



HAL
open science

Acute leukemia in monozygotic twins: a case report, French case-series and review of literature

Céline Durand

► **To cite this version:**

Céline Durand. Acute leukemia in monozygotic twins: a case report, French case-series and review of literature. Human health and pathology. 2021. dumas-03481409

HAL Id: dumas-03481409

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03481409v1>

Submitted on 15 Dec 2021

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 CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

DURAND Céline, Emilie

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2021.

Acute leukemia in monozygotic twins : a case report, French case-series and review of literature

Directeur de thèse : Madame **KANOLD Justyna**, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur **TCHIRKOV Andreï**, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur **TOURNILHAC Olivier**, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont Ferrand
Madame **GIRARD MONIN Pauline**, Praticien hospitalier, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

DURAND Céline, Emilie

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2021.

Acute leukemia in monozygotic twins : a case report, French case-series and review of literature

Directeur de thèse : Madame **KANOLD Justyna**, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur **TCHIRKOV Andreï**, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur **TOURNILHAC Olivier**, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont Ferrand
Madame **GIRARD MONIN Pauline**, Praticien hospitalier, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **FOGLI** Anne
: **HENRARD** Pierre
: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François

UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MARCHEIX Jean- Claude - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOIX Alain - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale Option clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAUT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio- Vasculaire

M. DAPOIGNY Michel
 M. LLORCA Pierre-Michel
 M. PEZET Denis
 M. SOUWEINE Bertrand
 M. BOISGARD Stéphane

Mme DUCLOS Martine
 M. SCHMIDT Jeannot
 M. BERGER Marc
 M. GARCIER Jean-Marc

M. ROSSET Eugénio
 M. SOUBRIER Martin
 M. ABERGEL Armando
 Mlle BARTHELEMY Isabelle
 M. RUIVARD Marc

Gastro-Entérologie
 Psychiatrie d'Adultes
 Chirurgie Digestive
 Réanimation Médicale
 Chirurgie Orthopédique et
 Traumatologie
 Physiologie
 Médecine d'Urgence
 Hématologie
 Anatomie-Radiologie et Imagerie
 Médicale
 Chirurgie Vasculaire
 Rhumatologie
 Hépatologie
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Médecine Interne

PROFESSEURS DE
1ère CLASSE

M. CAILLAUD Denis
 M. VERRELLE Pierre
 M. D'INCAN Michel
 Mme JALENQUES Isabelle
 M. GERBAUD Laurent

M. TAUVERON Igor

M. MOM Thierry
 M. RICHARD Ruddy
 M. SAPIN-DEFOUR Vincent
 M. BAY Jacques-Olivier
 M. COUDEYRE Emmanuel
 Mme GODFRAIND Catherine

M. LAURICHESSE Henri
 M. TOURNILHAC Olivier
 M. CHIAMBARETTA Frédéric
 M. FILAIRE Marc

M. GALLOT Denis
 M. GUY Laurent
 M. TRAORE Ousmane
 M. ANDRE Marc
 M. BONNET Richard
 M. CACHIN Florent
 M. COSTES Frédéric
 M. FUTIER Emmanuel
 Mme HENG Anne-Elisabeth
 M. MOTREFF Pascal
 Mme PICKERING Gisèle

Pneumo-phtisiologie
 Radiothérapie option Clinique
 Dermatologie -Vénérologie
 Psychiatrie d'Adultes
 Epidémiologie, Economie de la Santé
 et Prévention
 Endocrinologie et Maladies
 Métaboliques
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Physiologie
 Biochimie et Biologie Moléculaire
 Cancérologie
 Médecine Physique et de Réadaptation
 Anatomie et Cytologie
 Pathologiques
 Maladies Infectieuses et Tropicales
 Hématologie
 Ophtalmologie
 Anatomie – Chirurgie Thoracique et
 Cardio-Vasculaire
 Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Hygiène Hospitalière
 Médecine Interne
 Bactériologie, Virologie
 Biophysique et Médecine Nucléaire
 Physiologie
 Anesthésiologie-Réanimation
 Néphrologie
 Cardiologie
 Pharmacologie Clinique

M. RABISCHONG Benoît
M. CHABROT Pascal
M. DESCAMPS Stéphane

Mme HENQUELL Cécile
M. POMEL Christophe

Gynécologie Obstétrique
Radiologie et Imagerie Médicale
Chirurgie Orthopédique et
Traumatologique
Bactériologie Virologie
Cancérologie – Chirurgie Générale

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle
M. FAICT Thierry
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna
M. TCHIRKOV Andréï
M. CORNELIS François
M. LESENS Olivier
M. AUTHIER Nicolas
M. BROUSSE Georges
M. BUC Emmanuel
M. LAUTRETTE Alexandre
Mme BRUGNON Florence

M. ESCHALIER Romain
M. MERLIN Etienne
Mme TOURNADRE Anne
M. DURANDO Xavier
M. DUTHEIL Frédéric
Mme FANTINI Maria Livia
M. SAKKA Laurent
M. BOURDEL Nicolas
M. GUIEZE Romain
M. POINCLOUX Laurent
M. SOUTEYRAND Géraud
M. EVRARD Bertrand
M. POIRIER Philippe
Mme PHAM DANG Nathalie

Mme SARRET Catherine

Biochimie et Biologie Moléculaire
Médecine Légale et Droit de la Santé
Pédiatrie
Cytologie et Histologie
Génétique
Maladies Infectieuses et Tropicales
Pharmacologie Médicale
Psychiatrie Adultes/Addictologie
Chirurgie Digestive
Néphrologie Réanimation Médicale
Biologie et Médecine du
Développement et de la Reproduction
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Cancérologie
Médecine et Santé au Travail
Neurologie
Anatomie – Neurochirurgie
Gynécologie-Obstétrique
Hématologie
Gastroentérologie
Cardiologie
Immunologie
Parasitologie et Mycologie
Chirurgie Maxillo-Faciale et
Stomatologie
Pédiatrie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne
M. VORILHON Philippe

Médecine Générale
Nutrition Humaine
Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne
M. CAMBON Benoît
M. TANGUY Gilles

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie
Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel
Mle GOUMY Carole
Mme FOGLI Anne
Mle GOUAS Laetitia
M. MARCEAU Geoffroy
Mme MINET-QUINARD Régine
M. ROBIN Frédéric
Mle VERONESE Lauren
M. DELMAS Julien
Mle MIRAND Audrey
M. OUCHCHANE Lemlih

M. LIBERT Frédéric
Mle COSTE Karen
Mle AUMERAN Claire
Mme CASSAGNES Lucie
M. LEBRETON Aurélien
M. BUISSON Anthony

Biophysique et Traitement de l'Image
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire
Bactériologie
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie
Bactériologie Virologie
Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication
Pharmacologie Médicale
Pédiatrie
Hygiène Hospitalière
Radiologie et Imagerie Médicale
Hématologie
Gastroentérologie

**MAITRES DE CONFERENCES DE
2ème CLASSE**

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M. PIZON Frank	Santé Publique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale

À NOTRE PRÉSIDENT DU JURY

À **Monsieur le Professeur Andréï TCHIRKOV** qui me fait l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie pour votre contribution à ce travail ainsi que de la bienveillance et de l'intérêt que vous lui portez. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

À NOTRE DIRECTEUR DE THÈSE

À **Madame le Professeur Justyna KANOLD**, merci pour l'encadrement et l'accompagnement que vous m'avez donné au cours de mon internat. Les semestres passés au sein de votre équipe m'ont beaucoup apporté tant sur le plan personnel que professionnel. Je vous suis reconnaissante de m'avoir fait confiance pour ce travail. Avec tout mon profond respect.

À NOTRE JURY DE THÈSE

À **Monsieur le Professeur Olivier TOURNILHAC**. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude.

À **Madame le Docteur Pauline GIRARD MONIN**. Je suis honorée de te compter parmi les membres de ce jury. Merci pour ton soutien et ta bienveillance.

Table des matières :

<u>ABREVIATIONS</u>	<u>10</u>
<u>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....</u>	<u>11</u>
<u>ACUTE LEUKEMIA IN MONOZYGOTIC TWINS: A CASE REPORT, FRENCH CASE-</u>	
<u>SERIES AND REVIEW OF LITERATURE</u>	<u>12</u>
INTRODUCTION	12
MATERIALS AND METHODS	13
CASE REPORT	13
LITERATURE REVIEW AND FRENCH CASE SERIES	15
DISCUSSION	16
REFERENCES	18
TABLES AND FIGURES	23
<u>CONCLUSION</u>	<u>28</u>
<u>ANNEXES</u>	<u>29</u>
ANNEXE 1. ACCORD ETHIQUE DU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD-EST VI	29
ANNEXE 2. NOTE D'INFORMATION PATIENT	30
ANNEXE 3. NOTE D'INFORMATION PARENTS	32
ANNEXE 4. FICHE DE RECUEIL DE DONNEES	34
ANNEXE 5. PROTOCOLE INTERFANT-06 2013.....	35
<u>SERMENT D'HIPPOCRATE</u>	<u>37</u>

ABBREVIATIONS

ALL : Acute Lymphoblastic Leukemia

AML : Acute Myeloid Leukemia

BM : Bone marrow

CAR T cells : Chimeric Antigen Receptor T cells

C/EBPA : CCAAT/ enhancer binding protein alpha

CRS : Cytokine Relargage Syndrome

CSF : Cerebrospinal Fluid

EGIL : European Group for the Immunological Characterization of Leukemia

Hb : Hemoglobin

HSCT : Hematopoietic Stem Cell Transplantation

MLL : Mixed Lineage Leukemia

MRD : Minimal Residual Desease

PLT : Platelet

PTPN11 : Noonan Syndrome

WBC : White blood cells count

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableaux

Table 1. Patients' characteristics at diagnosis and disease evolution 23

Table 2. Leukemias in monozygotic twins in France and appeared in the literature
from 2010 26

Figures

Figure 1A. Evolution post-infusion of CAR-T cells and B lymphocytes for twin A 24

Figure 1B. Evolution post-infusion of CAR-T cells and B lymphocytes for twin B 25

ACUTE LEUKEMIA IN MONOZYGOTIC TWINS: A CASE REPORT, FRENCH CASE-SERIES AND REVIEW OF LITERATURE

Introduction

In France, acute leukemia is the most frequent cancer in childhood. Annually, 450 new cases are diagnosed in children and adolescents aged from 0 to 19 years. There are two forms of acute leukemia: acute lymphoblastic leukemia (ALL), representing 80% of cases, and acute myeloblastic leukemia (AML), representing 20% of cases. The incidence of both varies according to the age at diagnosis. Event-free survival and overall survival are different for each form and each age range (Lacour *et al.* 2010).

Factors generally accepted as associated with leukemia in childhood include ataxia telangiectasia, Fanconi's anemia, neurofibromatosis 1, certain types of hereditary immunodeficiency, Down syndrome - all are genetic conditions. Malignant ALL cells contain diverse clonally expanded gene fusions that are thought to be the initiating event in leukemogenesis. (Greaves *et al.* 2003) Infections or the ensuing aberrant immune responses are other risk factors for ALL, which, together with other environmental events, precipitate the disease.

Data on monozygotic twins diagnosed with the same acute leukemia are uncommon. In 2000 in a Nordic twin study on 90000 twins, only two pairs each of monozygotic and dizygotic twins concordant for any type of leukemia at any age were recorded (Lichtenstein *et al.* 2000)

In 2020, we diagnosed the same type of ALL in two female monozygotic twins aged 4 months at diagnosis. These two cases made us question the incidence of such patients. We report on four pairs of French monozygotic twins over the past 40 years and a review of the literature from 2010 to 2020.

Materials and methods

To identify pairs of monozygotic twins diagnosed with the same type of acute leukemia, the databases of the Société Française de lutte contre les Cancers et les Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent, the Société Française d'Hématologie, and the databases of consecutive ALL and AML trials conducted in France between 1980 and 2020 were analyzed. Monozygotic twins of each sex diagnosed with the same type of acute leukemia (ALL or AML), who were younger than 18 years old at diagnosis, were included.

Ethical approval for data collection was granted by the Comité de Protection des Personnes. An information note was drafted for the patients and/or their parents. The project was submitted to the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés according to the MR-004 reference methodology (research not involving the human person, studies, and evaluations in the health field).

A literature search of the PubMed, Cochrane, and Embase databases identified data published between 2010 and 2020 on cases like ours, including all cases of monozygotic twins diagnosed with the same type of acute leukemia.

Case report

In October 2020, a 4-month-old girl (Twin A) presented with anemia (hemoglobin 3.1 g/dL), thrombopenia (platelets 10 G/L), and a high white blood cell count (800 G/L with 90% blasts). Bone marrow aspiration and immunophenotyping of the blood cells showed ALL European Group for the Immunological Characterization of Leukemia (EGIL) classification type IIIb). Leukapheresis was performed successfully before treatment. Mixed Lineage

Leukemia (MLL) mutations were found in the cytogenetic analysis. Cerebrospinal fluid (CSF) was positive.

Five days later, we performed testing on her sister (Twin B). We found ALL with the same items on immunophenotyping and cytogenetics. Twin B presented at diagnosis with cutaneous eruption. Her blood cell counts showed 13 G/L of white blood cells with 10% blasts, 10.1 g/dL of hemoglobin, and 291 G/L of platelets. CSF was negative.

This pair of twins was born at term from a monochorionic diamniotic pregnancy. No neonatal complications or genetic predispositions, neither personal nor familial, were found.

Both twins were included on the INTERFANT-06 protocol (see supplementary data). Twin A was in the high-risk group, whereas Twin B was in the medium-risk group.

The end of induction chemotherapy Minimal Residual Disease (MRD) was negative for Twin A, as was MLL-ENL. The end of the IB and the MARMA phases showed negative MRD with 0.125% of MLL-ENL and positive MRD with 0.158% of MLL-ENL, respectively. (Table 1) Then blinatumomab was started as first rescue therapy. She relapsed on day 33 (bone marrow MRD positive and 0.2% of MLL-ENL and skin relapse). No blasts were found in the CSF aspirations.

Twin B showed the same pattern of response/relapse (Table 1).

Therapy with chimeric antigen receptor (CAR)-T cells was chosen for both twins. The twin girls underwent the second part of the MARMA phase as a bridge cure, which consisted of an aracytine 3000 mg/m²/dose twice daily on days 15, 16, 22, and 23 and peg-asparaginase 2500 U/m²/dose on day 23. Both had lymphodepletion chemotherapy with fludarabine and cyclophosphamide.

Twin A received an infusion of tisagenlecleucel (KYMRIA[®]) CAR-T cells on May 25, 2021. Her course was complicated by macrophage activation syndrome and grade 4 cytokine release syndrome (CRS), for which she received tocilizumab twice, prednisolone, and anakinra.

She stayed in intensive care for 10 days. On days 30 and 60 after receiving the CAR-T cells, MRD was negative in her bone marrow. She had B cell aplasia. Her CAR-T cells were still expanded at day 70 (Figure 1A).

Twin B's infusion of tisagenlecleucel was on June 2, 2021. She had grade 1 CRS. Bone marrow aspiration on days 30 and 60 showed complete remission and B cell aplasia. In contrast to her twin sister, her CAR-T cells were undetectable on day 57 (Figure 1B).

Literature review and French case series

We identified 19 pairs of twins, all born from monozygotic pregnancies, diagnosed with the same type of acute leukemia in both twins in childhood. (Table 2) The mean age at diagnosis was 32.9 months (1.5–180). The mean time of diagnosis for the twins of the same pair was 12.8 (0–59) months. Five pairs were diagnosed with AML and 14 with ALL. Two pairs of twins had PTPN11 syndrome, another patient had neurofibromatosis 1.

In the patients with ALL, six pairs of twins had ETV6-RUNX1 (t(12;21)), which is the most common translocation observed in ALL, with an age-related distribution peak of 2–5 years. Hyperdiploidy was found in two pairs, including one twin out of the four who had an associated NRAS mutation. One pair had t (2;11). Two twins had BCR-ABL1, including one with IKZF1 deletion. We also found MLL mutations in two pairs; this mutation is strongly associated with infant leukemia. Only two pairs had no mutations.

In the patients with AML, one pair had monosomy 7, one had CCAAT/ enhancer binding protein alpha (C/EBPA) mutation and one had no cytogenetic abnormality.

All the patients received chemotherapy as first treatment. Thirteen twins above all patients underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). One pair of twins received CAR-T cells.

Seven patients died from their disease: four had been diagnosed with AML, and three had been diagnosed with ALL.

Discussion

Our analysis updates the few data on acute leukemia in monozygotic twins, which is a rare event. Greaves *et al.* recorded in 2003 about 70 pairs of known monozygotic twins with concordant leukemia. In France we do not have any information of the incidence of ALL in twins. In Swedish Family-Cancer Database (including all Swedes, ‘offspring’ born since 1932 with their parents recorded at birth) among the 2171 families with at least one childhood case of ALL, five had two affected offspring and three of these were same sexed twins from 34 affected twin families. The probandwise concordance was 15%. (Hemminki *et al.* 2002) These data support the previous evidence on the foetal origin of childhood ALL but cannot rule out recessive and polygenic modes of inheritance.

The principal hypotheses of leukemogenesis includes initiating mutation, inherited genetic variation, and chance factors and exposures (Inhaba *et al.* 2013). The initiating mutation occurs in utero. Leukemia then depends on the association of normal allelic variations on inherited genes with exogenous (infection, irradiation, etc.) and endogenous (inflammation, oxidative stress, etc.) exposures and chance factor. For monozygotic twins, the initiating mutation occurring in utero in one twin spreads to the other twin through monochorionic placental anastomoses (Ford *et al.* 1993; Wolman *et al.* 1962; Greaves *et al.* 2003; Clarkson *et al.* 1971). Immune tolerance occurs on the second twin. If the initiating mutation is strongly associated with leukemia (for example, the MLL fusion gene is in itself sufficient for overt leukemia development), the concordance rate between twins will be high. The hypothesis of a

shared in utero initiating mutation is enhanced by cytogenetic analysis of both twins' diseases showing a shared mutational pattern.

ETV6-RUNX1 and hyperdiploidy are associated with low-risk leukemia, whereas MLL is linked to poor prognosis (Moorman *et al.* 2016). Deletion of IKZF1, alone or added to another gene, also provides a very poor prognosis (Mullighan *et al.* 2009). As for AML, double mutations of C/EBPA seem to be related to good outcomes (Bienz *et al.* 2005; Marceau-Renaut *et al.* 2018). Monosomy 7 is associated with a poor prognosis when other mutations are added.

The mean time of diagnosis for the twins was about 12 months. This time depended above all on the mutation found on the leukemia. MLL does not need any secondary mutations to create acute leukemia, which is why the time of diagnosis for the pairs of twins with MLL-mutated ALL was similar. On the contrary, ETV6-RUNX1 requires secondary mutational events to produce acute leukemia.

These data show that the screening of the second twin at the diagnosis of the first twin and lifetime follow-up is crucial. In Hemminki study the same sex twins showed a vastly increased standardized incidence ratio of 137.61 for ALL as compared to singletons (Hemminki *et al.* 2002).

The question remains as to what the active treatment/follow-up should be for the second twin before the diagnosis of ALL. We can imagine that this depends on the mutation found. We believe that prospective record of cases is crucial to better understand etiologic mechanisms of ALL and to answer the question of what investigations should be undertaken and what advice should be given to parents regarding the healthy co-twin of a patient with leukemia.

References

Abu-Arja RF, Dargart JL, Bajwa RPS, Kahwash SB, Auletta JJ, Rangarajan HG. Monozygotic twins diagnosed simultaneously with RAM immunophenotype acute myeloid leukemia. *Pediatr Transplant*. 2018;22(8):e13291.

Alpar D, Wren D, Ermini L, Mansur MB, van Delft FW, Bateman CM, Titley I, Kearney L, Szczepanski T, Gonzalez D, Ford AM, Potter NE, Greaves M. Clonal origins of ETV6-RUNX1⁺ acute lymphoblastic leukemia: studies in monozygotic twins. *Leukemia*. 2015;29(4):839-46.

Bateman CM, Alpar D, Ford AM, Colman SM, Wren D, Morgan M, Kearney L, Greaves M. Evolutionary trajectories of hyperdiploid ALL in monozygotic twins. *Leukemia*. 2015;29(1):58-65.

Bateman CM, Colman SM, Chaplin T, Young BD, Eden TO, Bhakta M, Gratias EJ, van Wering ER, Cazzaniga G, Harrison CJ, Hain R, Ancliff P, Ford AM, Kearney L, Greaves M. Acquisition of genome-wide copy number alterations in monozygotic twins with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115(17):3553-8.

Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO, Mueller BU, Ratschiller D, Solenthaler M, Fey MF, Pabst T. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. *Clin Cancer Res*. 2005;11(4):1416-24.

Bueno C, Tejedor JR, Bashford-Rogers R, González-Silva L, Valdés-Mas R, Agraz-Doblás A, et al. Natural history and cell of origin of TCF3-ZNF384 and PTPN11 mutations in monozygotic twins with concordant BCP-ALL. *Blood*. 2019;134(11):900-5.

Burnik Papler T, Vrtacnik Bokal E, Jančar N. Female reproductive potential after oncological treatment: a rare case report of acute myeloid leukemia in monozygotic twin sisters with literature review. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):2.

Cazzaniga G, van Delft FW, Lo Nigro L, Ford AM, Score J, Iacobucci I, et al. Developmental origins and impact of BCR-ABL1 fusion and IKZF1 deletions in monozygotic twins with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011;118(20):5559-64.

Clarkson BD, Boyse EA. Possible explanation of the high concordance for acute leukaemia in monozygotic twins. *Lancet*. 1971;1(7701):699-701.

Debeljak M, Kitanovski L, Pajič T, Jazbec J. Debeljak M, et al Concordant acute myeloblastic leukemia in monozygotic twins with germline and shared somatic mutations in the gene for CCAAT-enhancer-binding protein α with 13 years difference at onset. *Haematologica*. 2013;98:73-4.

Ford AM, Greaves M. ETV6-RUNX1 + Acute Lymphoblastic Leukaemia in Identical Twins. *Adv Exp Med Biol*. 2017;962:217-228.

Ford AM, Ridge SA, Cabrera ME, Mahmoud H, Steel CM, Chan LC, Greaves M. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. *Nature*. 1993;363(6427):358-60.

Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood*. 2003 Oct 1;102(7):2321-33.

Hemminki K, Jiang Y. Risks among siblings and twins for childhood acute lymphoid leukaemia: results from the Swedish Family-Cancer Database *Leukemia* 2002; 16: 297–298.

Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013 Jun 1;381(9881):1943-55.

Jimenez-Antolinez YV, Gonzalez-Lopez EE, Ruiz IYV, Cantu-Moreno M, Gomez-Almaguer D, Gonzalez-Llano O. Concordant acute myeloblastic leukemia in identical twins treated with allogeneic transplantation from a younger HLA-identical sibling following a single apheresis procedure. *Int J Hematol Oncol*. 2020;10(1):IJH32.

Kotecha RS, Murch A, Kees U, Cole CH. Pre-natal, clonal origin of t(1;11)(p32;q23) acute lymphoblastic leukemia in monozygotic twins. *Leuk Res*. 2012;36(1):46-50.

Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000–2004. *Eur J Cancer Prev*. 2010;19:173-81.

Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000 Jul 13;343(2):78-85.

Ma Y, Dobbins SE, Sherborne AL, Chubb D, Galbiati M, Cazzaniga G, Micalizzi C, Tearle R, Lloyd AL, Hain R, Greaves M, Houlston RS. Developmental timing of mutations revealed by whole-genome sequencing of twins with acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(18):7429-33.

Marceau-Renaut A, Duployez N, Ducourneau B, Labopin M, Petit A, Rousseau A, Geffroy S, Bucci M, Cuccuini W, Fenneteau O, Ruminy P, Nelken B, Ducassou S, Gandemer V, Leblanc T, Michel G, Bertrand Y, Baruchel A, Leverger G, Preudhomme C, Lapillonne H. Molecular Profiling Defines Distinct Prognostic Subgroups in Childhood AML: A Report From the French ELAM02 Study Group. *Hemasphere.* 2018;2(1):e31.

Moorman AV. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2016;101(4):407-16.

Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Phillips LAA, Miller CB, et al. Deletion of *IKZF1* and Prognosis in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2009;360(5):470-80.

Udayakumar AM, Surekha T, Wali YA. Myelodysplasia progressing to acute myeloid leukemia in monozygotic twins with monosomy 7 as sole abnormality. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(11):2672-4.

WOLMAN IJ. Parallel responses to chemotherapy in identical twin infants with concordant leukemia. *J Pediatr.* 1962;60:91-5.

Tables and Figures

Table 1. Patients' characteristics at diagnosis and disease evolution

	Twin A		Twin B	
Age (months)	4		4	
Blood cells count				
WBC (G/L)	800		13	
Hb (g/dl)	3.1		10.1	
PLT (G/L)	10		191	
BM Immunophenotyping	CD19 +, CD38 +, HLDRC123low +, CD34 -, no surface Ig			
Cytogenetic	MLL (KMT2A)-ENL ; 46 XX			
CNS	positive		negative	
Corticosenitivity at D+8	yes		yes	
Disease evolution	MLL - ENL	MRD	MLL - ENL	MRD
Post induction	Negative	<10 ⁻⁴	0.0025%	<10 ⁻⁴
IB PHASE D+1	Negative	<10 ⁻³	0.0005%	<10 ⁻⁴
IB PHASE D+15	0.125%	-	0.049%	6.10 ⁻⁴
MARMA part 1 D+15	0.158%	2.10 ⁻³	0.0053%	<10 ⁻⁴
Blinatumomab D+15	Negative	<10 ⁻⁴	Negative	<10 ⁻⁵
Blinatumomab D+30	0.2%	3.10 ⁻⁵	Negative	<10 ⁻⁵
MARMA part 2 D+15	-	13,5%	-	0.03%
CAR-T D+30	-	<10 ⁻⁴	-	<10 ⁻⁴
CAR-T D+60	-	<10 ⁻⁴	-	<10 ⁻⁴

WBC = white blood cells count ; Hb = hemoglobin ; PLT = platelet ; BM = bone marrow ; CNS positive = presence of blasts in cerebrospinal fluid ; Corticosenitivity = blasts <1.10⁹/L after 7 days of prednisolone ; IB phase = cyclophosphamide, 6-mercaptopurine, aracytine, intrathecal infusion of methotrexate and prednisone ; MARMA part 1 = 6-mercaptopurine, high dose methotrexate, prednisone ; MARMA part 2 = aracytine, peg-asparaginase.

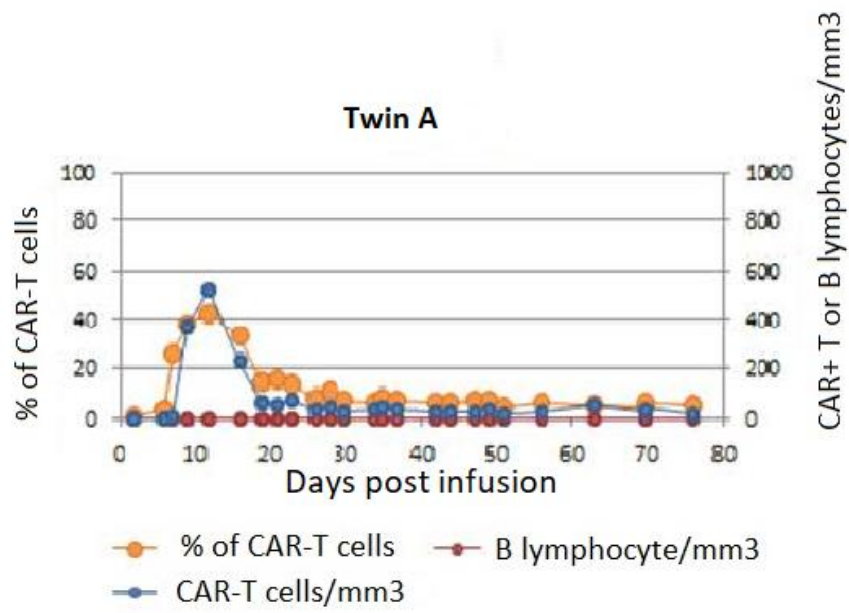


Figure 1A. Evolution post-infusion of CAR-T cells and B lymphocytes for twin A

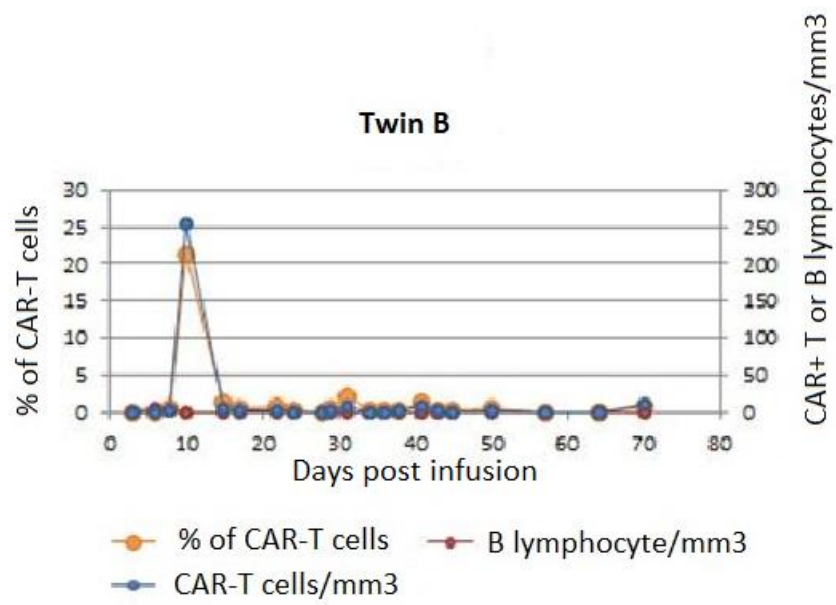


Figure 1B. Evolution post-infusion of CAR-T cells and B lymphocytes for twin B

Table 2. Leukemias in monozygotic twins in France and appeared in the literature from 2010

	Sex/age at diagnosis (months)	Genetic predisposition	Type of Leukemia	Immunophenotyping	Cytogenetic finding	Relapse	HSCT	Status and Follow-up* (months)
<i>Jimenez et al. 2021</i>								
Twin A	M/17	none	AML	CD33+, CD64+, CD56+, CD117+, MPOc+	t(2;11)	yes	yes	Alive at 30
Twin B	M/17	none	AML	CD13+, CD33+, CD64+, CD56+, CD117+, HLA-DR+, MPOc+	t(2;11)	no	yes	Alive at 50
<i>Bateman et al. 2010</i>								
Twin A1	M/21	none	ALL	HLA DR +, CD19+, CD10+	ETV6-RUNX1 +	NF	NF	NF
Twin B1	M/21	none	ALL	CD19+, CD10+	ETV6-RUNX1 +	NF	NF	NF
Twin A2	M/25	none	ALL	CD10+, CD19+	ETV6-RUNX1 +	NF	NF	NF
Twin B2	M/26	none	ALL	CD10+, CD19+, CD13+	ETV6-RUNX1 +	NF	NF	NF
Twin A3	F/42	none	ALL	CD10+ / common	ETV6-RUNX1 +	NF	NF	NF
Twin B3	F/58	none	ALL	CD10+ / common	ETV6-RUNX1 +	NF	NF	NF
Twin A4	F/27	none	ALL	CD10+, CD19+, CD13+	ETV6-RUNX1 +	NF	NF	NF
Twin B4	F/27.5	none	ALL	CD10+, CD19+, CD13+	ETV6-RUNX1 +	NF	NF	NF
Twin A5	F/54	none	ALL	Common / Pre B	ETV6-RUNX1 +	NF	NF	NF
Twin B5	F/52	none	ALL	Common / Pre B	ETV6-RUNX1 +	NF	NF	NF
<i>Ma et al. 2013</i>								
Twin A1	NF/55	none	ALL	NF	ETV6-RUNX1 +	NF	NF	NF
Twin B1	NF/48	none	ALL	NF	ETV6-RUNX1 +	NF	NF	NF
Twin A2	NF/77	NF1	ALL	NF	none	NF	NF	NF
Twin B2	NF/72	NF1	ALL	NF	none	NF	NF	NF
<i>Bateman et al. 2015</i>								
Twin A1	M/19	none	ALL	NF	hyperdiploidy	NF	NF	NF
Twin B1	M/19	none	ALL	NF	hyperdiploidy, NRAS	NF	NF	NF
Twin A2	M/20	none	ALL	NF	hyperdiploidy	NF	NF	NF
Twin B2	M/31	none	ALL	NF	hyperdiploidy	NF	NF	NF
<i>Papler et al. 2020</i>								
Twin A	F/21	none	AML	AML M1	C/EBPA	no	yes	Alive at 312
Twin B	F/180	none	AML	AML M1	C/EBPA	yes	yes	Alive at 336
<i>Abu Arja et al. 2018</i>								
Twin A	F/23	none	AML	CD45-, CD33+, CD56+, CD71+, CD117+, CD34+	none	no	yes	Alive at 36
Twin B	F/24	none	AML	CD45-, CD33+, CD56+, CD71+, CD117+, CD34+	none	no	yes	Died at 13
<i>Udayakumar et al. 2014</i>								
Twin A	M/33	none	AML	AML M0	45 XY -7	no	no	Died at 10
Twin B	M/43	none	AML	AML M0	45 XY -7	no	yes	Died at 6

Cazzaniga <i>et al.</i> 2011									
	Twin A	M/45	none	ALL	NF	BCR ABL1, IKZF1	yes	yes	Died at 12
	Twin B	M/49	none	ALL	NF	BCR ABL1	no	yes	Alive at 96
Kotecha <i>et al.</i> 2012									
	Twin A	F/1.5	none	ALL	CD19+, CD24+, CD33+, CD13 low+, CD10	MLL	no	yes	Died at 6
	Twin B	F/1.5	none	ALL	CD19+, CD24+, CD33+, CD13 low+, CD10	MLL	yes	yes	Alive at 24
Marseille									
	Twin A	M/24	PTPN11	ALL	CD10+, CD19+	none	no	no	Alive at 72
	Twin B	M/48	PTPN11	ALL	CD10+, CD19+	none	no	no	Alive at 48
Tours									
	Twin A	M/1.5	none	AML	CD34+, CD117+, CD33+, CD38+, CD13+, cMPO+	none	no	yes	Dead at 10
	Twin B	M/5	none	AML	CD45-RB+, cMPO+, CD56+, CD43+, CD20-, CD3-	none	no	yes	Dead at 10
Paris									
	Twin A	NF/8	PTPN11	ALL	NF	NF	NF	NF	NF
	Twin B	NF/8	PTPN11	ALL	NF	NF	NF	NF	NF
Clermont									
	Twin A	F/4	none	ALL	CD19+, CD38+, HLA DR low+, CD123 low+, CD34-	MLL-ENL	yes	CAR-T	Alive at 10
	Twin B	F/4	none	ALL	CD19+, CD38+, HLA DR low+, CD123 low+, CD34-	MLL-ENL	yes	CAR-T	Alive at 10

* month from diagnosis

NF : not found ; F : female ; M : male ; ALL : acute lymphoblastic leukemia ; AML : acute myeloblastic leukemia ; HSCT : Hematopoietic Stem Cell Transplantation ; PTPN11 : Noonan syndrome ; CAR-T : chimeric antigen receptor T-cell ; NF1 : neurofibromatosis 1. Mutations associated with good risk ALL : ETV6-RUNX1, hyperdiploidy, C/EBPA. Mutations associated with very poor risk : MLL, BCR-ABL1, IKZF1, monosomy 7

CONCLUSION

Les leucémies aiguës sont les pathologies malignes les plus fréquentes de l'enfant (30%) avec 450 nouveaux cas par an en France. En revanche, les cas diagnostiqués chez des couples de jumeaux monozygotes sont un évènement rare. La dernière revue de la littérature publiée en 2003 a retrouvé environ 70 cas. En France, à ce jour, aucune cohorte n'a été constituée.

Notre travail nous a permis de colliger d'une part, les cas de leucémie aiguë chez les jumeaux monozygotes publiés au cours des dix dernières années et, d'autre part, les cas français diagnostiqués à l'âge pédiatrique, sur les quarante dernières années. Nous avons recensé 19 couples.

Récemment, les études des marqueurs moléculaires et des gènes de fusion ont permis de mettre en évidence une origine clonale commune. Cependant, des différences sont observées chez certains couples en termes de prédisposition, de type de LA et d'expression dans le temps. Nous avons observé chez deux couples que le transcrit MLL était associé à un fort taux de concordance (100% chez les jumeaux monozygotes), tandis que le transcrit TEL-AML1 nécessite d'acquérir d'autres événements mutationnels.

Beaucoup de zones d'ombre persistent sur la physiopathologie et par conséquent sur la gestion de ces patients. Faut-il dépister l'autre jumeau si le premier est atteint ? Quelle prise en charge adopter chez un patient porteur du transcrit mais n'ayant pas encore déclaré sa leucémie ? Il est important de continuer à répertorier les cas pour mieux comprendre le mécanisme physiopathologique sous-jacent, unifier la prise en charge et organiser le suivi du jumeau sain.

Le Doyen de l'UFR de Médecine,
Pierre CLAVELOU, le 14/09/2021



Le Président du Jury,
Andreï TCHIRKOV, le 3/09/2021

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'A. Tchirkov', is written over the printed name and date.

ANNEXES

Annexe 1. Accord éthique du Comité de Protection des Personnes Sud-Est VI



Clermont Ferrand, le 18 Mai 2021

Mme le Pr. KANOLD
Justyna
Mme DURAND Céline
Service d'Hématologie et
d'Oncologie Pédiatrique
CHU de CLERMONT FERRAND

Nos Réf. : 2021 / CE 32

Madame,

Vous nous avez sollicités à propos d'un projet intitulé :

« Leucémies aiguës chez les jumeaux monozygotes, diagnostiquées à l'âge pédiatrique, au cours des quarante dernières années : recueil rétrospectif Multicentrique des données épidémiologiques et élaboration d'une cohorte française »

Cette étude, observationnelle et rétrospective, basée sur l'analyse de données issues de dossiers patients, à partir d'une cohorte, ne soulève pas de problème éthique particulier et ne relève pas du domaine d'application de la réglementation régissant les Recherches Impliquant La Personne Humaine (RIPH), au sens de l'Article L.1121-1 et des Articles R.1121- 1 et R.1121-2.

Nous attirons néanmoins votre attention sur le fait que, dans ce contexte, du fait de l'enregistrement des différentes données et informations, il vous appartient de vous renseigner sur les obligations liées aux déclarations auprès de la CNIL.

Veillez agréer, Madame, l'expression de nos salutations distinguées.

Le Président,
Pr. Jean-Etienne BAZIN



Annexe 2. Note d'information patient



Leucémies aiguës chez les jumeaux monozygotes diagnostiqués à l'âge pédiatrique : revue de la littérature et recueil rétrospectif pour l'élaboration d'une cohorte française.

Note d'information Patient

Investigateur de l'étude : Pr KANOLD Justyna, Service d'onco-hématologue pédiatrique du CHU Estaing, 63 000 Clermont-Ferrand.

Madame, Monsieur,

Vous êtes ou avez été traité pour une leucémie aiguë. Le Service d'onco-hématologie pédiatrique souhaite évaluer les caractéristiques de telles maladies chez les couples de jumeaux monozygotes. Afin de répondre à ces questions, nous avons besoin de recueillir des informations vous concernant disponibles dans votre dossier médical.

Les données recueillies dans cette étude sont : épidémiologiques, cliniques, biologiques, génétiques et thérapeutiques.

Si vous n'y êtes pas opposé, nous vous informons que certaines de vos données seront utilisées dans le cadre de cette étude qui ne nécessite aucune visite ou examen complémentaire. Elle n'engendrera aucune contrainte car vos données seront recueillies directement dans votre dossier médical dans les conditions garantissant la confidentialité et la sécurité de vos données traitées. Seules les données strictement nécessaires à cette recherche seront collectées et cette étude ne modifiera pas votre suivi médical habituel.

Vos données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales et seront traitées de manière à ne plus permettre votre identification directe.

Dans le cadre de cette recherche, le CHU de Clermont-Ferrand est responsable de la mise en œuvre du traitement de données à caractère personnel. Ce traitement informatique a pour but d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présentée. Le fondement juridique, au regard de l'article 6 du RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données) est l'intérêt légitime du CHU de Clermont-Ferrand, en tant qu'établissement de santé Hospitalo-Universitaire à vocation de recherche, à mettre en œuvre le traitement de données médicales à des fins de recherche scientifique (article 9.2 du RGPD).

Cette étude a reçu un avis éthique de la part du CPP Sud Est VI le 18 Mai 2021 et a été déclarée conforme à la méthodologie de référence MR 004.

Les données seront conservées au maximum 15 ans après la fin de la recherche, selon les dispositions légales en vigueur. Conformément aux dispositions de la loi relative à la protection

des données personnelles, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de limitation du traitement de vos données. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Pour exercer ces droits ou pour toute question sur le traitement de vos données, vous pouvez contacter notre délégué à la protection des données, Monsieur Michel RUBIO, Direction qualité et Gestion des risques, CHU Gabriel-Montpied, Bâtiment de l'IFSI - 1er étage, 58 rue Montalembert - 63003 Clermont-Ferrand. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche.

Après avoir lu cette note d'information, vous pouvez poser toutes les questions qui vous semblent utiles en contactant le responsable de l'étude ou le médecin qui vous suit habituellement dans le service.

Si vous ne souhaitez pas que vos données soient recueillies dans le cadre de cette étude vous pouvez dès à présent renvoyer le formulaire d'opposition ci-joint sans avoir à vous justifier.
--

Coordonnées du Responsable de traitement : Pr Justyna KANOLD, Service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU Estaing. 1 rue Lucie et Raymond AUBRAC, 63100 Clermont-Ferrand. Tél : 04.73.75.07.50.

Annexe 3. Note d'information parents



<p>Leucémies aiguës chez les jumeaux monozygotes diagnostiqués à l'âge pédiatrique : revue de la littérature et recueil rétrospectif pour l'élaboration d'une cohorte française.</p>

Note d'information Parents

Investigateur de l'étude : Pr KANOLD Justyna, Service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU Estaing. 63 000 Clermont-Ferrand.

Madame, Monsieur,

Vos enfants sont ou ont été traités pour une leucémie aiguë. Le Service d'onco-hématologie pédiatrique souhaite évaluer les caractéristiques de telles maladies chez les couples de jumeaux monozygotes. Afin de répondre à ces questions, nous avons besoin de recueillir des informations les concernant disponibles dans leurs dossiers médicaux.

Les données recueillies dans cette étude sont : épidémiologiques, cliniques, biologiques, génétiques et thérapeutiques.

Si vous n'y êtes pas opposé, nous vous informons que certaines de leurs données seront utilisées dans le cadre de cette étude qui ne nécessite aucune visite ou examen complémentaire. Elle n'engendrera aucune contrainte car leurs données seront recueillies directement dans leurs dossiers médicaux dans les conditions garantissant la confidentialité et la sécurité de leurs données traitées. Seules les données strictement nécessaires à cette recherche seront collectées et cette étude ne modifiera pas leur suivi médical habituel.

Leurs données seront identifiées par un numéro de code et leurs initiales et seront traitées de manière à ne plus permettre l'identification directe de vos enfants.

Dans le cadre de cette recherche, le CHU de Clermont-Ferrand est responsable de la mise en œuvre du traitement de données à caractère personnel. Ce traitement informatique a pour but d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présentée. Le fondement juridique, au regard de l'article 6 du RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données) est l'intérêt légitime du CHU de Clermont-Ferrand, en tant qu'établissement de santé Hospitalo-Universitaire à vocation de recherche, à mettre en œuvre le traitement de données médicales à des fins de recherche scientifique (article 9.2 du RGPD).

Cette étude a reçu un avis éthique de la part du CPP Sud Est VI le 18 Mai 2021 et a été déclarée conforme à la méthodologie de référence MR 004.

Les données de vos enfants seront conservées au maximum 15 ans après la fin de la recherche, selon les dispositions légales en vigueur. Conformément aux dispositions de la loi relative à la protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de limitation du traitement de leurs données. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Pour exercer ces droits ou pour toute question sur le traitement des données de vos enfants, vous pouvez contacter notre délégué à la protection des données, Monsieur Michel RUBIO, Direction qualité et Gestion des risques, CHU Gabriel-Montpied, Bâtiment de l'IFSI - 1er étage, 58 rue Montalembert - 63003 Clermont-Ferrand. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales de vos enfants en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui les suit dans le cadre de la recherche et qui connaît leur identité.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser que vos enfants participent à cette recherche.

Après avoir lu cette note d'information, vous pouvez poser toutes les questions qui vous semblent utiles en contactant le responsable de l'étude ou le médecin qui suit vos enfants habituellement dans le service.

Si vous ne souhaitez pas que leurs données soient recueillies dans le cadre de cette étude vous pouvez dès à présent renvoyer le formulaire d'opposition ci-joint sans avoir à vous justifier.
--

Coordonnées du Responsable de traitement : Pr Justyna KANOLD, Service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU Estaing. 1 rue Lucie et Raymond AUBRAC, 63100 Clermont-Ferrand. Tél : 04.73.75.07.50.

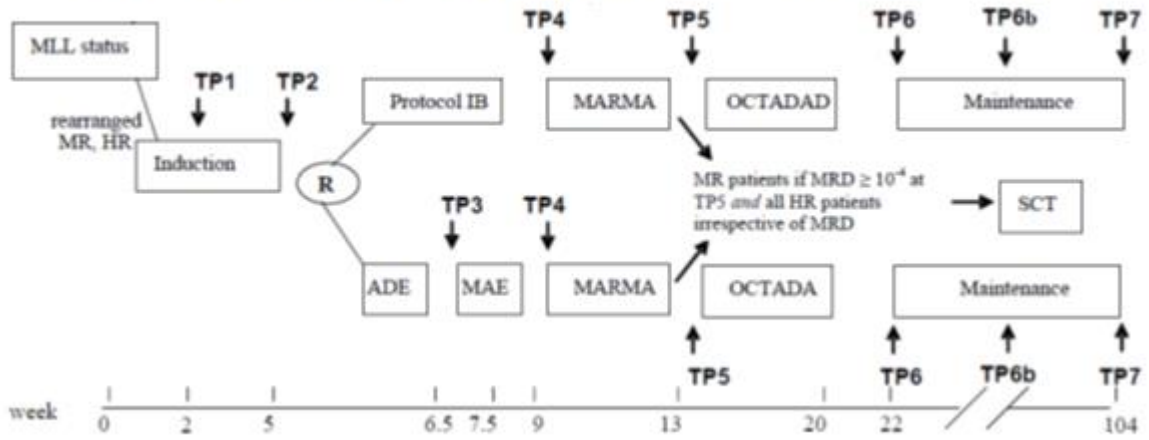
Annexe 4. Fiche de recueil de données

Fiche de recueil de données des cas de leucémies aiguës chez des jumeaux monozygotes, âgés de moins de 18 ans au diagnostic, sur les quarante dernières années.

	J1	J2
Sexe		
Type de leucémie		
Age au diagnostic		
Antécédent de prématurité Si oui, à quel terme		
Prédispositions génétiques familiales		
Prédispositions génétiques personnelles		
Myélogramme au diagnostic		
Immunophénotypage		
Cytogénétique		
Suivi MRD		
Protocole de traitement		
Ecart au protocole Si oui, pourquoi		
Allogreffe de moelle Si oui, quel don		
Evolution		
Rechute Si oui, à quel moment		
Devenir		

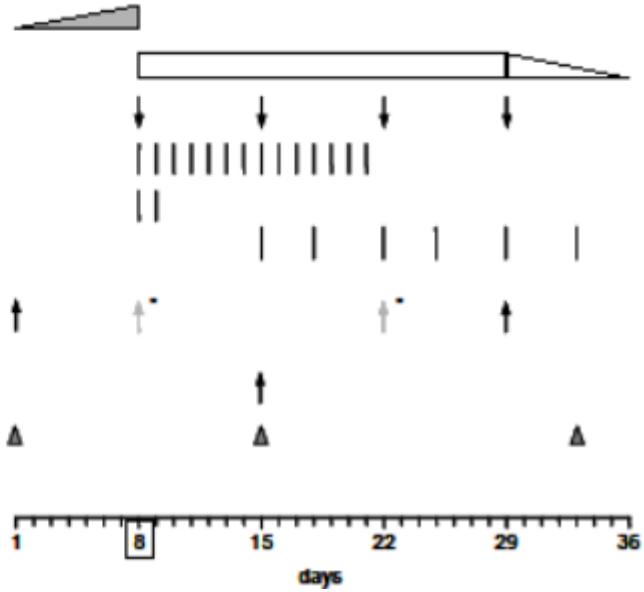
Annexe 5. Protocole INTERFANT-06 2013

INTERFANT-06 TREATMENT SCHEDULE AND MRD TIME-POINTS



INDUCTION

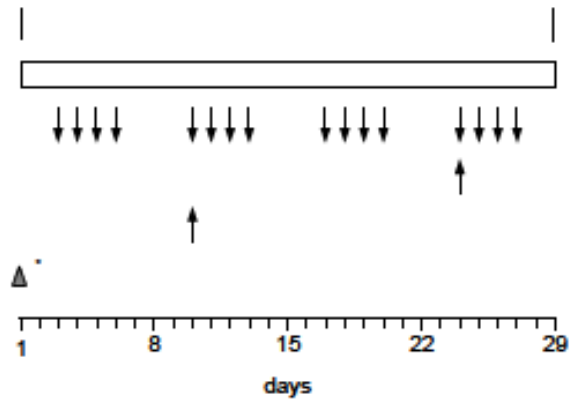
- PRED PO/IV 60 mg/m²/day
- DEXA PO/IV 6 mg/m²/day
- VCR IV push 1.5 mg/m²/dose
- ARA-C IV 30min 75 mg/m²/dose
- DNR IV 1hr 30 mg/m²/dose
- L-ASP IV 1hr 10000 U/m²/dose
(Leucovorin ^{Wako})
- MTX/PRED ITH acc. to age
*Only in case of initial CNS involvement.
- ARA-C/PRED ITH acc. to age
- BMP



8 PRED-response

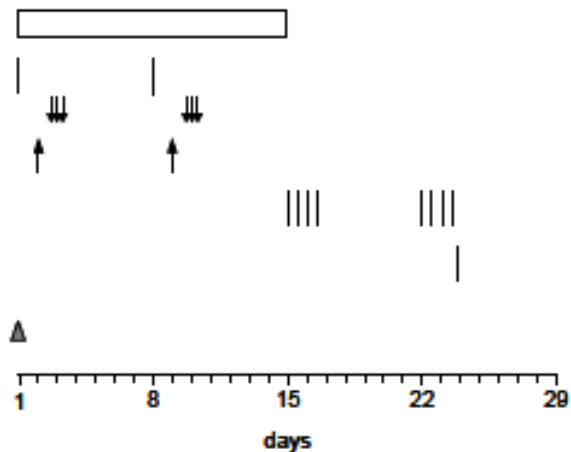
PROTOCOL IB

CPM	IV 1hr 1000 mg/m ² /dose
6-MP	PO 60 mg/m ² /day
ARA-C	IV push 75 mg/m ² /dose
MTX/PRED	ITH acc. to age
ARA-C/PRED	ITH acc. to age
BMP (only if BMP at day 33 is inconclusive)	



MARMA

6-MP	PO 25 mg/m ² /day
HD-MTX	IV 24hrs 5000 mg/m ² /dose
Leucovorin-Rescue	PO/IV 15 mg/m ² /dose
MTX/PRED	ITH acc. to age
ARA-C	IV 3hrs 3000 mg/m ² /dose
PEG-ASP (ONCASPAR)	IV 1hr 2500 U/m ² /dose
BMP	



ARA-C : Aracytine ; BMP : Bone Marrow Punction ; CPM : Cyclophosphamide ; DEXA : Dexamethasone ; DNR : Daunorubicine ; ITH : Intrathecal ; IV : intravenous ; L-ASPA : L-Asparaginase ; MTX : Methotrexate ; PEG-ASPA : PEG-Asparaginase ; PRED : Prednisone ; VCR : Vincristine ; 6-MP : 6-Mercaptopurine ; 6-TG : 6-Thioguanine.

SERMENT D'HIPPOCRATE

(Conseil national de l'ordre des médecins)

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'interviendrai 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.

NOM, Prénom

Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

NOM, Prénom

Signature

Leucémie aiguë chez les jumeaux monozygotes : case report, série française et revue de la littérature.

Résumé :

CONTEXTE les leucémies aiguës (LA) sont les cancers pédiatriques les plus fréquents en France. Une même leucémie diagnostiquée chez des jumeaux monozygotes est rare. Cependant la survenue de la maladie chez le premier jumeau pose question de la prise en charge du second.

OBJECTIF faire un état des lieux des cas de LA chez les jumeaux monozygotes diagnostiqués dans l'enfance en France, ainsi qu'une revue de la littérature afin de mieux appréhender les mécanismes physiopathologiques sous-jacent.

METHODE nous avons sollicité les 31 centres de la Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent ainsi que la cohorte Leucémie de l'Enfant et de l'Adolescent. Nous avons inclus les couples de jumeaux monozygotes atteints de la même LA, diagnostiqués à l'âge pédiatrique (de 0 à 18 ans) en France de 1980 à 2020. Une revue de la littérature a été faite de 2010 à 2020.

RESULTATS nous avons inclus 19 couples de jumeaux monozygotes. La moyenne d'âge au diagnostic était 32,9 mois (1,5 - 180). L'écart moyen d'âge entre les diagnostics des deux jumeaux était 12,8 mois (0 - 159). Six paires de jumeaux possédaient le transcrit ETV6-RUNX1, deux une hyperdiploïdie et une BCR-ABL1. MLL a été retrouvé chez deux couples. Une monosomie 7 et un transcrit CEBPA ont été trouvés, chacun chez une paire de jumeaux.

CONCLUSION l'analyse cytogénétique est indispensable au diagnostic pour correctement prendre en charge les deux individus. Certains transcrits ont un taux de concordance proche de 100% chez les jumeaux monozygotes quand d'autres nécessitent des mutations secondaires. L'environnement joue aussi son rôle dans le délai d'apparition de la maladie entre les deux jumeaux. Un dépistage précoce ou a minima un suivi accru nous paraît nécessaire chez le second jumeau.

Mots-clés :

- Leucémie aiguë
- Pédiatrique
- Jumeaux monozygotes
- Transcrit
- Dépistage