichner SB, Arellano ML. Secondary Adult Acute Myeloid Leukemia: a Review of

Our Evolving Understanding of a Complex Disease Process. Curr Treat Options Oncol [Internet]. 2015 Aug [cited 2015 Oct 18];16(8). Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11864-015-0355-3
53. Rubnitz JE, Raimondi SC, Tong X, Srivastava DK, Razzouk BI, Shurtleff SA, et al. Favorable impact of the t(9;11) in childhood acute myeloid leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2002 May 1;20(9):2302–9.
54. Butel T, Ou P, Fayech C, Haddy N, Valteau-Couanet D, Fresneau B. Toxicités cardiaques des anthracyclines en oncologie pédiatrique : de la clinique à la pharmacogénétique. Rev Oncol Hématologie Pédiatrique. 2015 Jun;3(2):70–7.
55. Huma Z, Boulad F, Black P, Heller G, Sklar C. Growth in children after bone marrow transplantation for acute leukemia. Blood. 1995 Jul 15;86(2):819–24.
56. Oudin C, Auquier P, Bertrand Y, Chastagner P, Kanold J, Poiree M, et al. Late thyroid complications in survivors of childhood acute leukemia. An L.E.A. study. Haematologica. 2016 Jun 1;101(6):747–56.
57. Sudour-Bonnange H, Vanrenterghem A, Nobili F, Guigonis V, Boudailliez B. [Renal late effects in patients treated for cancer in childhood]. Bull Cancer (Paris). 2015 Aug;102(7–8):627–35.
58. de la Rubia J, Regadera A, Martín G, Cervera J, Sanz G, Martínez J, et al. FLAG-IDA regimen (fludarabine, cytarabine, idarubicin and G-CSF) in the treatment of patients with high-risk myeloid malignancies. Leuk Res. 2002 Aug;26(8):725–30.
59. Pastore D, Specchia G, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. Ann Hematol. 2003 Apr;82(4):231–5.
60. Chevallier P, Delaunay J, Turlure P, Pigneux A, Hunault M, Garand R, et al. Long-term disease-free survival after gemtuzumab, intermediate-dose cytarabine, and mitoxantrone in patients with CD33(+) primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2008 Nov 10;26(32):5192–7.
61. Chevallier P, Roland V, Mahé B, Juge-Morineau N, Dubruille V, Guillaume T, et al. Administration of mylotarg 4 days after beginning of a chemotherapy including intermediate-dose aracytin and mitoxantrone (MIDAM regimen) produces a high rate of complete hematologic remission in patients with CD33+ primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. Leuk Res. 2005 Sep;29(9):1003–7.
62. Felice MS, Zubizarreta PA, Chantada GL, Alfaro E, Cygler AM, Gallego M, et al. Acute myeloid leukemia as a second malignancy: report of 9 pediatric patients in a single institution in Argentina. Med Pediatr Oncol. 1998 Mar;30(3):160–4.
63. Aguilera DG, Vaklavas C, Tsimberidou AM, Wen S, Medeiros LJ, Corey SJ. Pediatric therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia: the MD Anderson Cancer Center experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2009 Nov;31(11):803–11.
64. Barnard DR. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children treated for cancer: comparison with primary presentation. Blood. 2002 Jun 28;100(2):427–34.
65. Barnard D, Woods W. Treatment-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia in survivors of childhood cancer – An update. Leuk Lymphoma. 2005 May;46(5):651–63.
66. Fianchi L, Pagano L, Piciocchi A, Candoni A, Gaidano G, Breccia M, et al.

Characteristics and outcome of therapy-related myeloid neoplasms: Report from the Italian network on secondary leukemias. Am J Hematol. 2015 May;90(5):E80-85.
67. Eichenauer DA, Thielen I, Haverkamp H, Franklin J, Behringer K, Halbsguth T, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. Blood. 2014 Mar 13;123(11):1658–64.
68. Allodji RS, Schwartz B, Veres C, Haddy N, Rubino C, Le Deley M-C, et al. Risk of Subsequent Leukemia After a Solid Tumor in Childhood: Impact of Bone Marrow Radiation Therapy and Chemotherapy. Int J Radiat Oncol. 2015 Nov;93(3):658–67.
69. Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, Whitton JA, Srivastava D, Leisenring WM, et al. The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: A report from the childhood cancer survivor study: Cyclophosphamide Equivalent Dose. Pediatr Blood Cancer. 2014 Jan;61(1):53–67.
70. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: A report from the Swedish Acute Leukemia Registry: Population-based Study of Secondary AML. Am J Hematol. 2015 Mar;90(3):208–14.
71. ESPíRITO Santo AE, Chacim S, Ferreira I, Leite L, Moreira C, Pereira D, et al. Effect of therapy-related acute myeloid leukemia on the outcome of patients with acute myeloid leukemia. Oncol Lett. 2016 Jul;12(1):262–8.
72. Kantarjian HM, Estey EH, Keating MJ. Treatment of therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. 1993 Feb;7(1):81–107.
73. Sandler ES, Friedman DJ, Mustafa MM, Winick NJ, Bowman WP, Buchanan GR. Treatment of children with epipodophyllotoxin-induced secondary acute myeloid leukemia. Cancer. 1997 Mar 1;79(5):1049–54.
74. Yakoub-Agha I, de La Salmonière P, Ribaud P, Sutton L, Wattel E, Kuentz M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a long-term study of 70 patients-report of the French society of bone marrow transplantation. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2000 Mar;18(5):963–71.
75. Kröger N, Brand R, van Biezen A, Zander A, Dierlamm J, Niederwieser D, et al. Risk factors for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. Haematologica. 2009 Apr;94(4):542–9.
76. Elliott MA, Letendre L, Tefferi A, Hogan WJ, Hook C, Kaufmann SH, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia: observations relating to APL pathogenesis and therapy*: Therapy-related acute promyelocytic leukemia. Eur J Haematol. 2012 Mar;88(3):237–43.
77. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. Leukemia. 2004 Jan;18(1):120–5.
78. Davies SM. Therapy-related leukemia associated with alkylating agents. Med Pediatr Oncol. 2001 May;36(5):536–40.
79. Allard A, Haddy N, Le Deley M-C, Rubino C, Lassalle M, Samsaldin A, et al. Role of Radiation Dose in the Risk of Secondary Leukemia After a Solid Tumor in Childhood Treated

Between 1980 and 1999. Int J Radiat Oncol. 2010 Dec;78(5):1474–82.
80. Dunst J, Ahrens S, Paulussen M, Rübe C, Winkelmann W, Zoubek A, et al. Second malignancies after treatment for Ewing's sarcoma: a report of the CESS-studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Sep 1;42(2):379–84.
81. Bhatia S, Krailo MD, Chen Z, Burden L, Askin FB, Dickman PS, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone: A report from the Children's Oncology Group. Blood. 2007 Jan 1;109(1):46–51.
82. Link MP, Donaldson SS, Kempson RL, Wilbur JR, Glader BE. Acute nonlymphocytic leukemia developing during the course of Ewing's sarcoma. Med Pediatr Oncol. 1984;12(3):194–200.
83. Navid F, Billups C, Liu T, Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C. Second cancers in patients with the Ewing sarcoma family of tumours. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2008 May;44(7):983–91.
84. Paulussen M, Ahrens S, Lehnert M, Taeger D, Hense HW, Wagner A, et al. Second malignancies after ewing tumor treatment in 690 patients from a cooperative German/Austrian/Dutch study. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2001 Nov;12(11):1619–30.
85. Green DM, Sklar CA, Boice JD, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2009 May 10;27(14):2374–81.
86. Michel G, Bertrand Y, Contet A, Poiree M, Sirvent N, Plantaz D, et al. Le programme L.E.A., suivi prolongé après traitement d'une leucémie aiguë de l'enfance : structuration, résultats et perspectives. Rev Oncol Hématologie Pédiatrique. 2014 Jun;2(2):90–8.
87. Adam de Beaumais T, Baruchel A, Jacqz-Aigrain E. Approches méthodologiques en pharmacogénétique : le modèle des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. Rev Oncol Hématologie Pédiatrique. 2015 Dec;3(4):215–20.
88. MERLIN J-L. Les biomarqueurs moleculaires en oncogénétique. 2014th ed. (Springer).
89. Perentesis JP. Genetic predisposition and treatment-related leukemia. Med Pediatr Oncol. 2001 May;36(5):541–8.
90. Bhatia S. Therapy-Related Myelodysplasia and Acute Myeloid Leukemia. Semin Oncol. 2013 Dec;40(6):666–75.
91. Smith MA, Rubinstein L, Anderson JR, Arthur D, Catalano PJ, Freidlin B, et al. Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1999 Feb;17(2):569–77.
92. Winick NJ, McKenna RW, Shuster JJ, Schneider NR, Borowitz MJ, Bowman WP, et al. Secondary acute myeloid leukemia in children with acute lymphoblastic leukemia treated with etoposide. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1993 Feb;11(2):209–17.
93. Sandoval C, Pui CH, Bowman LC, Heaton D, Hurwitz CA, Raimondi SC, et al. Secondary acute myeloid leukemia in children previously treated with alkylating agents, intercalating topoisomerase II inhibitors, and irradiation. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1993 Jun;11(6):1039–45.

94. Rubin CM, Arthur DC, Woods WG, Lange BJ, Nowell PC, Rowley JD, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children: correlation between chromosomal abnormalities and prior therapy. Blood. 1991 Dec 1;78(11):2982–8.
95. Kushner BH, Zauber A, Tan CT. Second malignancies after childhood Hodgkin's disease. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Cancer. 1988 Oct 1;62(7):1364–70.
96. Mantadakis E, Danilatou V, Stiakaki E, Paterakis G, Papadhimitriou S, Kalmanti M. T-cell acute lymphoblastic leukemia relapsing as acute myelogenous leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2007 Mar;48(3):354–7.
97. Panizo C, Patiño A, Calasanz MJ, Rifón J, Sierrasesumaga L, Rocha E. Emergence of secondary acute leukemia in a patient treated for osteosarcoma: implications of germline TP53 mutations. Med Pediatr Oncol. 1998 Mar;30(3):165–9.

10. ANNEXES

Annexe 1

Revue de la littérature. (48,63,81,64,91,62,73,92–94,38,95,80,82,30,96,97)

Auteur	Année	Nb de patients	Age médian au diagnostic de LAM (Année)	Période de latence (mois)	Médiane de Survie (Mois)	Décès
K.Schmiegelow	2013	186	8	32,4	13	65%
G.Aguilera	2009	12	14	49	10,4	86%
S. Bathia	2007	11	14	36		64%
R.Barnard	2002	19		37	9	68%
MA. Smith	1999	8	14	31,8		
S.Felice	1998	9	4	26,5		66%
ES.Sandler	1997	17	6,8	33	6	82%
NJ. Winick	1993	9	9,2	32		55%
C. Sandoval	1993	4	16	38	16	75%
CM.Rubin	1991	10	9	46		85%
H.Pui	1989	13	10	36	13	92%
BH. Kushner	1988	5	12	50,4	5	100%
J. Dunst	1998	4	14,5	21		75%
MP.Link	1984	2	8	23	12	100%
M. Adams	2014	1	12	36	1,5	100%
E.Mantadakis	2007	1	16	15	3	100%
C.Panizo	1998	1	15	82		100%

Annexe 2

Classification des LAM selon FAB.

LAM 0	Leucémie aiguë myéloïde indifférenciée
LAM 1	Leucémie aiguë myéloblastique sans maturation
LAM 2	Leucémie aiguë myéloblastique avec maturation
LAM 3	Leucémie aiguë promyélocytaire
LAM 4	Leucémie aiguë myéloïde myélomonocytaire
LAM 5	Leucémie aiguë myéloïde monoblastique
LAM 6	Leucémie aiguë érythroblastique
LAM 7	Leucémie aiguë mégacaryocytaire

Classification des LAM selon OMS 2008.

LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes
t(8;21)(q22;q22), RUNX1-RUNX1T1
t(15;17), PML-RARA
inv(16)(p13.1q22), CBFB-MYH11
t(9,11)(p22;q23), MLLT3-KMT2A
t(6;9)(p23;q34), DEK-NUP214
inv(3)(q21q26,2), GATA2,MECOM
t(1;22), RBM15-MKL1
Mutation NPM1
Mutation bi allélique CEBPA
LAM avec myélodysplasie multilignée
Néoplasie myéloïde post chimiothérapie
LAM sans autre spécification

Annexe 3

Classification internationale des tumeurs de l'enfant

I	Leucémies
II	Lymphomes et autres cancers du système réticulo-endothéliale
III	Tumeurs du système nerveux central, intracrâniennes et spinales
IV	Tumeurs du système nerveux sympathique (neuroblastome)
V	Rétinoblastomes
VI	Tumeurs rénales
VII	Tumeurs du foie
VIII	Tumeurs osseuses malignes
IX	Sarcomes des tissus mous
X	Tumeurs germinales, tumeurs trophoblastiques et autres tumeurs
XI	Carcinomes et autres tumeurs épithéliales malignes
XII	Autres tumeurs malignes

Annexe 4

Fiche de recueil des données

A) DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE

- ➢ Date de naissance (jj/mm/aaaa)
- ➢ Sexe : F/M
- ➢ Antécédents médicaux personnels (NF1 : O/N, Maladie cassante : O/N, Trisomie O/N, Autre pathologie pré-cancéreuse connue O/N, Autre Pathologie génétique O/N, Autre Pathologie constitutionnelle sans définition génétique O/N
- ➢ Antécédents familiaux de cancers (1^{er} et 2^{nd} degré)

B) DESCRIPTION ET PRISE EN CHARGE DU CANCER PRIMAIRE

- ➢ Antécédents personnels oncologiques (jj/mm/aaaa) :
    1. Tumeurs solides (Détails)
    2. Lymphomes (NH et hodgkiniens)
    3. Leucémies (LAL, LAM, LMC)
    4. SMD
    5. Autres

- ➢ Protocoles de traitement (Nom, bras de traitement)

- ➢ Traitements reçus potentiellement responsables de LAM secondaires (doses cumulée mg/m^2)
    1. Inhibiteurs de la topo-isomérase
    2. Alkylants
    3. Radiothérapie
    4. Anthracyclines
    5. Pour chaque chimio, dose protocolaire cumulée
    6. Pour chaque chimio, dose diminuée

C) DESCRIPTION, PRISE EN CHARGE ET DEVENIR DE LA LAM SECONDAIRE

- ➢ Date LAM secondaire (jj/mm/aaaa) :

- ➢ Syndrome tumoral au diagnostic (HMG, SMG, ADP, hypertrophie gingivale, leucostase...)

- ➢ Numération au diagnostic (Hb, GR, GB, plaquettes, VGM, réticulocytes…)

- ➢ Myélogramme
    1. Classification (FAB, WHO)
    2. Analyse immunophénotypique
    3. Analyse caryotype
    4. Analyse moléculaire
    5. Analyse cytogénétique

- Traitement
    1. Date des différentes phases (jj/mm/aaaa)
    2. Réponse cytologique (NFS fin induction et Myélogramme J15, fin induction, Conso 1, pré greffe)

- Complications
    1. Infectieuses : (O/N, germe, grade)
    2. Digestives : mucite (O/N, grade)
    3. Hématologiques :(O/N, grade)
    4. Hépatiques :(O/N, grade)
    5. Rénales : (O/N, grade)
    6. Cardiaques
    7. Pancréas

- Greffe :(jj/mm/aaaa) :
    1. Géno-identique
    2. Phénoidentique
    3. Cordon
    4. Compatibilité HLA

- Conditionnement (date, protocole, dose...)

- Date de sortie d'aplasie
    1. RC : O/N,
    2. Date PNN>500/mm^3,
    3. Date Plaquettes>50000/mm^3

- Complications
    1. Infectieuses
    2. Digestives : mucite
    3. Hématologiques
    4. Hépatiques
    5. Rénales
    6. Liées à la greffe: GVH

- Toxicité :
    1. Cardiaque
    2. Croissance staturo-pondérale
    3. Endocrinien : retard pubertaire, sd métabolique, fertilité
    4. Rénale : insuffisance rénale

- Rémission complète (jj/mm/aaaa) :
    1. Oui
    2. Non

- Rechute:(jj/mm/aaaa) :
    1. Médullaire, combinée, autre
    2. NFS
    3. Traitement de la rechute

4. RC2

➢ Décès:(jj/mm/aaaa) :
    1. Etiologie

➢ Date de dernière nouvelle (jj/mm/aaaa)

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'inter- viendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Le pronostic des cancers de l'enfant s'est amélioré au cours des deux dernières décennies grâce au développement de protocoles de chimiothérapie intensifs. Cette augmentation de la survie sans rechute se fait aux dépens de toxicité plus ou moins grave, l'une des plus graves étant la survenue d'une leucémie aiguë myéloblastique secondaire (LAM-s) aux chimiothérapies.

Nous avons rétrospectivement étudié l'ensemble des enfants de moins de 18 ans et de plus d'un an, atteints d'une LAM-s diagnostiquée entre 2000 et 2012 et pris en charge dans l'un des centres de la SFCE. L'objectif de ce travail était de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et moléculaires de ces patients.

Nous avons inclus 32 patients. L'âge médian au diagnostic de la LAM-s était de 10 ans (3,2-15,9). La période de latence médiane était de 32 mois (8,5-123). Il y avait une légère prédominance féminine (56%). Les deux cancers primaires les plus fréquents étaient la leucémie aiguë (n=10), et les tumeurs cérébrales (n=8). Les sous-types majoritaires selon la classification FAB étaient une LAM 5 dans 31% des cas et une LAM 2 dans 28% des cas. Les caractéristiques cytogénétiques étaient défavorables pour 14 patients (44%), intermédiaires pour 10 patients (31%) et favorables pour 8 patients (25%).

Les patients étaient traités selon les protocoles de traitement des LAM *de novo*. Vingt-trois patients (74%) étaient en rémission après induction et 25 patients ont été allogreffés. Parmi les patients en rémission, 45% ont rechuté dans un délai médian de 6 mois par rapport à la première RC (1,5-21,5).

Le pronostic des LAM-s est défavorable avec une survie globale à 5 ans de 34%. La survie était meilleure pour les patients greffés (40%) que pour les patients non greffés (14%). La guérison sans greffe a été obtenue pour le seul patient présentant une LAM-s avec t(15 ;17).

Les caractéristiques cytogénétiques ont une valeur pronostique dans les LAM-s, le pronostic était meilleur dans le groupe favorable avec une survie à 60% vs 28% dans le groupe défavorable.

Les principales toxicités retrouvées étaient d'origine endocrinienne : retard de croissance staturale (50% des patients guéris), insuffisance ovarienne (100% des patientes allogreffées) et hypothyroïdie biologique (36% des patient guéris).

Le pronostic des LAM-s reste très sévère, un espoir de guérison n'est envisageable qu'avec une allogreffe précoce après l'obtention d'une rémission complète par une chimiothérapie d'induction intensive. Il paraît indispensable de tenir compte des caractéristiques cytogénétiques des LAM-s à visée pronostique.

Mots clés : Leucémie aiguë myéloblastique secondaire, chimiothérapie, allogreffe, radiothérapie, cancer secondaire, enfants, toxicités.