

ANNEE : 2021

THESE N°: 67

LEUCÉMIE MYÉLOMONOCYTAIRE JUVÉNILE : LES AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme ASMAE LOTFI

Née le 20 Novembre 1995 à Rabat

**Pour l'Obtention du diplôme de
Docteur en Médecine**

MOTS CLÉS: leucémie myélomonocytaire juvénile, RAS, syndrome myélodysplasique/ myéloprolifératif, pédiatrie.

JURY

Mr A. MASRAR

Professeur d'hématologie biologique

Mme S. BENKIRANE

Professeur d'hématologie biologique

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie Clinique

Mr A. JEAIDI

Professeur d'Hématologie biologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGE

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالَ

سَبِّحَانِكَ لَا تَعْلَمُ لَنَا
إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْعَظِيمُ

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur AbdelmajidBELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**** Enseignants Militaires***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne – Clinique Royale

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne – Doyen de la FMPR

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd.Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique _____

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale Doyen de FMPT

Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

Pr. TAGHY Ahmed

Chirurgie Générale

Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

** Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.CheikhZaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

*** Enseignants Militaires**

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad.**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI Mohammed V**
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*

Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie *(mise en disponibilité)*
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire.

Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ezzohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANIMohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

*** Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE AbdedaimHatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*** Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib *
 Pr. CHAHDI Hafsa *
 Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
 Pr. DAMIRI Amal *
 Pr. DOGHMI Nawfal *
 Pr. EL LALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham *
 Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
 Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
 Pr. EL KAOUI Hakim *
 Pr. EL WALI Abderrahman *
 Pr. EN-NAFAA Issam *
 Pr. HAMAMA Jalal *
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
 Pr. HJIRA Naoufal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNIE NE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL Majdouline
 Pr. OURRAI Abdelhakim *
 Pr. SAOUAB Rachida *
 Pr. SBITTI Yassir *
 Pr. ZADDOUG Omar *
 Pr. ZIDOUH Saad *

Traumatologie-orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-réanimation
 Pharmacie Galénique
 Virologie
 Gynécologie-obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine Interne
 Physiologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-réanimation
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Myologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

Remerciements



*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MR LE PROFESSEUR MASRAR AZLARAB
PROFESSEUR D'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE*

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse. C'est avec grande joie que nous avons accueilli votre accord. Que ce travail soit pour nous une occasion de vous exprimer notre admiration et notre profond respect.



*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
MME LA PROFESSEURE BENKIRANE SOUAD
PROFESSEUR D'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE*

*Nous vous remercions de nous faire avoir fait l'honneur de nous confier
ce travail. Acceptez, cher maître, l'hommage de notre gratitude qui, si
grande qu'elle puisse être, ne sera jamais à la hauteur de votre
dévouement.*



A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MR LE PROFESSEUR ANAS JEALDI
PROFESSEUR D'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger le jury de notre thèse. Vous avez suscité notre grande admiration par votre compétence, votre gentillesse et votre modestie.



*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MR. LE PROFESSEUR ABDELLAH DAMI
PROFESSEUR DE BIOCHIMIE*

*C'est pour nous un immense privilège de vous voir accepter de juger ce travail. Veuillez croire cher maître à notre très haute considération et
notre profond respect.*



Dédicaces



A MA TRÈS CHÈRE MAMAN HASSANIA

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie.

Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur.

A MON PÈRE ABDELJABAR

Aucun mot ne pourrait exprimer mes profonds respects, ma considération et ma reconnaissance. Qu'ALLAH te préserve, t'accorde santé, bonheur et longue vie.



A MON CHER MARI MUSTAPHA

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement à toi. Je te remercie de ne m'avoir jamais déçu. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect. Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins. Puisse le bon dieu nous procure santé et longue vie

A MA CHÈRE SŒUR SALMA

Tu as été à mes côtés pendant toutes les étapes de ce travail, je t'en suis très reconnaissant. Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments d'amour, d'attachement que j'éprouve à votre égard. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en souvenirs de notre indéfectible union qui s'est tissée au fil des jours. Puisse dieu vous protéger, garder et renforcer notre relation



A MA CHÈRE SŒUR ZINEB

En témoignage de ma grande affection. Je te remercie pour ton soutien et tes encouragements. Puisse Dieu combler ta vie de bonheur, de santé et de beaucoup de succès.

A MA PETITE SŒUR HALA

Une sœur comme on ne peut trouver nulle part ailleurs, Puisse Allah te protéger. Je te souhaite tout le bonheur du monde. Je t'aime ma puce

A MON FRÈRE MOHAMMED

Je ne saurai traduire sur du papier l'affection que j'ai pour Toi, je n'oublierai jamais ces merveilleux moments passés ensemble Intelligent que tu es, j'implore Allah de te réserver un avenir meilleur



A MA CHÈRE AMIE ZAINEB KAOUIRI

On a passé les pires moments des études ensemble ; Merci pour ta présence à chaque fois que j'en ai besoin, ta gentillesse, tes conseils judicieux et tes encouragements durant toutes ces années, je te souhaite une longue vie pleine de réussite, de santé et de bonheur.

ET A TOUTE MES AMIES (KHAOULA ; KHAWLA ; SAMIA...)

Merci pour votre soutien et vos encouragements. Je vous remercie de tout mon cœur.

À MA FAMILLE

Merci pour votre soutien et vos encouragements. Je vous remercie de tout mon cœur.



LA LISTE DES FIGURES :

Figure 1: L'hématopoïèse normale	8
Figure 2 : L'évolution historique de la LMMJ	12
Figure 3 : la voie RAS	20
Figure 4 : LMMJ et l'hématopoïèse normale.....	25
Figure 5 : La voie RAS-MAP-kinase et les différentes RASopathies.	26
Figure 6 : L'incidence des cancers chez l'enfant.....	28
Figure 7 : l'incidence des différentes sous-classes de leucémie telles qu'enregistrées par le DCOG (2005-2010).....	29
Figure 8 : La survie à cinq ans par type de cancer chez les enfants âgés de 0 à 14 ans	30
Figure 9 : répartition de l'âge au diagnostic et du sexe de 110 patients atteints de LMMJ	31
Figure 10 : Des taches café au lait chez un enfant atteint de LMMJ	34
Figure 11 : des manifestations caractéristiques chez les enfants atteints d'une LMMJ	35
Figure 12 : Sang périphérique d'un garçon de 13 mois avec un LMMJ muté en PTPN11	37
Figure 13 : Éléments cytologiques caractéristiques du frottis sanguin dans la LMMJ	38
Figure 14 : L'aspiration de la moelle osseuse montre une moelle hypercellulaire (100 - âge = % de cellularité normale).....	40

Figure 15 : L'hyperphosphorylation de STAT5 est observée dans les cellules LMMJ primaires à de faibles concentrations de GM-CSF	45
Figure 16: Monosomie 7 chez un enfant atteint de LMMJ : (a) caryotype (b) FISH	46
Figure 17 : les mutations PTPN1 , NRAS , KRAS , NF1 et CBL.....	48
Figure 18 : Implication du gène NF1 et la voie de signalisation Ras dans la physiopathogénie de LMMJ	49
Figure 19 : les pourcentages des différents sous types génétiques de LMMJ	52
Figure 20 :Trois différents groupes de méthylation de l'ADN dans les LMMJ.	75
Figure 21 : Stratification thérapeutique des LMMJ. PTPN11s : PTPN11 somatique. PTPN11c : PTPN11 constitutionnel. HbF : hémoglobine fœtale.....	95
Figure 22 : Nouveaux médicaments, récemment ou actuellement à l'étude, ciblant les nœuds pertinents de la leucéogénèse LMMJ.	105

LA LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques cliniques des sous-types génétiques de LMM	53
Tableau II : Critères diagnostiques de la LMMJ 2016	57
Tableau III : Syndromes myélodysplasiques /myéloprolifératifs	60
Tableau IV : Les critères diagnostiques et caractéristiques de chaque entité des SMP/ SMD	64
Tableau V : facteurs de mauvais pronostic de LMMJ	88

LISTE DES ABREVIATIONS

ALPS	: Autoimmune lymphoproliferative syndrome
ATLG	: anti-T lymphocyte globulin
BM	: biopsie médullaire
Bu	: Busulfan
CFA	: colony formation assay
CFU-GM	:granulocyte–macrophage progenitor
CMMDR	: constitutionnel mismatch repair deficiency syndrome
CMV	:cytomégalovirus
COG	: children s oncologie group
CR	: une reponse complète
CSH	: cellules souches hématopoïétique
Cy	:cyclophosphamide
DFS	: disease-free survival
DLI	: donor lymphocyte infusions
EBMT	: european blood and marrow transolantation
EFS	: event-free survival
FISH	: Fluorescence in situ hybridization,
Flu	:fludarabine
FTI	:inhibiteurs de farnésyltransférase
ERK	: extracellular receptor kinase
EWOG-MDS	: European Working Group On Childhood Mds
GDP	: Guanosine diphosphate
GM-CSF	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

GTP	: Guanosine-5'-triphosphate
GvHD	: Graft-versus-host disease
GvL	: Graft-versus-Leukemia
HbF	: hémoglobine fœtale
HHV-6	: l'herpèsvirus humain 6
HLA	: human leukocyte antigen
ICT	: irradiation corporelle totale
IL	: interleukine
JAK2	: Janus kinase 2
KMT2A	: lysine-specific methyltransferase 2A .
LAL	: Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LAM	: Leucémie Aiguë Myéloblastique
LMMC	: Leucémie MyéloMonocytaire chronique
LMMJ	: Leucémie MyéloMonocytaire Juvénile
LMC	: leucémie myéloïde chronique
LPAM	: melphalan
LMPP	: progéniteurs multipotents lymphoïdes
MAPK	: mitogen-activated protein kinase
MEK	: mitogen-activated protein kinase
MFD	: matched family donor
MMR	: système de réparation des mésappariements
MPN	: MyeloProliferative Neoplasm
MUD	: matched unrelated donor
NF1	: NeuroFibromatose de type 1
NF1	: gène codant la Neurofibromine
NS	: syndrome de noonan

OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OS	: survie globale
PB	: peripherique blood
PCR	: Polymerase chain reaction
PLT	: plaquette
PMT	: prolifération myéloïde transitoire
PTPN11	:Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11
RALD	:RAS-associated autoimmune lymphoproliferative disorder
SMD	: syndrome myélodysplasique
SMP	: syndrome myéloprolifératif
STAT5	: Signal transducer and activator of transcription 5
TCSH	: transplantation des cellules souches hématopoïétiques
TRM	: transplant-related mortality
TMD	:Transient myeloproliferative disorder
UBCT	: Umbilical cord blood transplantation
UCB.	:Umbilical Cord Blood.
WAS	: Syndrome de Wiskott-Aldrich



TABLE DES MATIÈRES

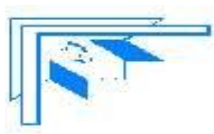


I. INTRODUCTION	1
II. GENERALITES.....	4
A. L'Hématopoïèse :.....	5
1. Définition :.....	5
2. Cellules souches pluripotentes.....	5
3. Progéniteurs	5
4. Précurseurs.....	6
5. Microenvironnement hématopoïétique.....	6
6. Régulation de l'hématopoïèse	6
III. HISTORIQUE.....	9
IV. PHYSIOPATHOLOGIE.....	13
A. La voie RAS :.....	14
B. RAS est activée dans les leucémies myélomonocytaires juvéniles.....	15
C. Le rôle de la mutation initiatrice sur l'hématopoïèse des leucémies myélomonocytaires juvéniles : L'apport des modèles murins.....	21
D. LMMJ et l'hématopoïèse normale.....	24
V. EPIDEMIOLOGIE.....	27
A. Epidémiologie des cancers pédiatriques :.....	28
B. Epidémiologie de la LMMJ :.....	30
VI. DIAGNOSTIC	32
A. Les manifestations cliniques :.....	33
B. Le bilan paraclinique :	35
1. Hémogramme :	35
2. Myélogramme (Biopsie Médullaire) :	38
3. La culture in vitro de cellules souches :	40
4. Essai de cytométrie en flux spécifique au phospho p-STAT5	41

5. La cytogénétique :.....	45
6. La biologie moléculaire :.....	47
VII. ETABLIR LE DIAGNOSTIC	54
A. Evaluation	55
B. Critères diagnostiques :.....	56
VIII. CLASSIFICATION OMS 2016 : SMD/SMP	58
SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUES / MYELOPROLIFERATIFS : OMS 2016	59
1. Leucémie Myélo Monocytaire Chronique de l'adulte (LMMC)	60
2. Leucémie Myéloïde Chronique atypique (aCML) BCR-ABL1 négative	61
3. Syndrome myélodysplasique / myéloprolifératif avec Sidéroblastes en couronne et Thrombocytose (SMD/SMP-RS-T)	62
4. Syndromes Myélodysplasiques/Myéloprolifératifs inclassables (SMD/SMP - U).....	63
5. La leucémie myélomonocytaire juvénile (voir critères diagnostique de la LMMJ)	64
IX. LES FORMES DE LA LMMJ.....	65
A. LMMJ syndromiques :.....	66
B. LMMJ sporadiques	68
X. Paysage épigénétique de la LMMJ	72
XI. LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	76
A. La LAM avec réarrangement du gène KMT2A	77
B. RALD (RAS-associated autoimmune lymphoproliferative disorder)	79
C. Les néoplasmes myéloprolifératifs (MPN).....	81
D. Infections.....	82
E. Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC).....	83

F. Leucémie myéloïde chronique (LMC)	83
G. Trouble myéoprolifératif transitoire (TMD) du syndrome de Noonan (TMD-NS).....	84
H. TMD du syndrome de Down (TMD-DS)	84
I. Ostéopétrose maligne infantile	85
J. Syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)	85
K. Variantes de déficience d'adhésion des leucocytes.....	85
L. Lymphohistiocytose hémophagoïétique (HLH).	85
M. Maladies auto-immunes :.....	85
XII. PRONOSTIC	86
A. Facteurs cliniques :	87
B. Caractéristiques moléculaires :	88
C. Mutations congénitales contre mutations acquises.....	90
1. Syndrome de Noonan (NS).....	90
2. Les mutations germinales de la CBL.....	91
3. Mutations RAS	92
XIII. TRAITEMENT	93
A. Transplantation des cellules souches hématopoïétiques allogénique (allogreffe).....	94
1. indications.....	94
2. Efficacité.....	97
3. Régime de conditionnement	99
4. Prophylaxie de la GvHD et effet de la greffe contre la leucémie.....	100
5. Le rôle de la splénectomie	102
6. Rechute	102
B. Chimiothérapie conventionnelle	103
C. Thérapies ciblées.....	104

XIV. CONCLUSION	111
XV. RESUMES	114
XVI. REFERENCES	118



I. INTRODUCTION



La leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) est un syndrome myéloprolifératif et myélodysplasique rare mais grave touchant le très jeune enfant avec une prédominance masculine.[1] Il s'agit de pathologies de la cellule souche dont le dénominateur commun est la dérégulation de la signalisation médiée par les facteurs de croissance suite à la mutation de gènes *RAS* (*NRAS*, *KRAS*), ou régulateurs de *RAS* (*PTPN11*, *NF1* ou *CBL*). Il en résulte une hypersensibilité des progéniteurs myéloïdes au GM-CSF (facteur de croissance granulo-macrophagique), à l'origine d'une prolifération excessive des monocytes macrophages dans la moelle et le sang. Cette prolifération sous-tend la gravité de la pathologie puisqu'elle peut conduire à une infiltration monocytaire massive de l'ensemble des organes et au décès par défaillance multiviscérale. Des transformations en leucémies aiguës sont observées dans environ un tiers des cas. Une particularité des LMMJ est leur fréquente survenue dans un contexte de syndrome génétique prédisposant tels que le syndrome de Noonan, la neurofibromatose de type 1, et le « syndrome CBL » qui sont liés à des dérégulations constitutionnelles de la voie *RAS* et sont maintenant regroupées sous le terme de « *RASopathies* »[2] . Le diagnostic des LMMJ est rendu difficile par l'hétérogénéité de leur présentation. La splénomégalie reste le signe le plus constant. Une pâleur, des adénopathies, des signes respiratoires ou cutanés peuvent s'y associer. Le frottis sanguin montre une monocytose (> 1 G/L) associée à une myélémie, et des polynucléaires basophiles anormaux. La mise en évidence d'une pousse spontanée des progéniteurs myéloïdes *in vitro*, bien que peu spécifique, conforte le diagnostic de LMMJ. Aujourd'hui, le typage génétique fait partie intégrante de la démarche diagnostique d'une LMMJ et permet d'identifier une mutation dans plus de 90 % des cas. Le pronostic des LMMJ est globalement sombre. Le seul traitement potentiellement curatif est la

greffe de la moelle osseuse mais le taux de rechute reste voisin de 35 % . Un âge supérieur à deux ans, une thrombopénie inférieure à 33 G/L et un taux d'hémoglobine fœtale élevé sont des facteurs établis de mauvais pronostic mais ne permettent qu'imparfaitement de prédire l'évolution. En effet, l'évolution des LMMJ est très hétérogène et imprévisible avec une fraction de patients présentant des formes indolentes, voire même spontanément résolutive. De nombreuses pistes de recherche sont actuellement explorées pour mieux prédire le pronostic et proposer des thérapeutiques ciblées plus efficaces.[3]

Parmi les objectifs fondamentaux de cette thèse :

- 1- Comprendre la physiopathologie de la LMMJ.
- 2- Etude épidémiologique de la LMMJ.
- 3- Savoir comment établir le diagnostic de la LMMJ.
- 4- Savoir différencier la LMMJ des autres pathologies.
- 5- Connaître le pronostic de la LMMJ.
- 6- Connaître les dernières recommandations et modalités thérapeutiques.



II. GENERALITES



A. L'HEMATOPOÏÈSE :[4]

1. Définition :

Les cellules du sang circulant ont une durée de vie limitée et sont incapables de se renouveler. Les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse, moins différenciées et capables de prolifération, assurent ce renouvellement. L'hématopoïèse se définit comme un ensemble de mécanismes assurant la production continue et régulée des cellules sanguines. Au sein de l'hématopoïèse, on distingue : la myélopoïèse permettant la production des cellules myéloïdes (hématies, polynucléaires, monocytes, plaquettes) et la lymphopoïèse permettant la production des lymphocytes. Les cellules hématopoïétiques peuvent être regroupées en quatre compartiments répondant à des niveaux de différenciation croissante : les cellules souches pluripotentes, les progéniteurs, les précurseurs et les cellules sanguines matures fonctionnelles.

2. Cellules souches pluripotentes

Elles constituent un stock permanent de cellules ayant comme caractéristiques :

- La capacité d'auto-renouvellement : c'est-à-dire la capacité d'une cellule à donner naissance, en se divisant, à des cellules filles qui lui sont identiques. L'auto-renouvellement permet le maintien du pool de cellules souches.
- La capacité de différenciation : qui conduit à la production de cellules hématopoïétiques matures et fonctionnelles à partir des cellules souches.

3. Progéniteurs

Ils proviennent des cellules souches, et ont un moindre pouvoir d'autorenouvellement, mais se différencient en une ou plusieurs directions. On distingue : les progéniteurs érythroïdes, les progéniteurs des neutrophiles, des

macrophages, des éosinophiles, des basophiles, les progéniteurs mégacaryocytaires et les progéniteurs lymphoïdes.

4. Précurseurs

Ce sont les premières cellules devenues morphologiquement reconnaissables. Ils ont un faible pouvoir de prolifération. Cette dernière étape est marquée par une maturation de chaque lignée pour aboutir à la cellule terminale entièrement fonctionnelle.

5. Microenvironnement hématopoïétique

Il représente le tissu conjonctif de soutien qui permet la prolifération et la différenciation des cellules hématopoïétiques. Il est constitué de deux composantes :

- Une composante cellulaire (cellules stromales).
- Une composante moléculaire (les molécules de la matrice extracellulaire)

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont localisées dans la moelle osseuse au sein d'une niche où elles établissent de multiples interactions avec leur microenvironnement (cellules endothéliales, ostéoblastes, cellules souches mésenchymateuses...). Ces interactions se font par le biais de molécules d'adhérences (intégrines, cytokines et chimiokines).

6. Régulation de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse est contrôlée par un ensemble très complexe de facteurs de croissance (ou cytokines). Parmi les facteurs de croissance hématopoïétiques, on distingue :

- G-CSF : facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes.
- GM-CSF : facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes et macrophages.
- M-CSF : facteur stimulant la formation de colonies de monocytes.

-L'érythropoïétine : sécrétée par le foie et le rein.

- La thrombopoïétine.

- Les interleukines.

Les facteurs de croissance hématopoïétiques interviennent par fixation sur des récepteurs spécifiques de la cellule cible. La formation du complexe récepteur-facteur produit un signal intracellulaire qui sera transmis vers les effecteurs nucléaires et cytoplasmiques. Les modifications métaboliques et de synthèse protéique qui en résultent vont être responsables des phénomènes de prolifération et de différenciation. Il existe des facteurs inhibiteurs entraînant l'arrêt de la prolifération. Exemple : interférons, $TNF\alpha$, $TNF\beta$, $MIP1\alpha$.

HEMATOPOIESE

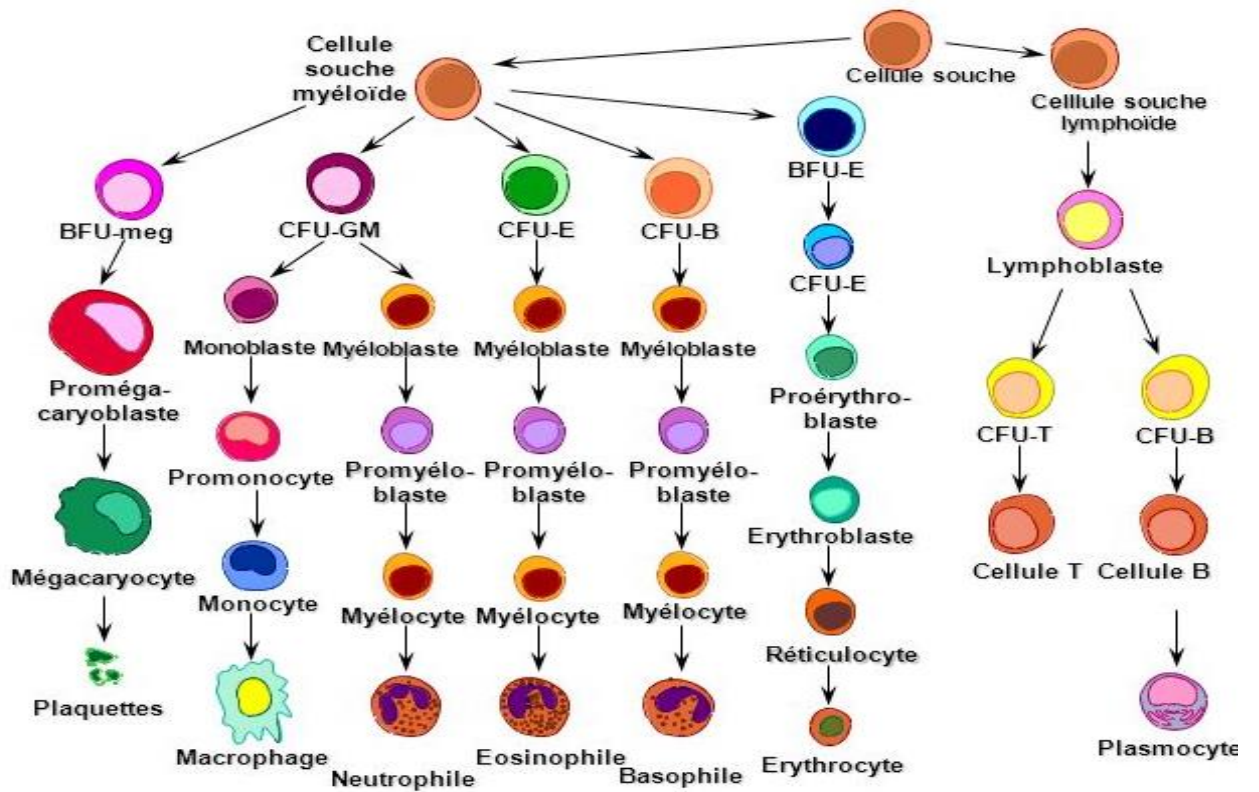


Figure 1: L'hématopoïèse normale[5]



III. HISTORIQUE



Le premier rapport de cas de LMMJ a été publié en 1924 [6], suivi de descriptions de cas supplémentaires et de petites séries d'enfants atteints de leucémie granulocytaire chronique [7]. En 1962, Jean Bernard et ses collègues ont été les premiers à décrire avec soin une série plus importante de 20 nourrissons atteints de leucémie myélo-monocytaire [8]. Ils ont mis en évidence le jeune âge de ces enfants, la prédominance masculine, la splénomégalie chez pratiquement tous les patients, ainsi que la leucocytose avec ses précurseurs sur frottis, et la monocytose. En outre, ils ont observé des cas de neurofibromatose de type 1 (NF1) sous-jacente, un nourrisson occasionnel avec une résolution spontanée inexpliquée, et ont ensuite identifié des facteurs de pronostic de survie [9]. Après la découverte du chromosome de Philadelphie en 1960, le tableau clinique et hématologique de la LMMJ a été comparé à celui de la Leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif. En outre, les niveaux d'hémoglobine F (HbF) très élevés et la présence d'autres caractéristiques des érythrocytes fœtaux ont été identifiés comme caractéristiques de cette maladie. Depuis les premiers rapports concernant l'absence d'un chromosome du groupe C chez les enfants atteints de troubles myéloprolifératifs [10], la monosomie 7 de l'enfant a été perçue comme une entité distincte dans les années 1980. Un syndrome de monosomie 7 infantile présentant des caractéristiques cliniques similaires à celles du LMMJ, mais avec de faibles taux d'HbF a été proposé. La série rétrospective du groupe de travail européen du MDS dans l'enfance (EWOG-MDS) de 110 patients a confirmé qu'une faible numération plaquettaire, l'âge ≥ 2 ans et un taux élevé d'HbF au moment du diagnostic sont les principaux prédicteurs cliniques d'une mauvaise survie. En 1982, la leucémie myélomonocytaire chronique a été définie, dans la classification FAB (franco-américano-britannique), comme faisant partie des

syndromes myélodysplasiques. Cette entité fut individualisée dans la troisième édition (2008) de la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des hémopathies. Elle représente un groupe frontière entre les syndromes myéloprolifératifs (SMP) et les syndromes myélodysplasiques (SMD). Cinq entités ont ainsi été réunies, selon la révision 2016 de la classification OMS : la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), la leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ), la leucémie myéloïde chronique atypique BCR-ABL1 négative (LMCa), syndrome Myélodysplasique/Myéloprolifératif avec sidéroblastes en couronnes et thrombocytose (SMD/SMP-RS-T) et les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs inclassables (SMD/SMP-U) . Cette classification a modifié les critères de diagnostic de la LMMJ, la splénomégalie a été ajoutée en tant que critère majeur obligatoire aux autres critères majeurs qui sont : une monocytose sanguine persistante plus de 3 mois au-delà de $1 \times 10^9/l$ et de 10 % des leucocytes ; une blastose sanguine et médullaire inférieure à 20 % et l'absence de chromosome Philadelphie et de gène de fusion bcr/abl .

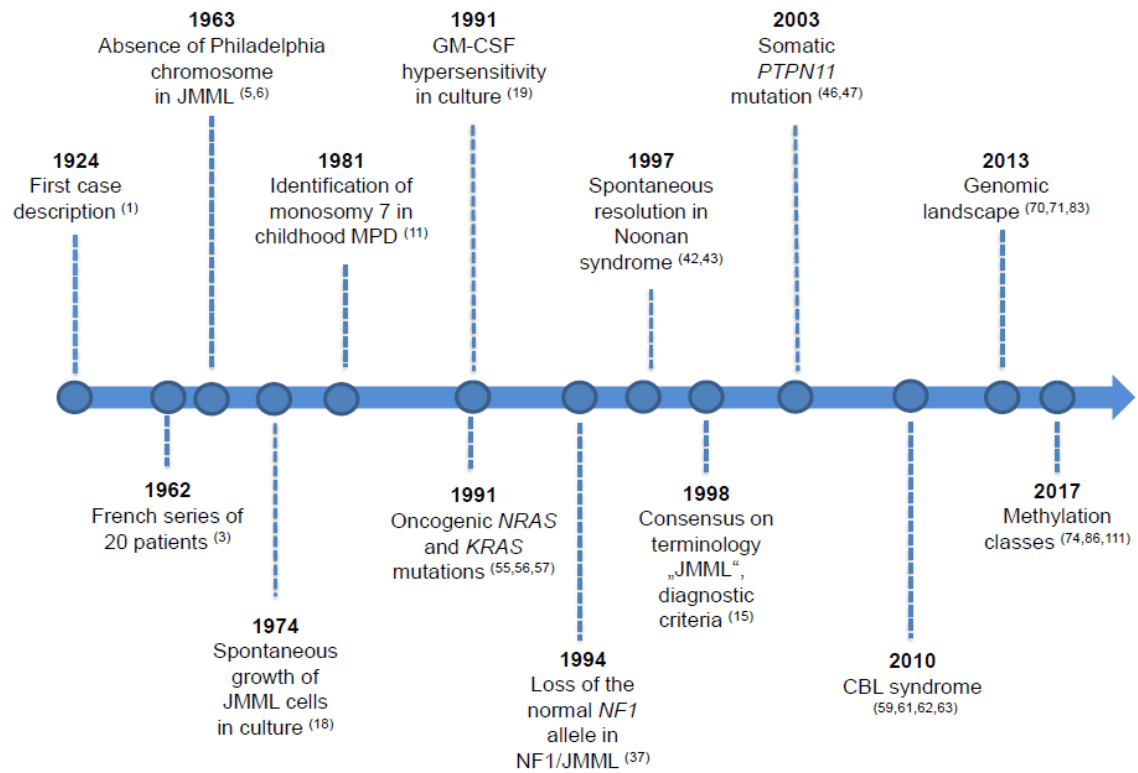
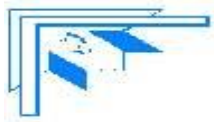


Figure 2 : L'évolution historique de la LMMJ [11]



IV. PHYSIOPATHOLOGIE



Plus de 90 % des patients avec LMMJ présentent, au sein de leurs cellules tumorales, une altération génétique ayant pour effet d'activer la voie RAS. De façon frappante, les patients porteurs de maladies associées à une hyperactivation constitutionnelle de la voie RAS (RASopathie) sont prédisposés à la survenue d'une LMMJ. Ces anomalies activatrices de RAS, habituellement mutuellement exclusives, sont considérées comme initiatrices de la leucémie, suggérant un lien privilégié entre cette voie de transduction du signal et la leucémogénèse . Si ces altérations ont pour conséquence commune d'hyperactiver la voie RAS, il existe une grande diversité phénotypique au sein des LMMJ, qui s'explique en partie par le type de mutation(s) initiatrice(s) et les mutations additionnelles.

A. LA VOIE RAS :

La voie RAS exerce un contrôle majeur sur les fonctions cellulaires de prolifération, de survie et de différenciation [12]. Les protéines RAS (HRAS, NRAS, KRAS4A et KRAS4B) sont de petites protéines G, cyclant entre deux conformations, inactive et active, selon qu'elles sont liées à la guanosine diphosphate (GDP) ou à la guanosine triphosphate (GTP) respectivement. L'activation se fait par fixation des facteurs de croissance à leurs récepteurs membranaires. Les récepteurs activés recrutent les molécules adaptatrices GAB1 et GRB2. GRB2 active SOS1, un facteur d'échange nucléotidique de guanine (GEF), qui permet le passage de la protéine RAS-GDP inactive à la conformation active liant le GTP. RAS retourne ensuite à sa conformation inactive par hydrolyse du GTP en GDP. Cette hydrolyse est permise par l'activité GTPase intrinsèque de RAS, potentialisée par la liaison de protéines RAS-GAP comme la neurofibromine, codée par le gène NF1. De façon

concomitante, le récepteur activé va recruter et activer SHP2, la tyrosine phosphatase codée par le gène PTPN11. SHP2 va activer la voie RAS/MAPK selon un mécanisme encore incomplètement décrit et impliquant, entre autres, l'inhibition d'inhibiteurs de RAS tels que Sprouty, Src ou les RAS-GAP. La régulation négative du signal intervient par l'internalisation et la dégradation du récepteur secondairement à son ubiquitinylation par l'ubiquitine ligase E3 codée par le gène CBL. RAS se comporte comme un commutateur moléculaire et va activer à son tour de nombreuses voies de signalisation, notamment la voie des MAPK, Raf-MEK2-ERK3, la voie de la phosphatidylinositol-3 kinase (Pi3K-AKT), la voie RALGDS4 et la voie Rho-RAC essentielles à la survie et au contrôle du cycle cellulaire.

B. RAS EST ACTIVEE DANS LES LEUCEMIES MYELOMONOCYTAIRES JUVENILES

Les mécanismes conduisant à l'hyperactivation de la voie RAS dans la LMMJ sont divers : activation anormalement élevée suite à la perte de l'autoinhibition de SHP2 (PTPN11), altération des mécanismes inactivateurs par perte de l'activité GTP-ase de RAS, perte de la capacité de liaison de RAS aux RAS-GAP5, ou une baisse de la dégradation du récepteur au GM-CSF suite à l'abolition de la fonction ubiquitine ligase de CBL. On notera que, contrairement à d'autres types de leucémies, les mutations retrouvées dans les LMMJ se produisent toutes en amont de RAS (aucune mutation de BRAF n'a été identifiée dans les LMMJ en particulier), suggérant que l'activation de la seule voie MAPK/ERK n'est pas suffisante et que plusieurs voies en aval de RAS participent à l'oncogenèse.

Ces mécanismes constituent le socle moléculaire des caractéristiques de pousse spontanée et d'hypersensibilité au GM-CSF des progéniteurs myéloïdes. Plus récemment, RRAS, RRAS2 et RIT1, trois gènes codant de petites protéines à activité GTP-ase d'une sous-famille des protéines RAS, ont été décrits comme mutés chez quelques patients porteurs d'une LMMJ [13, 14].

Le gène NF1, qui code la neurofibromine, a été identifié en 1990 comme le gène responsable de la neurofibromatose de type 1 [15]. Cette pathologie du développement autosomique dominante est liée à une perte de fonction monoallélique de NF1. Plusieurs observations avaient noté une fréquence inhabituelle des LMMJ chez ces patients. En 1994, Shannon et al. ont identifié, dans les cellules tumorales de LMMJ de patients porteurs d'une neurofibromatose de type 1, une inactivation de l'allèle sauvage de NF1 responsable de l'initiation de la LMMJ [16]. Celle-ci survient le plus fréquemment par phénomène de disomie uniparentale (UPD), mais la transformation leucémique peut également être liée à une autre mutation ou délétion de NF1 ou d'une autre gène de la voie RAS. On estime que 10 % des patients avec LMMJ présentent une altération de NF1.

Les mutations de NRAS et KRAS ont été également identifiées dans les cellules tumorales de LMMJ dans les années quatre-vingt-dix. Les gènes RAS étant fréquemment impliqués dans divers types de cancers, leur recherche dans la LMMJ a été effectuée dans une approche gène candidat. Au total, environ 25-30 % des LMMJ présentent des mutations ponctuelles activatrices touchant principalement les codons 12, 13 et 61 des deux gènes. Ces mutations sont à l'origine d'une diminution des capacités intrinsèques d'hydrolyse du GTP des protéines RAS et d'une perte de leur capacité de liaison aux protéines RAS-GAP. Elles induisent de ce fait une hyperactivation de la signalisation d'aval.

Néanmoins, en raison de la fréquence élevée des mutations de RAS et de NF1 dans de nombreuses pathologies tumorales, y compris dans certaines hémopathies malignes, la voie RAS n'était à cette époque pas considérée comme l'élément central de la physiopathologie de la LMMJ. C'est grâce à l'étude du syndrome de Noonan que l'importance de la voie RAS dans la LMMJ a été démontrée.

Tartaglia et al. ont en effet démontré en 2001 la présence de mutations activatrices de l'oncogène PTPN11 chez près de 50 % des patients atteints de syndrome de Noonan [17].

Tout comme dans la neurofibromatose de type 1, il était connu que les patients avec syndrome de Noonan pouvaient présenter des formes particulières de LMMJ ou pseudo- LMMJ. A la suite de cette découverte, le séquençage de PTPN11 a été entrepris chez les patients avec LMMJ sporadiques, et a révélé la présence de mutations chez environ 35 % d'entre eux [18]. Cette tyrosine phosphatase comporte deux domaines N-terminal Src homology 2 (NSH2), un domaine PTP et une queue C-terminal. à l'état basal, la protéine se trouve dans une conformation fermée, le domaine N-SH2 étant replié sur le domaine catalytique PTP. Quand SHP-2 est activée par liaison au récepteur à TK, la protéine s'ouvre, rendant le domaine PTP accessible à son substrat. Les mutations de PTPN11 entraînent une perte d'auto-inhibition de SHP-2, induisant une hyperactivation de la voie RAS/MAPK. Les mutations de PTPN11 observées dans les LMMJ sporadiques ont un spectre totalement différent de celles du syndrome de Noonan . Globalement, les mutations présentes dans le syndrome de Noonan possèdent une activité phosphatase faible. Chez la souris, elles sont capables d'induire des perturbations du développement semblables au syndrome de Noonan, mais ont un potentiel oncogénique faible, comme l'atteste

la survenue de néoplasmes myéloprolifératifs (NMP) indolents [19]. A l'inverse, les mutations sporadiques de PTPN11, à l'origine d'une activité phosphatase plus intense, sont létales de façon constitutionnelle mais représentent un événement somatique oncogénique fort, responsable du développement de LMMJ agressives [20].

Les cellules iPS (induced pluripotent stem cells) confirment l'impact de la mutation de PTPN11 sur la voie RAS, Les cellules iPS (induced pluripotent stem cells) confirment l'impact de la mutation de PTPN11 sur la voie RAS, les cellules issues de patients avec syndrome de Noonan sans LMMJ (PTPN11E76D/+ et PTPN11Y63C/+) présentant une hyperactivation de la voie RAS/MAPK bien moindre que celle constatée à partir d'iPS de patients avec syndrome de Noonan et LMMJ (PTPN11D61H/+ et PTPN11G503R/+) [21, 22].

Enfin, plus récemment, les mutations du gène CBL identifiées dans les NMP de l'adulte ont été, par analogie, recherchées chez les patients avec LMMJ [23]. Chez environ 10 % des patients, on notait dans les cellules tumorales, une mutation homozygote de CBL, le plus fréquemment par mécanisme d'UPD. L'analyse du tissu non tumoral a permis de démontrer que, comme pour la neurofibromatose de type 1, ces patients présentent au niveau constitutionnel une inactivation monoallélique de CBL. C'est la perte du second allèle, par UPD dans la majorité des cas, qui est responsable dans les cellules hématopoïétiques du développement du clone leucémique. La pathologie du développement causée par l'inactivation hétérozygote de CBL reste aujourd'hui encore floue : phénotype « Noonan-like » parfois franc mais pouvant aussi être très discret, manifestations auto-immunes (choriorétinite, syndrome de Takayashu, syndrome des anti phospholipides [SAPL], etc.), malformations neurologiques (malformations cérébelleuses, hypoplasie du corps calleux, retard de

myélinisation, etc.) et vasculopathies à l'âge pédiatrique et au-delà [24]. CBL code une ubiquitine ligase E3 qui dégrade les récepteurs tyrosine kinase activés, comme le récepteur au GM-CSF, et régule ainsi négativement la voie RAS. Un nombre important de mutations siègent au niveau des domaines linker et ring finger codés par les exons 7 à 9 du gène. Son inactivation induit non seulement la prolongation de l'activation du récepteur à tyrosine kinase mais exerce également un effet dominant négatif sur l'allèle sauvage. CBL est donc à la fois gène suppresseur de tumeur et oncogène.

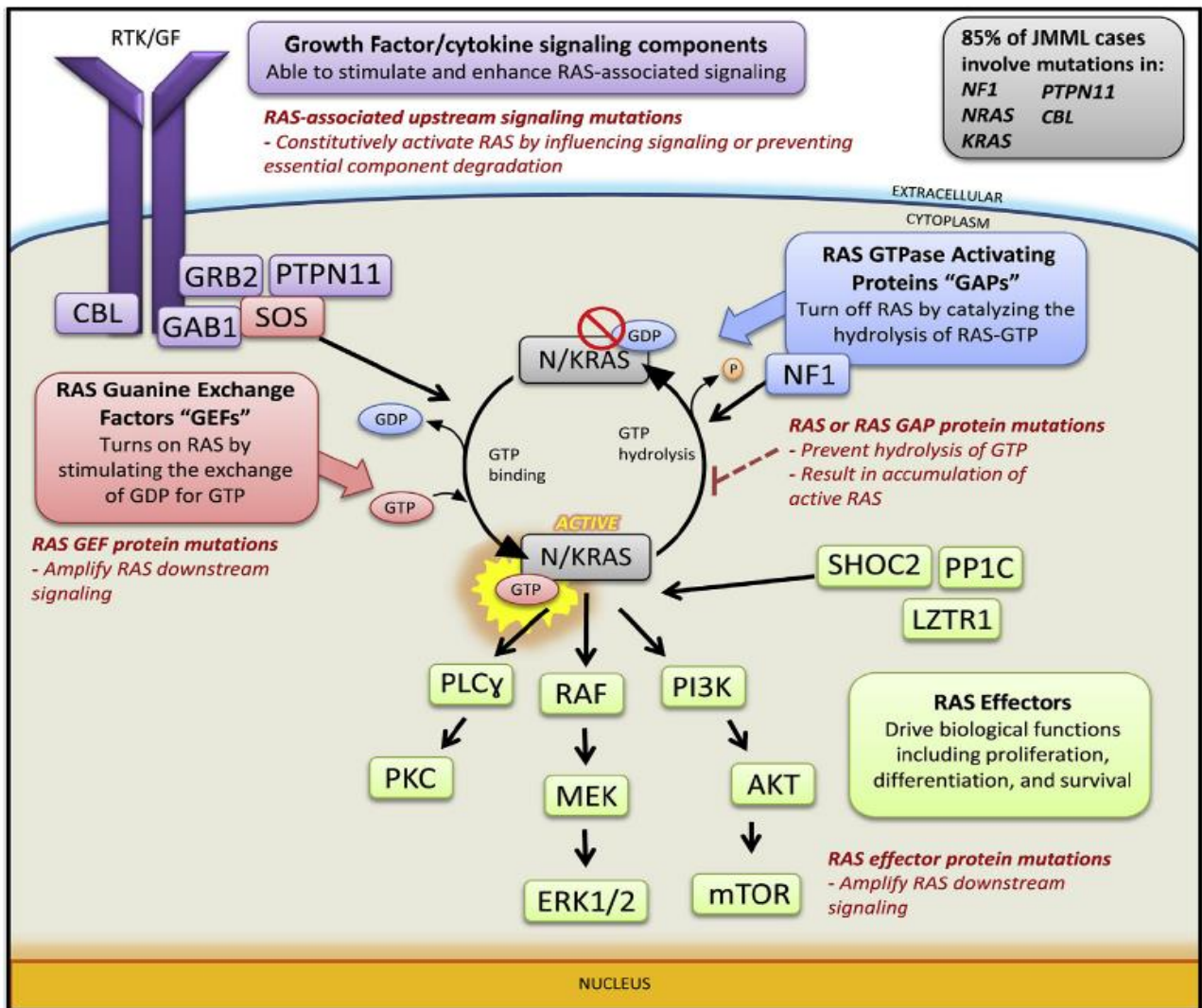


Figure 3 : la voie RAS [25]

90% des cas de LMMJ impliquent des mutations dans la voie du RAS. Les protéines N/KRAS (en GRIS) se lient au GTP et au GDP avec une affinité et une spécificité élevée et fonctionnent comme switch entre "ACTIF" (capable de transduire des signaux en aval - liés au GTP) et "INACTIF". (incapable de transduire les signaux en aval - liés au GDP). Les N/KRAS sont activés par des facteurs d'échange de guanine - GEF (en ROUGE), qui stimulent l'échange du GDP contre le GTP en réponse aux signaux transférés par les récepteurs de surface/composantes de signalisation (en VIOLET). L'état actif de N/KRAS est interrompue par les protéines activatrices de la GTPase-GAPs (en BLEU), qui fonctionnent en hydrolysant la GTP en GDP, ce qui fait que les protéines N/KRAS redeviennent inactives. N/KRAS à l'état actif a la capacité de transduire des signaux à travers un réseau de protéines effectrices RAS en aval (en VERT) pour influencer la prolifération, la différenciation et la survie des cellules.

C. LE ROLE DE LA MUTATION INITIATRICE SUR L'HEMATOPOÏÈSE DES LEUCEMIES MYELOMONOCYTAIRES JUVENILES : L'APPORT DES MODELES MURINS

Bien qu'il n'existe pas de modèle unificateur, il existe aujourd'hui, pour chacune des cinq mutations initiatrices les plus fréquentes, plusieurs modèles murins récapitulant des NMP proches de la LMMJ [26] [27] . Certains de ces modèles permettent d'explorer les perturbations de l'hématopoïèse induite par la mutation et d'en expliquer la diversité phénotypique.

L'étude des conséquences fonctionnelles des mutations somatiques D61Y et E76K de PTPN11 a été rendue possible par une stratégie d'induction de la mutation dans le tissu hématopoïétique. Selon les modèles étudiés, les conséquences fonctionnelles des mutations diffèrent. On constate cependant, de façon homogène, l'induction d'un NMP, une entrée en cycle et une diminution de l'apoptose des CSH ainsi qu'une expansion du compartiment des progéniteurs engagés. La mutation PTPN11D61G/+, présente dans le syndrome de Noonan, est viable de façon constitutionnelle et induit chez les souris des malformations semblables à celles des patients atteints de syndrome de Noonan . Dans ce modèle, les CSH sont présentes en nombre plus élevé que dans les souris sauvages et permettent une reconstitution de l'hématopoïèse après transplantation primaire et secondaire. A l'inverse, les progéniteurs macrophages-granulocytes (GMP) et progéniteurs myéloïdes communs (CMP) sont ici incapables de restaurer une hématopoïèse globale en greffe primaire [26]. La mutation PTPN11D61Y/+ est fréquemment observée dans les LMMJ sporadiques. Son activité phosphatase est supérieure aux mutations constitutionnelles comme la D61G. Dans le modèle PTPN11D61Y/+,

contrairement aux souris PTPN11D61G/+, le compartiment des CSH est appauvri au profit des progéniteurs engagés [27]. Ceux-ci présentent des capacités clonogéniques et une activation des voies de signalisation d'aval supérieures à celles des CSH, suggérant l'effet oncogénique plus important de la mutation dans ces compartiments engagés. Par ailleurs, on constate chez les CSH PTPN11D61Y/+ une perte de la capacité d'auto-renouvellement, comme attesté par les échecs de transplantations primaires aux souris irradiées. L'impact de la mutation PTPN11E76K/+ a été étudié par l'équipe de Xu et al. . Cette mutation est habituellement constatée dans les formes sporadiques de LMMJ et exerce une activité phosphatase très élevée. Les conséquences fonctionnelles sont proches de celles observées avec la mutation D61Y avec cependant l'apparition plus fréquente de transformation aigues : LAM et leucémie aigüe lymphoblastique B et T. Grâce à un modèle d'induction de la mutation au sein d'un compartiment précis (CSH, GMP, pro-B et pro-T), les auteurs ont démontré que les progéniteurs engagés étaient capables d'engendrer une leucémie de façon identique aux CSH. L'ensemble de ces observations suggère le rôle déterminant du type de mutation de PTPN11 sur l'hématopoïèse ainsi que le rôle potentiel des progéniteurs engagés dans la leucémogénese des LMMJ. Comme dans les modèles murins avec mutation de PTPN11, le niveau de différenciation hématopoïétique dans lequel survient la mutation initiatrice semble conférer une certaine variabilité dans les LMMJ avec mutation des gènes RAS. Chez certains patients porteurs d'une LMMJ avec mutation de NRAS ou de KRAS, les lymphocytes B sont porteurs de la mutation initiatrice [28] . Celle-ci n'a jamais été notée dans les cellules T, mais la transformation leucémique ou lymphomateuse de lignée T est possible in vivo (également chez les souris PTPN11 mutées) [29] [30].

Ces observations suggèrent que la cellule initiatrice de leucémie peut émerger à différents stades de la pyramide hématopoïétique. Les modèles murins confirment cette hypothèse. Dans un modèle de souris KRASG12D/+, seules les CSH induisent un NMP ou un lymphome T dans des souris irradiées, alors que les progéniteurs engagés en sont incapables. En revanche, ces progéniteurs sont le siège d'événements additionnels, capables d'induire la progression de la pathologie. Par ailleurs, dans un modèle murin NRASG12D/+, Li et al. ont démontré que les CSH mutées gagnaient en compétitivité sur l'hématopoïèse saine, du fait d'un avantage prolifératif et d'une capacité d'auto-renouvellement accrue 35. La présence de ces caractéristiques antagonistes serait rendue possible par l'existence de sous-groupes de CSH présentant, malgré une mutation oncogénique identique, une régulation transcriptionnelle différente. Cet effet bimodal pourrait expliquer la persistance d'une hématopoïèse clonale chez les patients ayant une LMMJ avec mutation de NRAS, chez qui l'on observe fréquemment la persistance de la mutation malgré l'absence de symptomatologie de LMMJ. Il se pourrait que ces patients n'aient conservé que la fraction de CSH quiescentes et aient perdu le contingent prolifératif.

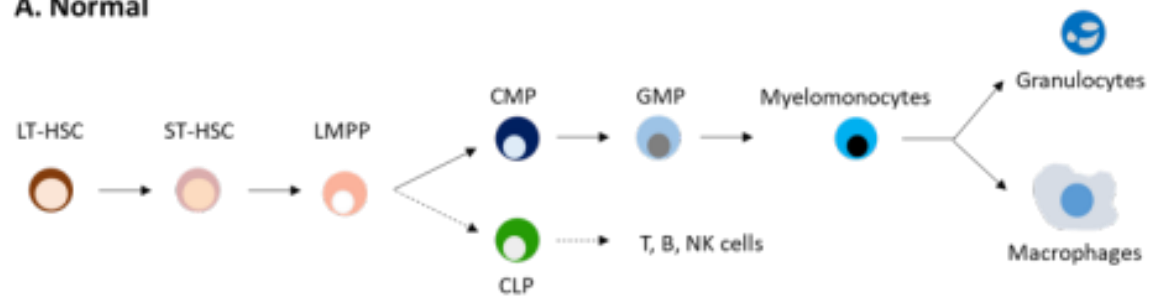
Les différents modèles murins permettent donc de reproduire des NMP proches de la LMMJ et ont clairement permis d'établir un lien causal entre les mutations de la voie RAS et le développement de la leucémie. Comme dans la LMMJ, ces mutations sont à la fois nécessaires et suffisantes pour induire le processus leucémogène.

Comme chez les patients porteurs de LMMJ, ces modèles rendent compte de la diversité phénotypique de la pathologie et ouvrent des champs de recherche pour mieux la comprendre.

D. LMMJ ET L'HEMATOPOÏÈSE NORMALE

L'hématopoïèse se produit par des étapes de prolifération et de différenciation étroitement réglementées. Dans l'hématopoïèse normale, les cellules souches hématopoïétiques multipotentes (CSH) maintiennent dans la moelle osseuse le pool de CSH qui donne naissance à des progéniteurs multipotents (PPM). Les progéniteurs multipotents lymphoïdes (LMPP) peuvent en outre produire des progéniteurs amorcés par la lignée (progéniteurs lymphoïdes communs CMP ou progéniteur myéloïde commun CLP) qui génèrent finalement des cellules myéloïdes, lymphocytaires et érythrocytaires différenciées en phase terminale. L'hématopoïèse normale est perturbée dans la LMMJ par des mutations GOF (un gain de fonction) mutuellement exclusives dans les voies RAS ou MAPK. La LMMJ est caractérisée par une surproduction de blastes myélomonocytaires, de cellules myéloïdes et de monocytes. [31, 32]

A. Normal



B. JMML

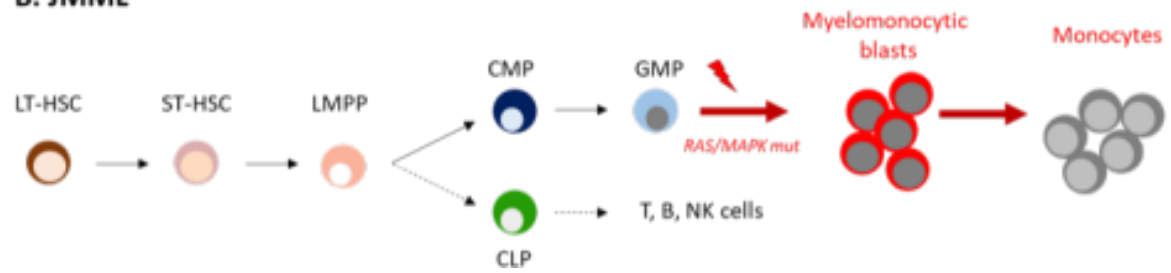


Figure 4 : LMMJ et l'hématopoïèse normale[33]

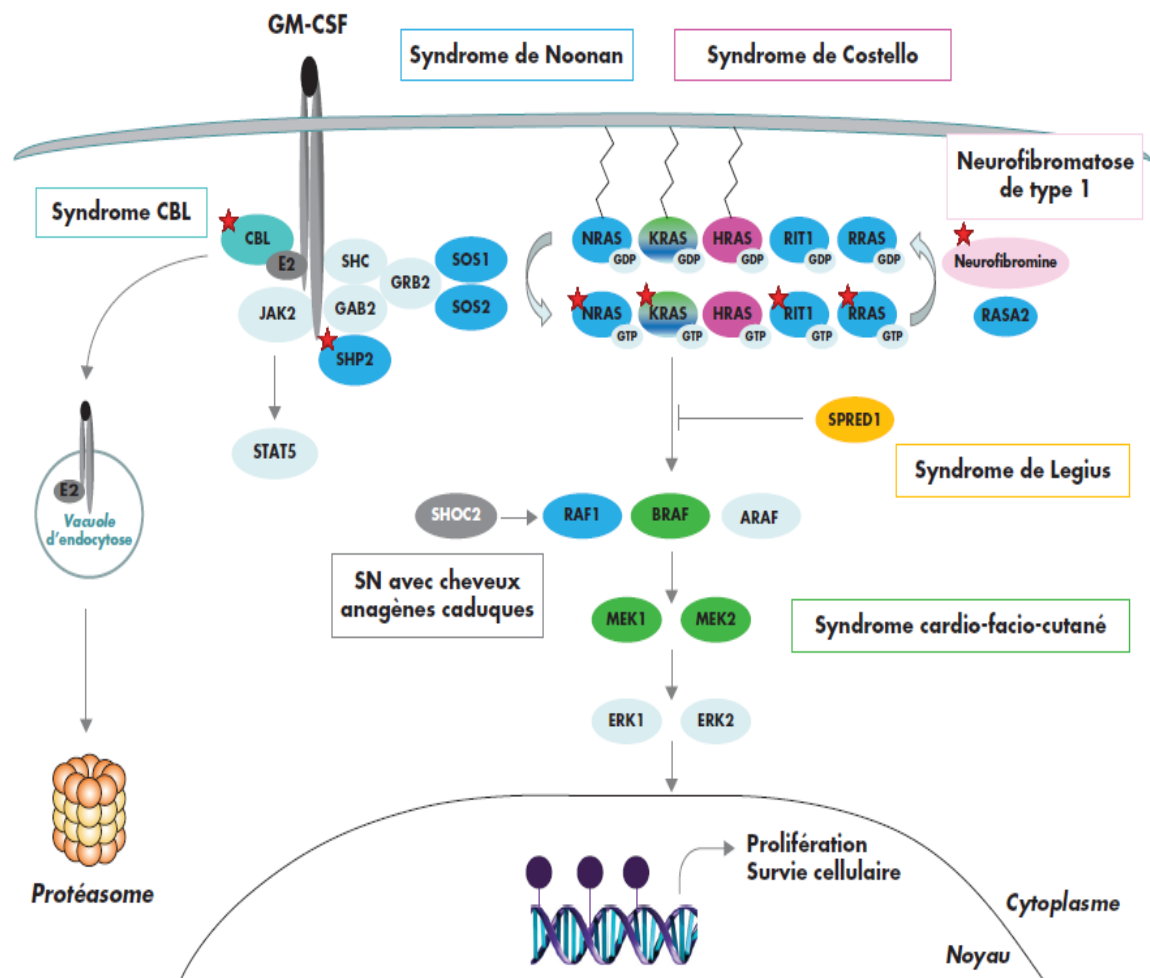
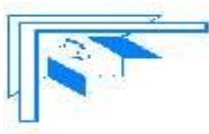


Figure 5 : La voie RAS-MAP-kinase et les différentes RASopathies.[34]

Une fois activé, le récepteur au GM-CSF recrute une cascade de molécules adaptatrices qui vont activer les protéines RAS. Celles-ci assurent la transduction du signal en activant plusieurs voies de signalisation, dont la voie des MAP-kinases. La régulation négative du signal se fait par l'intermédiaire des RAS-GAP (neurofibromine, RASA2, etc.) et par dégradation du récepteur au GM-CSF via son ubiquitination par CBL. Les RASopathies représentent l'ensemble des pathologies constitutionnelles liées à une mutation d'une protéine de la voie RAS-MAPK. Syndrome de Noonan : PTPN11 (SHP2), SOS1, SOS2, KRAS, HRAS, RAF1, RIT1, RRAS et RASA2.

Syndrome CBL : CBL. Syndrome de Costello : HRAS. Neurofibromatose de type 1 : NF1 (neurofibromine). Syndrome de Legius : SPRED1. SN avec cheveux anagènes caduques : SHOC2. Syndrome facio-cardio-cutané : KRAS, BRAF, MEK1, MEK2. Les entités prédisposant à la LMMJ sont le syndrome de Noonan, la neurofibromatose de type 1 et le syndrome CBL. Les LMMJ survenant en dehors d'un contexte de RASopathie sont liées essentiellement à des mutations somatiques des gènes NRAS, KRAS et PTPN11. L'ensemble des protéines mutées dans les LMMJ sont marquées par une étoile rouge.



V. EPIDEMIOLOGIE



A. EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS PEDIATRIQUES :

Dans la population générale, la probabilité de développer un cancer avant l'âge de 18 ans est d'environ 1 sur 400. Aux Pays-Bas, environ 600 nouveaux enfants sont diagnostiqué avec un cancer .

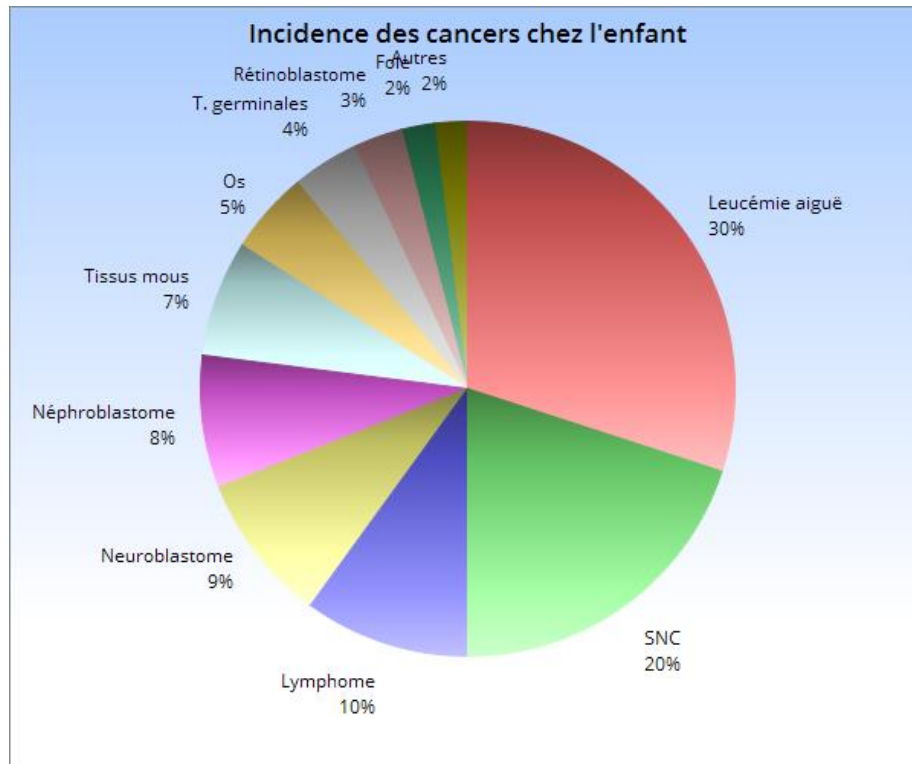


Figure 6 : L'incidence des cancers chez l'enfant[35]

Les types de cancer les plus courants chez les enfants sont leucémies [36] et la répartition des types de cancer varie avec l'âge [37, 38]

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) représente environ 80% des leucémies, alors que la leucémie myéloïde aiguë (LAM) représente environ 15 % des toutes les leucémies. la leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ), qui fait l'objet de cette thèse, représente une des malignités myéloïdes les plus rares chez l'enfant [39, 40].

Au cours des dernières décennies, grâce à une meilleure stratification des traitements, à de meilleures combinaisons de chimiothérapie et à des régimes de soins de soutien améliorés, la survie à 5 ans du cancer chez les enfants et les adolescents s'est considérablement améliorée. La survie du LMMJ a toutefois atteint un plateau à environ 50 % à la suite d'une transplantation de cellules souches, qui est la seule option de traitement curatif de cette maladie.

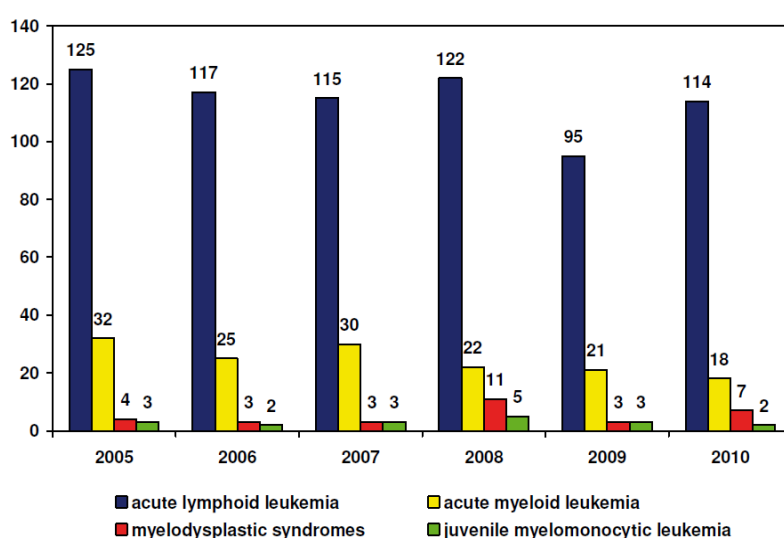


Figure 7 : l'incidence des différentes sous-classes de leucémie telles qu'enregistrées par le DCOG (2005-2010)[41]

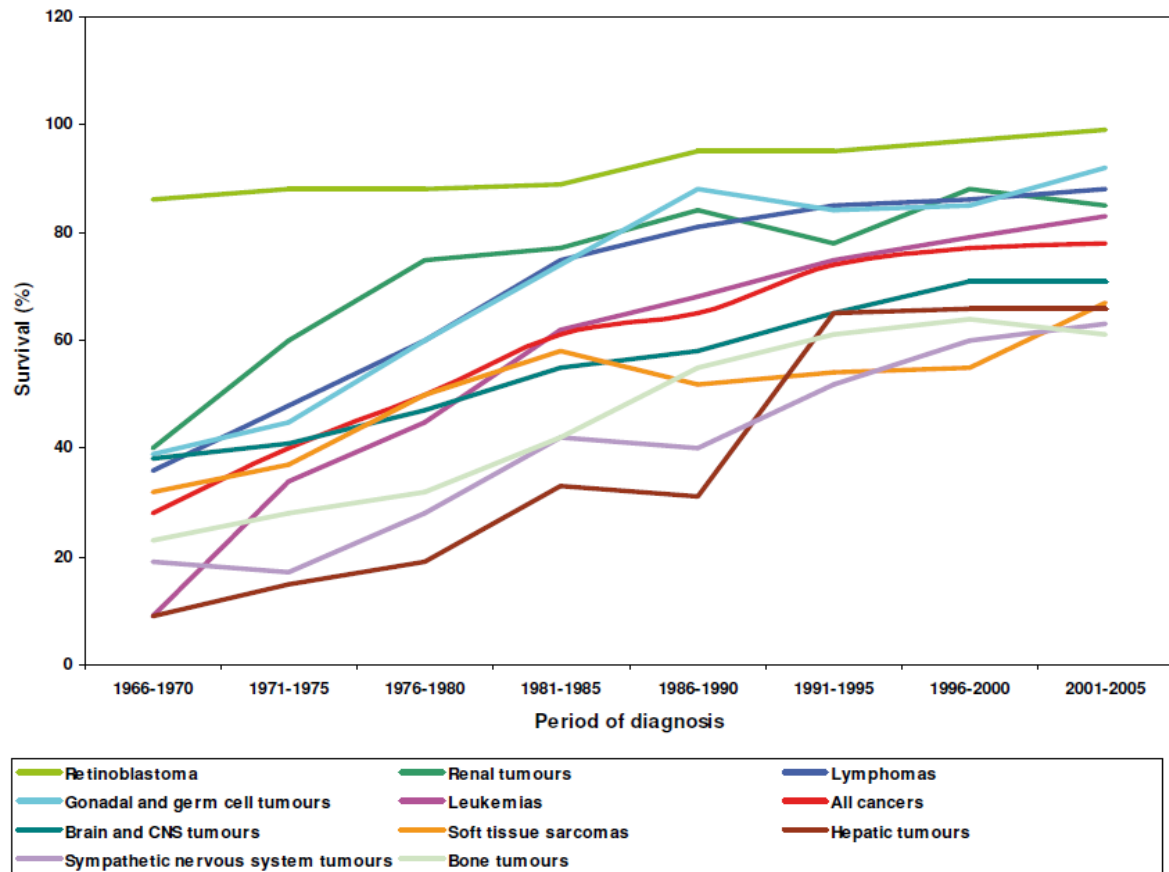


Figure 8 : La survie à cinq ans par type de cancer chez les enfants âgés de 0 à 14 ans [42]

B. EPIDEMIOLOGIE DE LA LMMJ :

La LMMJ a été classée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2008 parmi les syndromes frontières SMD/SMP .Les critères diagnostiques de cette entité avaient été élaborés par Niemeyer et al. en 1998 et puis révisés par l'OMS en 2008 [43, 44]. Chez l'enfant ,elle représente 3% des hémopathies malignes et 18% des SMD .Elle touche généralement les jeunes enfants, 75% des cas survenant avant l'âge de 3ans [45, 46]. Dans l'analyse rétrospective portant sur 110 patients réalisée par Niemeyer et al., l'âge médian au diagnostic était de 1,8 ans contre 1,1ans dans la série britannique [47, 48]. Cependant, certains cas de LMMJ surviennent chez des sujets plus âgés. Azma et al. ont

rapporté trois cas de LMMJ, tous âgés de plus de 3ans. Sept cas parmi les 110 de la série de Niemeyer et al., avaient été diagnostiqués après l'âge de 5 ans, comparé à 1 sur 38 et 2 sur 35 enfants dans les séries française et britannique. Une nette prédominance masculine a été rapportée dans la majorité des études. Le sex-ratio était respectivement de 2,5 ,2,1 , 1,7 et 4,8 selon le groupe de travail européen et les séries de Niemeyer et al. ,française et britannique[49].

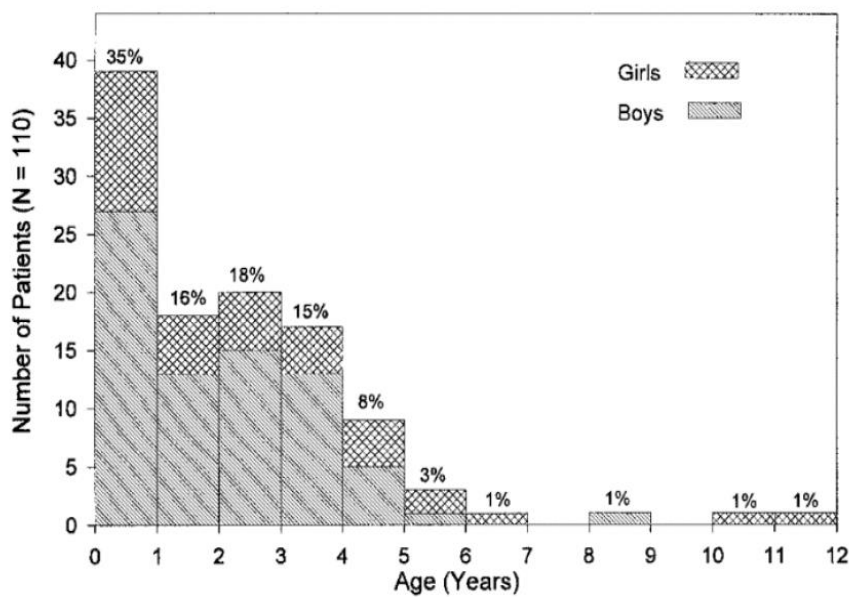
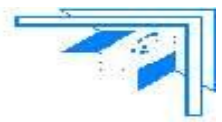


Figure 9 : répartition de l'âge au diagnostic et du sexe de 110 patients atteints de LMMJ[50]



VI. DIAGNOSTIC



A. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES :

Les enfants affectés par le LMMJ présentent des manifestations liées à l'infiltration de différents organes par des cellules myélomonocytaires (cellules monocytaires et granulocytaires) notamment la rate, le foie, les poumons et le tractus gastro-intestinal. [51, 52]

1. Poumons : une toux sèche, une tachypnée et des infiltrats interstitiels sur la radiographie pulmonaire sont des signes d'infiltration pulmonaire.

2. Peau : Les taches de café au lait peuvent être le signe d'une affection germinale sous-jacente telle que la neurofibromatose de type 1 (NF1) ou un trouble semblable au syndrome de Noonan. Les neurofibromes surviennent chez les patients atteints de NF1. Environ 25 % des patients présentent des éruptions cutanées pléomorphes sous forme de :

- Éruptions eczémateuses (croûtes de lait).
- Lésions surélevées indurées avec clairance centrale.
- Syndrome de Sweet.

3. L'infiltration intestinale peut prédisposer les patients à la diarrhée - parfois avec des traits sanguinolents - et aux infections gastro-intestinales.

4. Ganglions lymphatiques : Environ la moitié des patients sont atteints de lymphadénopathie. Les infiltrats leucémiques peuvent entraîner une hypertrophie marquée des amygdales.

5. Il y a généralement une splénomégalie/ hépatosplénomégalie marquée :

L'hépatomégalie est généralement moins marquée que la splénomégalie.

Environ 7 à 10 % des patients atteints de LJMM n'auront pas de splénomégalie au moment du diagnostic, mais pratiquement tous les patients développeront une splénomégalie dans les semaines ou les mois suivant la présentation initiale (la taille de la rate augmente rapidement avec le temps).



Figure 10 : Des taches café au lait chez un enfant atteint de LMMJ [53]

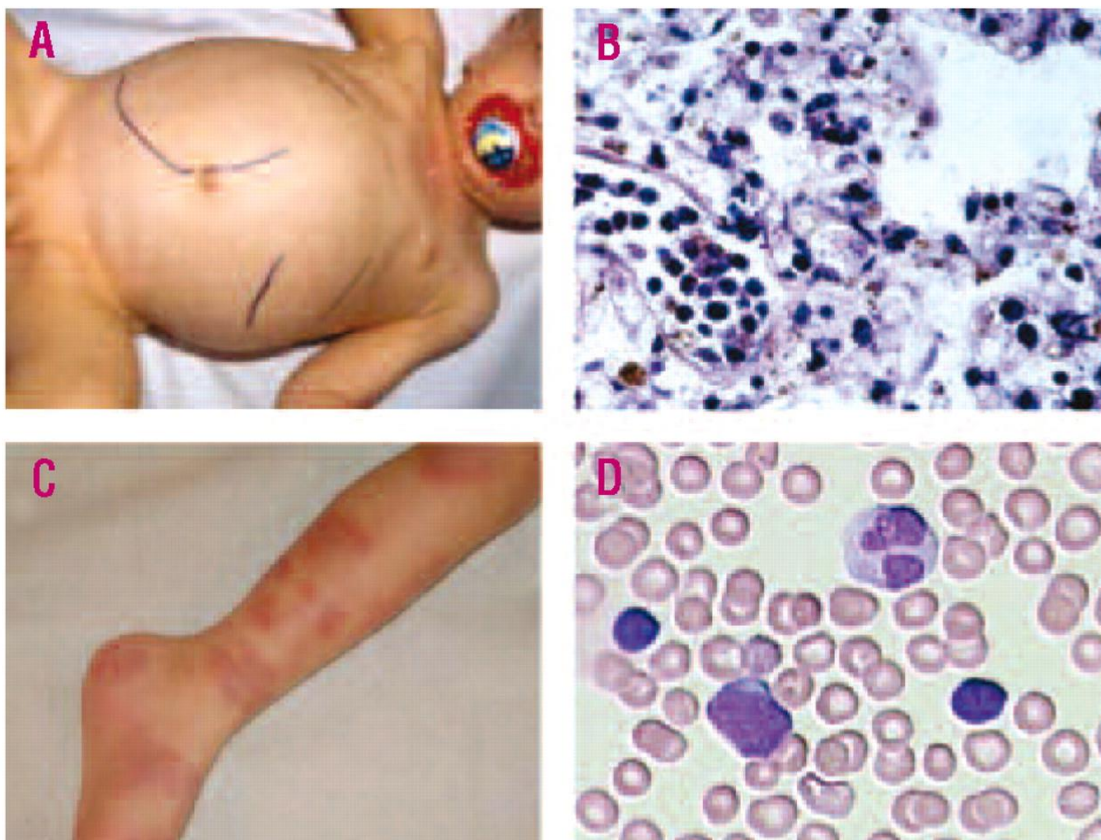


Figure 11 : des manifestations caractéristiques chez les enfants atteints d'une LMMJ[53]. (A) Hepatosplenomégalie chez un garçon de 2 ans au moment du diagnostic. (B) Infiltration interstitielle pulmonaire par cellules leucémiques. (C) Infiltration cutanée par cellules leucémiques. (D) Frottis sanguin périphérique avec un monocyte dysplasique avec un pont nucléaire et une cellule de projection.

B. LE BILAN PARACLINIQUE :

1. Hémogramme :

Les patients atteints de LMMJ présentent généralement une hyperleucocytose, associé à une thrombocytopénie et à une anémie.

Le nombre médian de globules blancs au moment du diagnostic est de $33 \times 10^9/L$ [54-56]. Parfois, la numération des globules blancs à la présentation est inférieure à $10 \times 10^9/L$, en particulier chez les enfants atteints de monosomie

7 [57].[58] La leucocytose est principalement constituée de neutrophiles, avec quelques cellules immatures (par exemple les promyélocytes et les myélocytes) et des monocytes. L'éosinophilie et la basophilie sont observées dans une minorité de cas. On observe souvent des globules rouges nucléés. Les modifications des globules rouges comprennent la macrocytose (en particulier chez les patients atteints de monosomie 7), mais les globules rouges normocytaires sont plus fréquents.

Une étape importante dans l'établissement du diagnostic de LMMJ est représentée par l'examen microscopique du frottis de sang périphérique. Les monocytes immatures, ainsi que les myélocytes, les métamyélocytes et les globules rouges nucléés (GR), sont généralement évidents, tandis que le pourcentage de blastes est faible, en moyenne de 2 % et dépassant rarement 20 %[56, 59]. Une monocytose frappante, souvent avec des formes de cellules dysplasiques, est généralement présente, et un nombre absolu de monocytes supérieur à $1 \times 10^9/L$ est nécessaire pour le diagnostic.

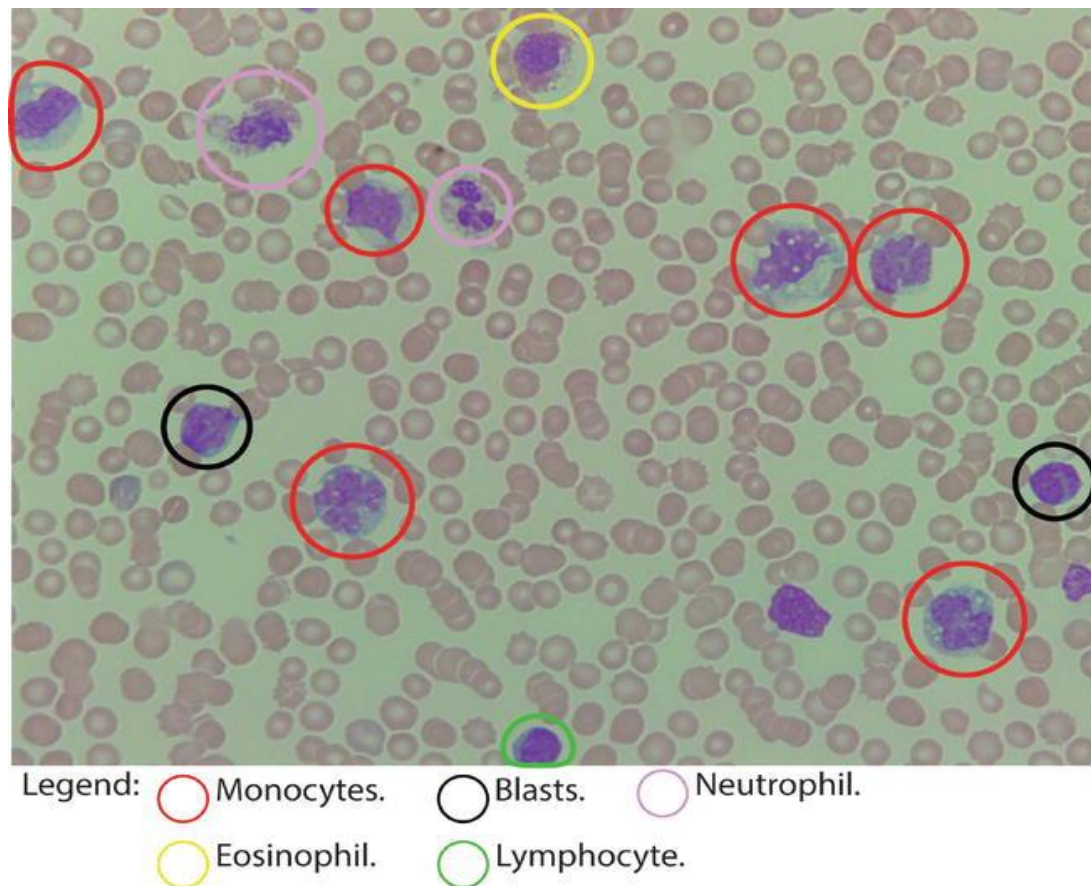


Figure 12 : Sang périphérique d'un garçon de 13 mois avec un LMMJ muté en PTPN11[59]. La photomicrographie montre une leucocytose avec neutrophilie et monocytose. Il y a un décalage à gauche, une granulation toxique et une vacuolisation. Des cellules primitives occasionnelles (~ 2%) sont présentes. On ne voit pas de globules rouges nucléés.

Comme nous l'avons déjà mentionné, la thrombocytopénie est un phénomène courant, avec environ 14 % des enfants présentant une numération plaquettaire inférieure à $20 \times 10^9/L$. Une concentration d'hémoglobine comprise entre 7 et 11 g/dl est observée chez la plupart des patients, généralement avec des caractéristiques normocytaires, bien que certains enfants, en particulier ceux qui ont une monosomie 7, puissent présenter une macrocytose. Une découverte remarquable de nombreux cas de LMMJ est représentée par des valeurs élevées

d'hémoglobine fœtale (HbF) pour l'âge, résultant d'un nombre élevé de cellules fœtales en circulation . Des signes d'auto-immunité, tels qu'un titre accru d'anticorps antinucléaires ou un test antiglobuline positif, peuvent être observés chez jusqu'à 25 % des enfants atteints de LMMJ, tandis qu'une hypergammaglobulinémie est observée chez plus de la moitié d'entre eux .[56, 60]

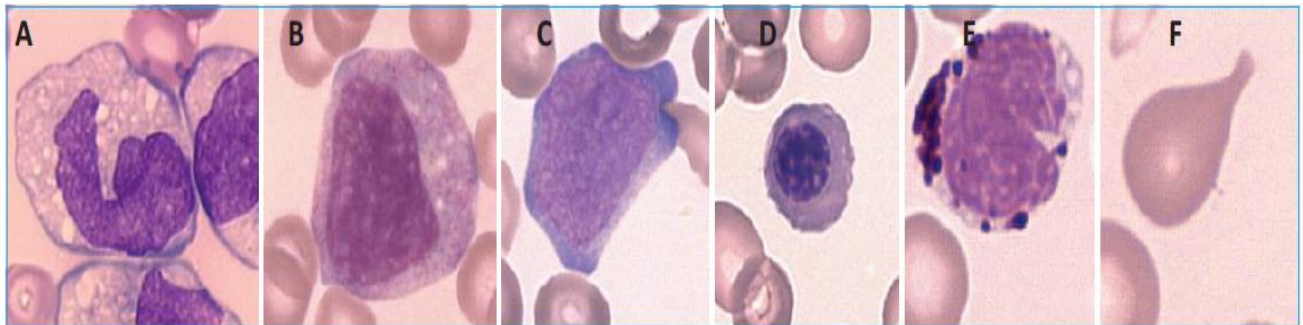


Figure 13 : Éléments cytologiques caractéristiques du frottis sanguin dans la LMMJ[61].

(A) : Monocytes dysplasiques. (B) Signes de myélémie. (C) Blastes indifférenciés. (D) Signes de dysérythropoïèse avec érythroblastémie. (E) Signes de dysgranulopoïèse. (F) dacryocytes

2. Myélogramme (Biopsie Médullaire) :

La biopsie médullaire (BM) est une ponction de moelle osseuse qui se fait généralement au niveau du sternum, ou encore au niveau de la crête iliaque postérieure. Des étalements du suc médullaire seront réalisés puis colorés au May Grünwald Giemsa (MGG). En parallèle, une seringue de moelle sera dédiée à une analyse cytogénétique et à de la biologie moléculaire.

Le frottis médullaire va permettre d'évaluer quantitativement et qualitativement les trois lignées cellulaires : thrombocytes, leucocytes, érythrocytes.

L'évaluation cytomorphologique de la BM montre une cellularité accrue avec prédominance des formes granulocytaires à tous les stades de maturation, sans blocage de la différenciation myéloïde qui caractérise la leucémie myéloïde aiguë (LAM). La monocytose dans la BM est généralement moins impressionnante que celle observée dans Le sang peripherique [56, 59], et les mégacaryocytes sont réduits en nombre ou même absents dans environ deux tiers des cas.

Le pourcentage de blastes dans la BM peut être modérément élevé, mais toujours inférieur à 20 %, et n'atteint jamais les niveaux observés dans les leucémies aiguës. De rares cas de LMMJ avec une prédominance de précurseurs érythroïdes dans la BM imitant la leucémie érythroblastique aiguë ont été décrits [56].

Les bâtonnets d'Auer ne sont jamais présents. La dysplasie est généralement minime ; cependant, une dysgranulopoïèse (y compris des pseudo-neutrophiles de Pelger-Huet et une hypogranularité) peut être constatée dans certains cas, et les précurseurs érythroïdes peuvent être augmentés de volume. Aucune anomalie immunophénotypique spécifique n'a été signalée dans le LMMJ.

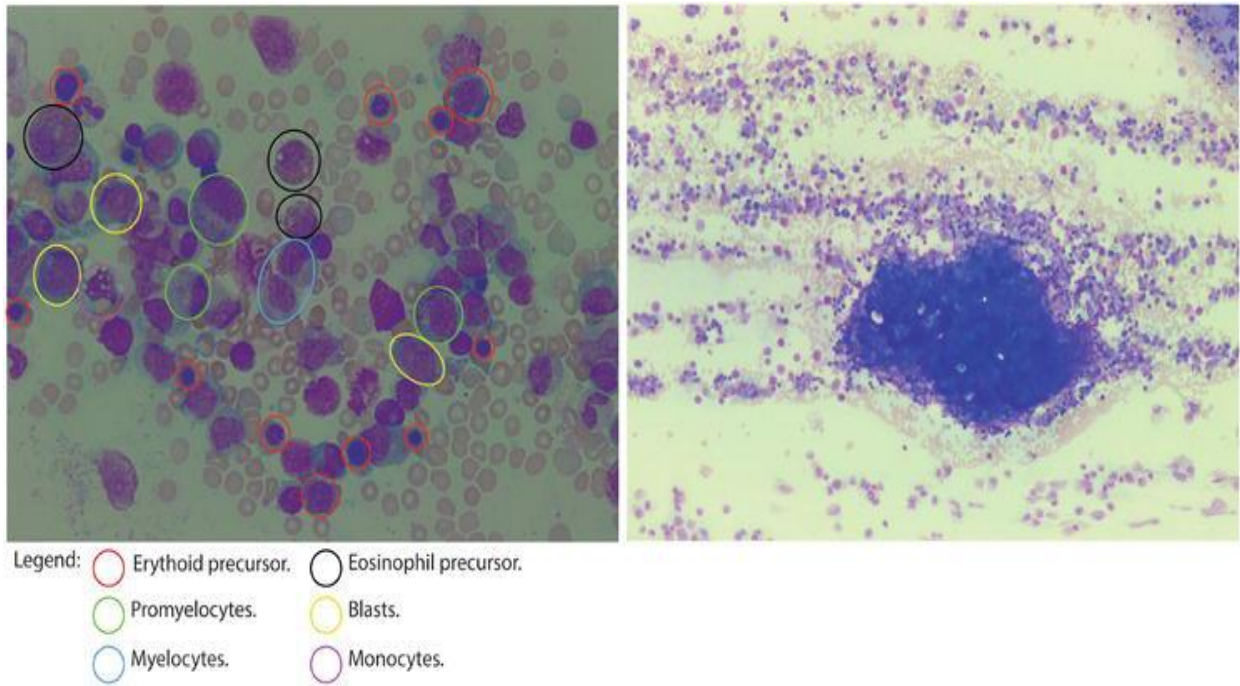


Figure 14 : L'aspiration de la moelle osseuse montre une moelle hypercellulaire ($100 - \text{âge} = \% \text{ de cellularité normale}$) avec un décalage vers la gauche et une augmentation des lignées myéloïdes et monocytaires. Le nombre de blastes est d'environ 4 %. Il y a des signes occasionnels d'hémophagocytose et de dysplasie érythroïde légère. [59]

3. La culture in vitro de cellules souches :

Test CFU-GM (le test traditionnel de la méthylcellulose) : L'hypersensibilité sélective des cellules progénitrices myéloïdes du LMMJ au GM-CSF dans les tests de formation de colonies hématopoïétiques (CFA) entraîne la croissance spontanée d'unités formant des colonies - granulocytes/macrophages (CFU-GM) en l'absence de facteurs de croissance exogènes. Les cellules LMMJ sont cultivées dans un milieu de méthylcellulose semi-solide produisant un nombre excessif de colonies de monocytes/macrophages en l'absence de facteurs de croissance exogènes ajoutés. Cette prolifération spontanée de cellules progénitrices myéloïdes dans la

LMMJ est principalement due à l'hypersensibilité frappante des progéniteurs au GM-CSF in vitro.

Ce phénomène, qui caractérise la maladie, a été décrit pour la première fois en 1991. Le test CFU-GM présente deux écueils principaux. Le test n'est pas standardisé dans les laboratoires de diagnostic et, bien que sensible, il est plutôt non spécifique. On a également signalé que des infections virales telles que le HHV-6 et le CMV provoquent une hypersensibilité au GM-CSF. Bien que l'hypersensibilité de la croissance des colonies CFU-GM dans la méthylcellulose ne soit ni nécessaire ni suffisant pour établir un diagnostic de LMMJ, il est utilisé comme critère diagnostique mineur pour les 10 % de patients atteints de LMMJ qui ne présentent pas d'anomalies moléculaires identifiables affectant la voie de signalisation du RAS.

4. Essai de cytométrie en flux spécifique au phospho p-STAT5

Le GM-CSF à faible dose peut induire une hyperphosphorylation du STAT5 dans la population CD33+/CD34+ (cellules précurseurs myéloïdes) ou CD33+/CD34-/CD14+/CD38^{low} (représente les cellules monocytaires les plus matures) chez les patients atteints de LMMJ. Contrairement aux cellules CD34+/CD33+, ni les CD34-/CD33+ (cellules myéloïdes matures) ni les CD34+/CD33- (précurseurs non myéloïdes) n'ont présenté d'hyperphosphorylation STAT5 en réponse au GM-CSF. Ces résultats indiquent que la signature particulière d'hyperphosphorylation de STAT5 réside spécifiquement dans le compartiment myéloïde des cellules hématopoïétiques progénitrices [62].

Après la liaison du GM-CSF à son récepteur, la Janus-kinase-2 (JAK-2) est recrutée dans le domaine cytoplasmique de la chaîne β , et l'activation de la JAK-

2 se produit, ce qui induit ensuite la phosphorylation de STAT-5. Cette voie de signalisation induit la migration des dimères de STAT-5 vers le noyau et favorise la transcription de divers gènes tels que pim-1 et CIS pour induire la différenciation cellulaire. Cette réponse spécifique aux cytokines est exclusivement présente chez les patients atteints de LMMJ par rapport aux témoins sains ou à d'autres néoplasmes myéloprolifératifs pédiatriques, ce qui indique qu'elle est essentielle à la pathogenèse de la maladie. La réponse aberrante du phospho-STAT5 (p-STAT5) aux doses sous-saturées de GM-CSF est démontrée par le test de cytométrie de flux spécifique au phospho. Ce test est supérieur au test traditionnel CFU-GM dans les aspects suivants [63] :

Par rapport au test CFU-GM, le profilage p-STAT5 est un outil de diagnostic rapide pour le LMMJ. Le test CFU-GM nécessite jusqu'à plusieurs semaines de culture car il exige une déplétion des monocytes.

Le profilage p-STAT5 pourrait distinguer la LMMJ des maladies imitant le LMMJ, telles que l'infection à CMV et le trouble myéloprolifératif transitoire dans le syndrome de Noonan (NS/MPD) qui présentent également une hypersensibilité au GM-CSF par le test in vitro des colonies mais pas par la cytométrie de flux spécifique au phospho.

Il est intéressant de noter que le LMMC (l'équivalent adulte du LMMJ) présente également une hypersensibilité dépendant du GM-CSF. Les échantillons primaires de LMMC montrent une hypersensibilité dépendant du GM-CSF par des CFA hématopoïétiques et par la cytométrie de flux phospho-STAT5 (pSTAT5) par rapport à des donneurs sains. Chez les patients atteints de LMMC, la réponse d'hypersensibilité au pSTAT5 était positivement corrélée à la

maladie à haut risque, aux leucocytes périphériques, aux monocytes et à la signalisation des mutations associées.

La réponse p-STAT5 à de faibles doses de LMC était également détectable dans la LAM M4/M5. La LMMJ, le LMMC et la LAM M4/M5 sont des entités apparentées dans lesquelles la voie RAS est hyperactive et la signalisation aberrante de JAK2/STAT5 sont des événements précoces ou initiateurs. En tant que telle, la LAM M4/M5 pourrait être distincte d'autres sous-types de LAM, dans lesquels des fusions aberrantes de facteurs de transcription telles que PML-RARA et AML1-ETO représentent probablement des événements leucémogènes primaires. Cela a des implications thérapeutiques importantes, car la LAM M4/M5 pourrait être fortement dépendante de la signalisation RAS et JAK2/STAT5, et donc sensible aux inhibiteurs de ces voies. Comme la signalisation GM-CSF est essentielle à la différenciation et à la survie des monocytes, le ciblage de la signalisation GM-CSF dans les thérapies de la LAM in vitro et de la LAM in vivo a été signalé, avec des degrés de réussite variables [64].

L'absence de la signature phospho-flux du p-STAT5 dans des conditions phénotypiquement similaires à la LMMJ souligne l'importance des perturbations de la signalisation que nous observons spécifiquement dans la LMMJ. Le profilage p-STAT5 par cytométrie de flux est un outil de diagnostic fiable, sensible et spécifique pour identifier les patients atteints de LMMJ, qui a été ajouté dans la révision de 2016 de la classification de l'Organisation mondiale de la santé des néoplasmes myéloïdes et des leucémies aiguës comme critère de diagnostic mineur pour les 10 % de patients atteints de LMMJ qui ne présentent pas d'anomalies moléculaires identifiées affectant la voie de signalisation du RAS.

En fait, l'hyperphosphorylation de STAT5 ne fait pas qu'ajouter à la cartographie génétique de la LMMJ, mais elle a des implications thérapeutiques importantes. Kotecha et al. ont démontré que la signature de phospho-flux du p-STAT5 peut identifier les enfants présentant des mutations NRAS et PTPN11 qui auront une évolution clinique bénigne et peuvent être observés de près sans traitement agressif. La signature de phospho-flux du p-STAT5 était également absente chez les nourrissons atteints de NS/MPD, ce qui indique que la cytométrie de phospho-flux fournit une lecture plus spécifique des réseaux de signalisation recâblés trouvés dans le LMMJ. Fait remarquable, la réponse de signalisation p-STAT5 peut indiquer l'état de la maladie, car il a été démontré que la population sensible au p-STAT5 disparaissait en rémission et réapparaissait en cas de rechute. Les différences entre les niveaux de phospho-STAT5 stimulés par le GM-CSF peuvent être utilisées pour identifier les agents ciblés ayant une efficacité potentielle ainsi que pour suivre la réponse au traitement, la rechute ou la transformation en LAM [65].

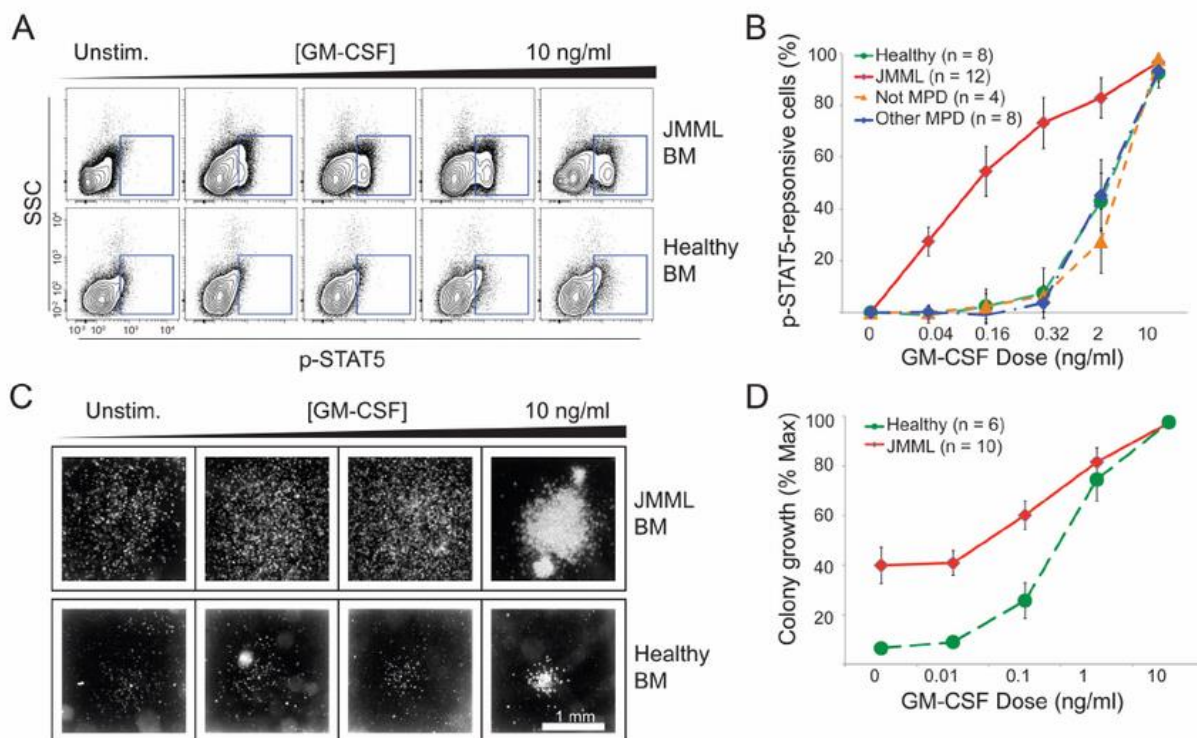


Figure 15 : L'hyperphosphorylation de STAT5 est observée dans les cellules LMMJ primaires à de faibles concentrations de GM-CSF[66]

5. La cytogénétique :

L'analyse cytogénétique conventionnelle montre un caryotype tout à fait normal chez environ deux tiers des enfants atteints de LMMJ. Parmi les patients présentant des aberrations chromosomiques, la principale anomalie caryotypique est la monosomie 7, qui peut être détectée dans jusqu'à 25% des cas [55, 57, 67]. Chez les autres patients (environ 10 %), d'autres aberrations chromosomiques rares ont été décrites, notamment la délétion 7q (-/del[7q]), la délétion 5q, t(1;5) et 46, XX,der(12)t(3;12) [5]. certaines caractéristiques hématologiques particulières ont été décrites chez les enfants atteints de monosomie 7, telles qu'un nombre médian de globules blancs plus faible, un taux d'HbF normal ou seulement modérément élevé, des globules rouges macrocytaires et une

prédominance des précurseurs érythroïdes dans la biopsie médullaire [67]. La monosomie 7 est l'aberration chromosomique la plus fréquente dans le SMD et le LMMJ. Il est probable que l'haploinsuffisance des gènes situés sur le chromosome 7 contribue à l'évolution clonal .

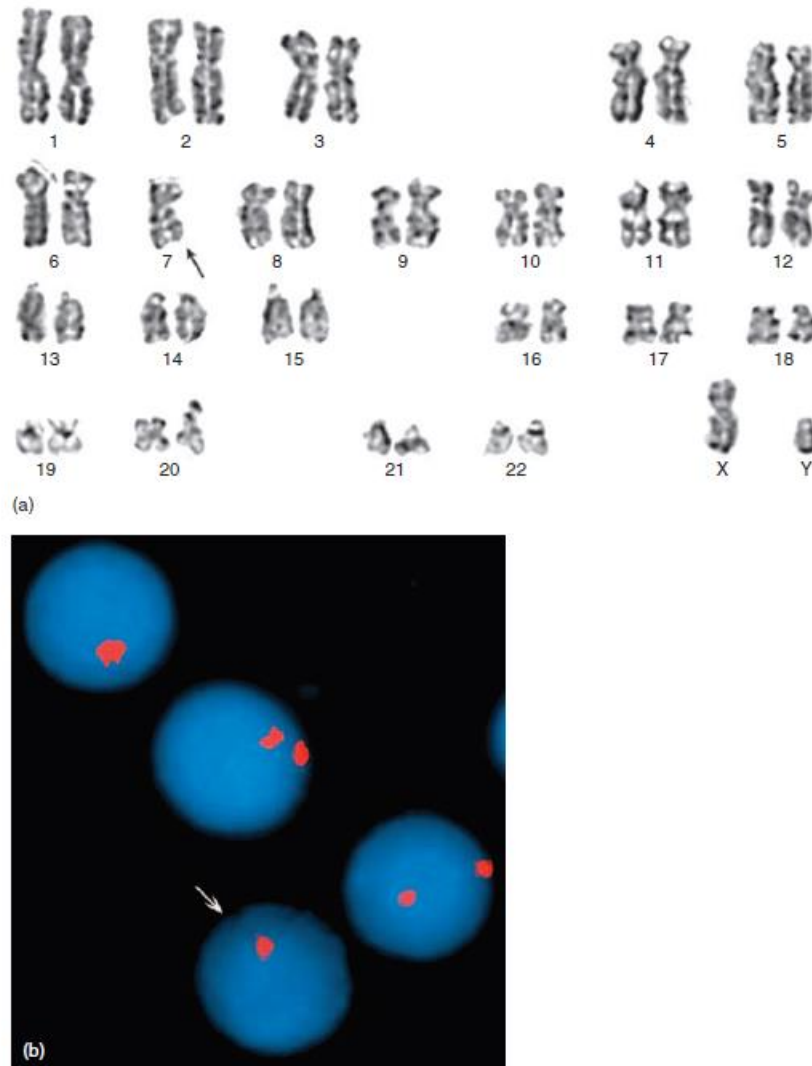


Figure 16: Monosomie 7 chez un enfant atteint de LMMJ : (a) caryotype (b) FISH [68]

6. *La biologie moléculaire :*

La modification de la signalisation RAS est le principal événement de conduite dans le LMMJ. Environ 90 % des patients présentent une altération moléculaire dans un des cinq gènes (PTPN11, NRAS, KRAS, CBL et NF1) qui codent pour des protéines qui, lorsqu'elles mutent, activent les voies effectrices du RAS . Les cinq altérations canoniques des voies du RAS décrivent cinq sous-types de LMMJ génétiquement et cliniquement distincts. Trois sous-types, PTPN11-, NRAS- et LMMJ mutés par KRAS, sont caractérisés par des mutations hétérozygotes du gain de fonction somatique chez les enfants non syndromiques, tandis que 2 sous-types, LMMJ dans la neurofibromatose de type 1 (NF1, MIM 162200) et LMMJ chez les enfants atteints du syndrome CBL , sont caractérisés par la maladie RAS germinale (RASopathie) et l'inactivation biallélique acquise du gène suppresseur de tumeur NF1 ou CBL respectif dans les cellules hématopoïétiques. En raison d'un large chevauchement dans la présentation clinique et hématologique , la classification des LMMJ en ses 5 sous-types nécessite un travail moléculaire.

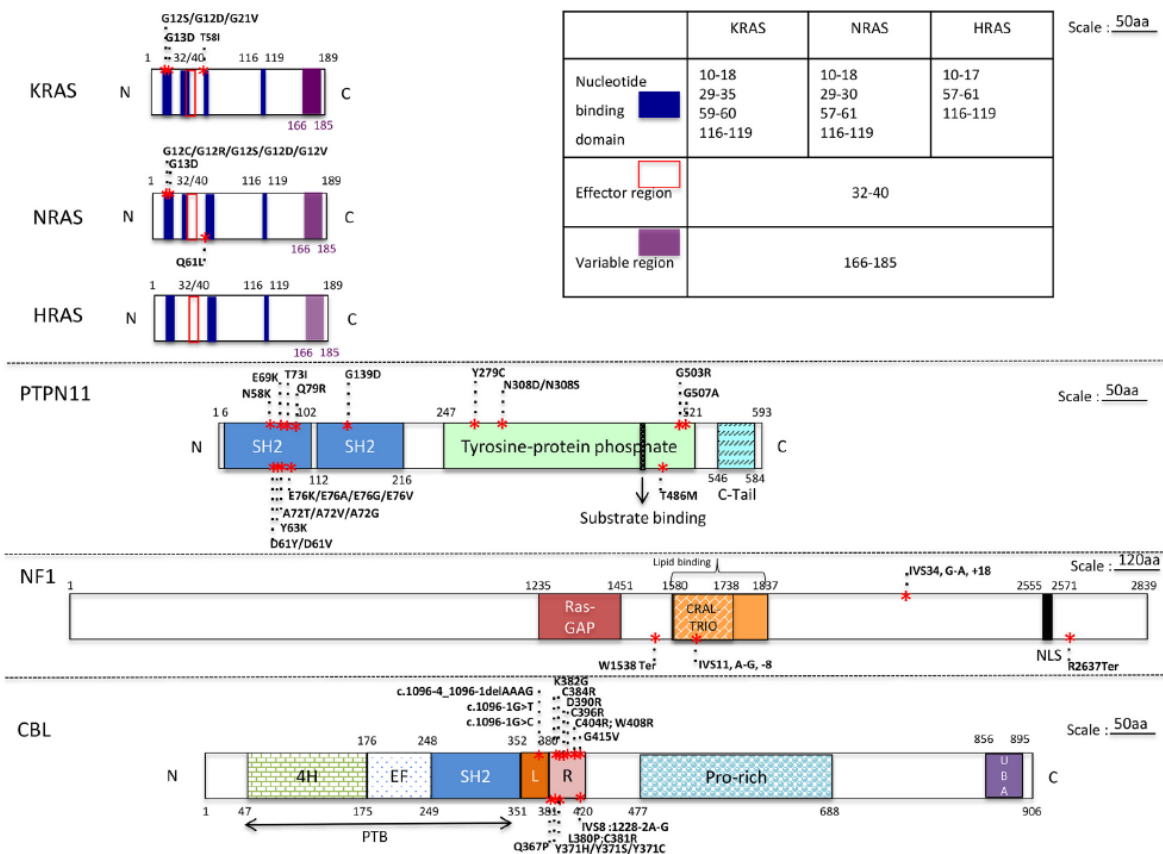


Figure 17 : les mutations PTPN11, NRAS, KRAS, NF1 et CBL[69]

- Mutation NF1[70, 71]

Les mutations de la lignée germinale dans la NF1 sont présentes dans ~10% des enfants atteints de LMMJ . Comme le produit du gène NF1, la neurofibromine, est une protéine activant la GTPase (GAP) et donc un modulateur négatif de la fonction du RAS, la perte d'hétérozygotie avec perte de l'allèle NF1 normal dans les cellules leucémiques est associée à l'hyperactivité du RAS. Dans une étude portant sur 15 enfants atteints de NF1 et de LMMJ, deux tiers présentaient une perte d'hétérozygotie causée par une disomie uniparentale segmentaire de grandes parties du chromosome 17q et, dans une minorité de cas, par des délétions interstitielles somatiques, tandis qu'un tiers

présentait une mutation inactivant la NF1 dans les cellules leucémiques. Dans la plupart des cas, le diagnostic de NF1 peut être établi cliniquement par la présence de macules de café au lait ≥ 6 d'un diamètre supérieur à 0,5 cm. En outre, la moitié de ces enfants ont un parent atteint de NF1. Cependant, chez certains enfants, la LMMJ peut être le premier signe de NF1. Les enfants atteints de LMMJ et de NF1 présentent une numération plaquettaire plus élevée, un pourcentage plus élevé de blastes dans la BM, et sont plus souvent diagnostiqués après l'âge de 5 ans que les patients atteints de LMM d'autres sous-types.

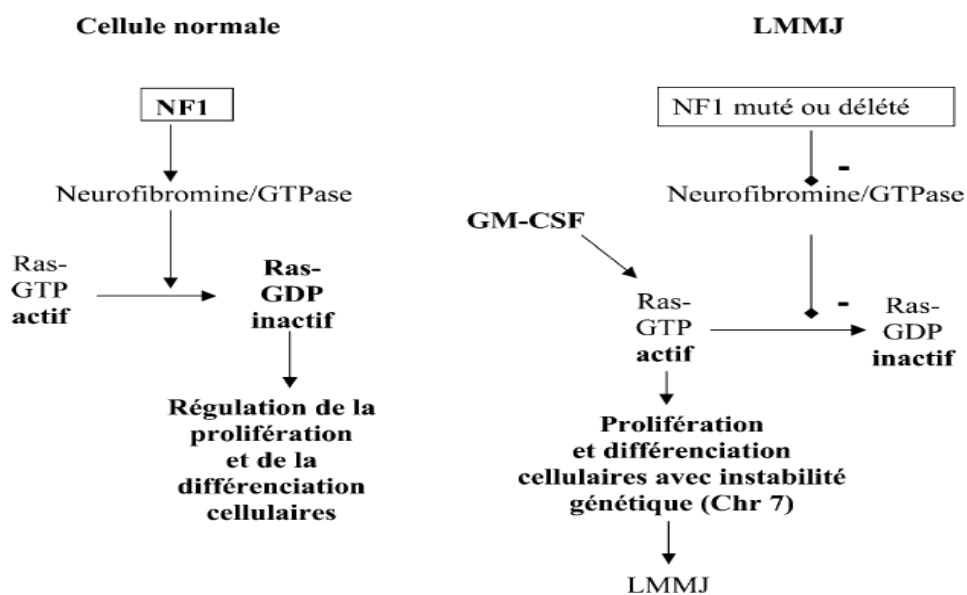


Figure 18 : Implication du gène NF1 et la voie de signalisation Ras dans la physiopathogénie de LMMJ [72]

- Mutation PTPN11 [74,73] :

PTPN11 est la cible mutée la plus courante dans la LMMJ, des mutations somatiques de PTPN11 étant constatées dans jusqu'à 40 % des cas de LMMJ. Le gène PTPN11 code pour la protéine cytoplasmique tyrosine phosphatase SHP-2, qui contient 2 domaines SH-2 en tandem à l'extrémité N et un domaine PTP

catalytique à l'extrémité C. À l'état inactif, l'activité de la PTPase est réprimée par l'inhibition de la fente enzymatique par le domaine SH-2 N-terminal. Toutes les mutations PTPN11 sont des mutations malencontreuses dans le domaine SH-2 N-terminal (exon 3) ou les surfaces d'interaction PTP (exon 13), ce qui entraîne un gain de fonction. Comme pour NF1, la LMMJ avec mutation PTPN11 est une maladie rapidement mortelle à moins que le patient ne subisse une greffe de cellules souches hématopoïétiques (TCSH). Dans certaines séries de TCSH, les patients présentant des mutations PTPN11 ont eu un résultat nettement plus mauvais avec des taux de rechute plus élevés par rapport aux patients des autres sous-types génétiques LMMJ.

- Mutation NRAS[76 ,75]

Comme pour le KRAS, les mutations NRAS dans la LMMJ sont des mutations RAS hétérozygotes somatiques typiques du cancer qui introduisent des substitutions d'acides aminés aux positions Gly 12, Gly13 ou Gln61 et bloquent le RAS dans l'état actif lié au triphosphate de guanosine, diminuant ainsi l'activité GTPase intrinsèque et/ou en provoquant une résistance à la GAP. Les mutations NRAS au moment du diagnostic sont observées dans 14 à 17 % des cas . Parmi les 5 sous-types génétiques de LMMJ, la maladie associée au NRAS présente la plus grande diversité clinique. Bien qu'un pourcentage considérable de patients transplantés pour une LMMJ présentant des mutations du NRAS rechutent après une TCSH, d'autres survivent en l'absence de TCSH avec une persistance de la mutation du NRAS mais une maladie qui régresse lentement. Des études génétiques et de méthylation de l'ADN du génome entier

suggèrent que les enfants présentant une mutation du NRAS et une régression spontanée ont un faible profil de méthylation sans autres mutations.

- **Mutation KRAS**

Les enfants présentant des mutations somatiques hétérozygotes du KRAS ont souvent une forme cliniquement particulière et agressive . L'âge médian est inférieur à celui observé dans les cas de mutation PTPN11 ou NF1 . Environ la moitié des cas présentent une monosomie 7. Il existe un chevauchement étonnant des caractéristiques cliniques et de laboratoire entre la maladie lymphoproliférative associée au RAS et la LMMJ, qui peuvent représenter différents phénotypes du même trouble génétique.

- **Mutation CBL[77, 78]**

Les mutations germinales du gène CBL provoquent le syndrome CBL caractérisé par une fréquence élevée de caractéristiques neurologiques/vascularites, des caractéristiques bénignes de type NS et un risque élevé de LMMJ. Le CBL est une ubiquitine ligase E3 à doigt d'anneau qui régule de nombreuses protéines, y compris les récepteurs tyrosine kinases. Les mutations de la lignée germinale chez les enfants atteints de LMMJ mutée par la CBL sont situées dans tout le domaine du linker et du doigt RING (intron 7, exons 8 et 9). Bien que la plupart des patients présentent une isodisomie 11q dans les cellules hématopoïétiques, quelques cas hétérozygotes ont été signalés. La plupart des enfants atteints de LMMJ ne présentent pas d'altérations génétiques secondaires (voir la section suivante). En outre, chez la grande majorité des enfants atteints de LMC mutée par la CBL, la myéloprolifération est autolimitée, la splénomégalie diminuant au fil des ans.

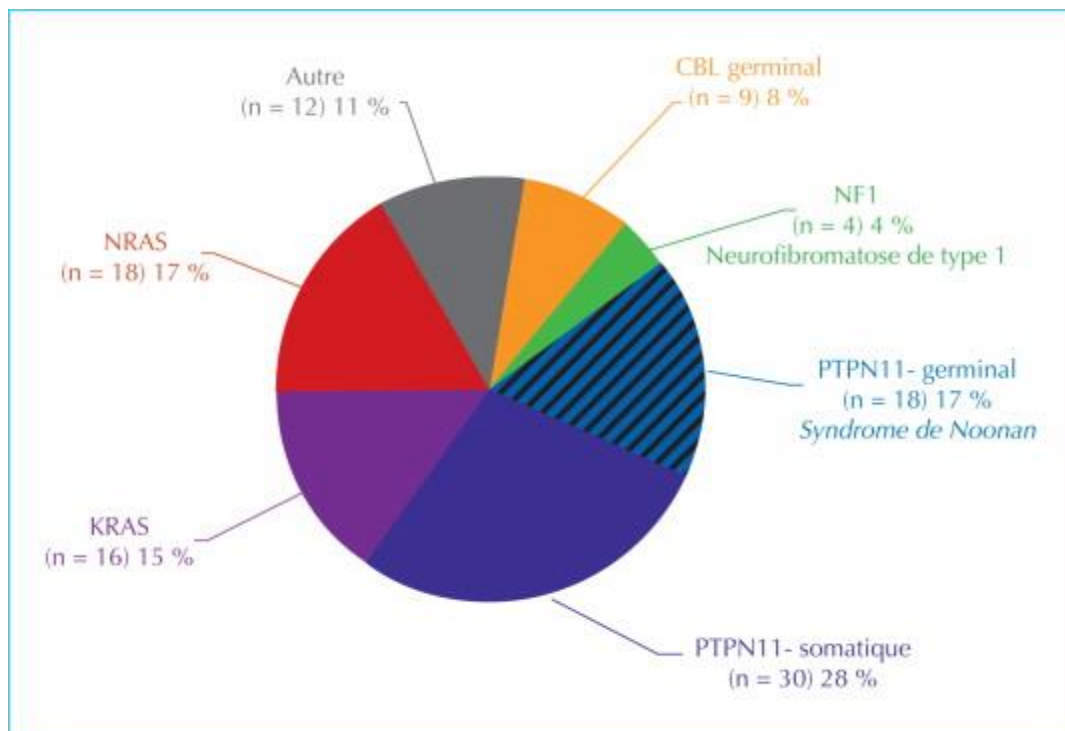


Figure 19 : les pourcentages des différents sous types génétiques de LMMJ[79]

Tableau I : Caractéristiques cliniques des sous-types génétiques de LMM[80]

Genetic subtype	Characteristics:
1- <i>NF1</i> -mutated JMML:	• Incidence: 5–10% of cases. • Higher platelet count. • Higher percentage of blasts in bone marrow. • More often diagnosed after the age of 5 years than other subtypes. • Although some of the younger children can initially enjoy a relatively unaffected clinical course, <i>NF1</i>-mutated JMML is invariably fatal unless allogeneic HSCT can successfully be performed.
2- <i>PTPN11</i> -mutated JMML:	• Incidence: 35% of cases. • A rapidly fatal disorder unless allogeneic HSCT can successfully be performed. • Significantly worse outcome with higher probability of relapse rates when compared with other subtypes. • Frequent acquisition of <i>NF1</i> haploinsufficiency. • The p.(Glu76Lys) is the most frequently observed <i>PTPN11</i> finding in JMML.
3- <i>NRAS</i> -mutated JMML:	• Incidence: 18% of cases. • A heterogeneous course. • A considerable percentage of patients relapse after HSCT (typically older children with high levels of HbF). • Some patients enjoy an indolent course with spontaneous regression (typically infants or cases with G12S mutation). Clinically, these children are well and show a normal or only slightly elevated HbF.
4- <i>KRAS</i> -mutated JMML:	• Incidence: 14% of cases. • Most children are diagnosed below the age of 1 year (i.e, infants). They often present with particularly severe disease. • Monosomy 7 is frequently noted in leukemic cells. • In some cases, an impressive treatment response to azacitidine has been observed. • Although Aggressive at presentation, <i>KRAS</i>-mutated JMML has a low relapse rate after allogeneic HSCT and may benefit from less intensive preparative regimens. • <i>KRAS</i>-mutated JMML shares many features with RALD.
5- <i>CBL</i> -mutated JMML:	• Incidence: 12 to 18% of cases. • Patients display several congenital anomalies that overlap with those observed in <i>NF-1</i>, <i>NS</i>, and Legius syndrome. • Self-limiting disease: most children experience spontaneous regression of their myeloproliferation despite the persistence of LOH of the <i>CBL</i> locus in hematopoietic cells. • Observation without therapeutic intervention is generally advised, but in some instances grossly enlarged spleens and thrombocytopenia require therapeutic intervention. • The value of allogeneic HSCT is uncertain. • Frequent occurrence of partial rejection with stable mixed chimerism after allogeneic HSCT.
	• The only recurrent variant is copy-neutral isodisomy (LOH) at 11q23.3 where <i>CBL</i> is located. No other concomitant mutations are found.



VII. ETABLIR LE DIAGNOSTIC



A. EVALUATION

Le diagnostic de LMMJ doit être envisagé chez un nourrisson ou un enfant présentant une fièvre, une hépatosplénomégalie, une lymphadénopathie, une éruption cutanée et/ou des saignements en association avec une monocytose, des cytopénies et/ou des cellules dysplasiques circulantes . Ces résultats cliniques peuvent être impossibles à distinguer de ceux des enfants atteints d'infections virales ou bactériennes, ou d'autres formes plus courantes de leucémie infantile.

Pour établir le diagnostic de la LMMJ et la distinguer d'autres troubles, il faut

- Antécédents et examen physique
- Numération sanguine complète
- Examen du frottis de sang périphérique qui montre :
 - Augmentation des monocytes
 - Formes myéloïdes anormales, y compris les cellules myéloïdes immatures et les myélo/monoblastes
 - Cellules érythroïdes anormales, y compris les globules rouges nucléés
 - Thrombocytopénie
- Aspiration de moelle osseuse et biopsie
- Analyse cytogénétique (caryotype et/ou hybridation fluorescente in situ) du sang et/ou de la moelle osseuse
 - Analyse moléculaire du sang ou de la moelle osseuse :
 - PTPN11
 - KRAS
 - NRAS
 - NF1

-mutation de la CBL (ou perte d'hétérozygotie)

- Études de laboratoire auxiliaires (par exemple, quantification de l'hémoglobine fœtale, hypersensibilité des précurseurs myéloïdes au GM-CSF) dans certains cas

Des tests génétiques de cellules non hématopoïétiques (par exemple, fibroblastes, cellules associées aux follicules pileux) doivent être effectués pour déterminer si les anomalies de PTPN11, KRAS, NRAS, NF1 et CBL représentent des mutations germinales ou acquises. Les mutations germinales doivent être trouvées à la fois dans les tissus hématopoïétiques et non hématopoïétiques, et les mutations acquises ne doivent être trouvées que dans les cellules hématopoïétiques. Cette distinction est importante car les mutations germinales peuvent provoquer un trouble myéloprolifératif transitoire qui peut se résoudre spontanément.

B. CRITERES DIAGNOSTIQUES :

- Le diagnostic de LMMJ est établi selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé. Les critères cliniques et de laboratoire pour le diagnostic de la LMMJ sont indiqués ci-dessous et dans le tableau.

Le diagnostic formel de la LMMJ requiert la présence de tous les critères de catégorie 1 suivants :

- Numération des monocytes du sang périphérique $>1000/\text{microL}$
- Pourcentage de blastes dans le sang périphérique et la moelle osseuse <20
- Splénomégalie
- Absence du gène de fusion $t(9;22)$ BCR-ABL1

En outre, l'enfant doit répondre à au moins un des critères suivants de la catégorie 2 :

- Mutation somatique de PTPN11, KRAS ou NRAS
- Diagnostic clinique de la neurofibromatose 1 ou de la mutation NF1
- Mutation germinale du CBL ou perte de l'hétérozygotie du CBL
- Monosomie 7

Si aucun des critères de la catégorie 2 n'est rempli, l'enfant doit avoir au moins deux des critères suivants de la catégorie 3 :

- Anomalie cytogénétique clonale autre que la monosomie 7
- Globule blanc >10 000/microL
- Augmentation de l'hémoglobine fœtale (HbF) en fonction de l'âge
- Circulation des précurseurs myéloïdes
- Hypersensibilité au GM-CSF

Tableau II : Critères diagnostiques de la LMMJ 2016 [81]

I. Critères cliniques et hématologiques (les 4 critères sont obligatoires) : • Monocytose périphérique $\geq 1 \times 10^9 / L$ • Blastose périphérique et médullaire <20% • Splénomégalie • Absence du chromosome de Philadelphie (réarrangement BCR / ABL1)
II. Études génétiques (1 constatation suffit) : • Mutations somatiques dans PTPN11 ou K-RAS ou N-RAS • Diagnostic clinique de Neurofibromatose de type 1 ou mutation dans le gène NF1 • Mutation germinale du gène CBL ou perte d'hétérozygotie pour CBL
III. Uniquement pour les patients sans anomalies génétiques, outre les critères cliniques et hématologiques énumérées sous I, les critères suivants doivent être remplis: • Monosomie 7 ou toute autre anomalie chromosomique ou au moins 2 des critères suivants: • Taux d'hémoglobine F augmenté pour l'âge • Précurseurs myéloïdes ou érythroïdes sur frottis sanguin périphérique • Hypersensibilité au GM-CSF dans le test des colonies • Hyperphosphorylation de STAT5



VIII. CLASSIFICATION OMS 2016 : SMD/SMP



SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUES / MYELOPROLIFÉARTIFS : OMS 2016 [82, 83] [84]

La catégorie des syndromes myélodysplasiques /néoplasmes myéloprolifératifs (SMD/SMP) a été créée en 1999 pour regrouper des hémopathies myéloïdes clonales rares associant de façon hétérogène des caractéristiques prolifératives (hyperleucocytose, monocytose, thrombocytose, organomégalie) et dysplasiques (cytopénie mono ou multi-lignées).

Elle comprend une maladie pédiatrique, la leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) d'expression essentiellement proliférative, et quatre pathologies du vieillissement, la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), qui est la plus fréquente, la leucémie myéloïde chronique atypique (LMCa), le SMD/NMP avec thrombocytose et sidéroblastes en couronne (SMD/NMP-SC-T), encore appelé « anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose », et les SMP/NMP inclassables (SMP/ SMDi). Le diagnostic de toutes ces maladies est d'abord un diagnostic en creux : il impose d'éliminer une leucémie aiguë (le pourcentage de blastes médullaires doit être < 20%), une leucémie myéloïde chronique (on ne doit pas détecter de réarrangement de BCR-ABL), et, lorsqu'il existe une hyperéosinophilie, un réarrangement du gène codant le récepteur bêta du platelet-derived growth factor PDGFR β .

Tableau III : Syndromes myélodysplasiques /myéloprolifératifs[85]

Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP)	
-	Avec monocytose sanguine > 1 G/L, dysplasie sur 1 ou plusieurs lignées et < 20% blastes dans la moelle osseuse :
	Leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC)
	Leucémie myéloïde chronique atypique (LMCa)
	Leucémie myélo-monocytaire juvénile (LMMJ)
-	SMD/SMP avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (SMD/SMP-RS-T)
-	SMD/SMP, inclassables

1. Leucémie Myélo Monocytaire Chronique de l'adulte (LMMC)

DÉFINITION OMS 2016 : CINQ CRITÈRES

1. Monocytose persistante > 1 G/L, avec monocytes représentant au moins 10 % des cellules de la formule

2. Absence de critère évoquant une LMC BCR-ABL1 positive, une SMC, une PV ou une TE

3. Absence de réarrangements PDGFRA , PDGFRB , FGFR1 , ou PCM1 - JAK2 (doivent être spécifiquement exclus les cas avec éosinophilie)

4. Moins de 20 % de blastes dans la moelle et le sang (blastés + myéloblastes + monoblastes + promonocytes)

5. Au moins l'un des critères suivants :

- dysplasie sur au moins 1 lignée; si la dysplasie est absente ou minime il faut que les autres critères soient présents et qu'une anomalie cytogénétique clonale ou moléculaire soit présente dans les cellules hématopoïétiques

OU :

- monocytose présente depuis au moins > 3 mois et absence d'autre cause de monocytose (infection/inflammation/cancer)

2. Leucémie Myéloïde Chronique atypique (aCML) BCR-ABL1 négative

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES OMS 2016

1. Leucocytose sanguine (10 - 100 G/L, rarement plus), avec polynucléose neutrophile
2. Dysgranulopoïèse nette (hyposégmentation (pseudo-Pelger, segmentation bizarre, granulocytes géants, dégranulation), parfois condensation excessive ou anormale de la chromatine
3. Myélémie ≥ 10 % des leucocytes
4. Pas d'excès notable de polynucléaires basophiles (en général < 2 %)
5. Monocytose : absente (< 1 G/L) ou minime (< 10 % des leucocytes)
6. Moins de 20 % de blastes dans le sang et dans la MO
7. Moelle osseuse hypercellulaire, avec hyperplasie granulocytaire et dysgranulopoïèse franche, sans ou avec dysplasie sur les autres lignées
8. Absence critère évoquant une LMC avec gène de fusion BCR-ABL1, une SMC, une PV, une TE
9. Absence de réarrangement PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, ou PCM1-JAK2

3. Syndrome myélodysplasique / myéloprolifératif avec Sidéroblastes en couronne et Thrombocytose (SMD/SMP-RS-T)

CRITÈRES OMS 2016 DÉFINISSANT LE SMD/SMP-RS-T :

-Hémogramme:

- Anémie: hémoglobine = 7 -13 g/dL, (Normocytaire ou macrocytaire, parfois avec double population : normo et macrocytaire, ou microcytaire et normo-macrocytaire)
- < 1% blastes sanguins
- Thrombocytose persistante > 450 G/L
- Absence d'anomalie quantitative et qualitative des autres lignées

-Moelle osseuse avec :

- >= 15% sidéroblastes en couronne (SC) dans la MO : critère requis même si SF3B1 est muté
- Ressemble à celui d'un SMD-RS (nombre variable d'érythroblastes, dysérythropoïèse plus ou moins marquée),
- Présence d'au moins quelques mégacaryocytes géants et hyperlobés : identiques à ceux observés dans la TE
- Sans ou avec dysgranulopoïèse.
- Blastés < 5 %.

-Absence d'histoire préalable de SMP, SMD (sauf SMD-RS) ou d'un autre type de SMD/SMP

-Cytogénétique et biologie moléculaire :

Le caryotype est souvent normal.

- Présence d'une mutation du gène **SF3B1** dans 90% des cas : c'est le gène fondateur

- Présence d'une mutation du gène **JAK2** dans 60% des cas (V617F surtout)
- Autres gènes fréquemment mutés : **TET2** (23.3%), **DNMT3A** (16.7%) et **ASXL1** (14.3%)
- Gène CalR : rarement muté (< 10% des cas)
- Absence de gène de fusion *BCR-ABL1*, d'anomalie de *PDGFRA*, *PDGFRB* ou *FGFR1* ou *PCM1-JAK2*; ni *t(3;3)(q21;q26)*, *inv(3)(q21q26)* ou *del(5q)*

Globalement un gène au moins est muté dans 99% des cas. Les gènes mutés sont un peu plus souvent ceux impliqués dans les SMD que dans les SMP.

Le diagnostic de SMD/SMP - RS -T est fortement suspecté en cas de présence de la mutation de SF3B1 associée à une mutation de JAK2 V617F

4. Syndromes Myélodysplasiques/Myéloprolifératifs inclassables (SMD/SMP - U)

Diagnostic OMS 2008 : 3 critères

1. Critères cliniques, biologiques et morphologiques de l'un des SMD

et

2. Critères de myéloprolifération : $PLT \geq 450$ G/L (avec prolifération de mégacaryocytes)

et/ou leucocytes ≥ 13 G/L (avec ou sans splénomégalie)

et

3 a. Soit pas d'histoire préalable de SMD, SMP, traitement cytotoxique ou par facteurs de croissance, pas d'anomalies cytogénétiques (Ph1-, pas de 5q-, pas d'anomalie 3q), et pas d'anomalies moléculaires (BCR-ABL, PDGFR A ou B, FGFR)

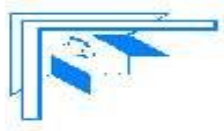
ou

3 b. Soit maladie de novo avec critères mixtes myélodysplasiques et myéloprolifératifs, mais ne pouvant pas rentrer dans la définition des SMP, SMD, SMD/SMP

5. La leucémie myélomonocytaire juvénile (voir critères diagnostic de la LMMJ)

Tableau IV : Les critères diagnostiques et caractéristiques de chaque entité des SMP/ SMD

	LMMC			LMCa	SMP/SMD -SC-T	SMP/SMD-I	LMMJ
	LMMC-0	LMMC-1	LMMC-2				
Caractéristiques démographiques							
Age	72			72	72	72	<14 ans (médiane 2 ans)
Incidence	0,3/100000			1/100 LMC			1,2/million d'enfants
Médiane de survie	31 mois	19 mois	13 mois	1 an	6 ans	2 ans	
Critères diagnostiques							
Leucocytes				>13G/L		>13G/L	
Plaquettes					>450 G/L		
Monocytes	>1 G/L et >10% leucocytes			<1 G/L et < 10%		<1 G/L et < 10%	>1G/L
Blastes sanguins	0-1%	2-4%	5-9%				
Sidéroblastes en couronnes	<15%			<15%	>15% ou mutation de SF3B1		
Blastes médullaires	0-5%	5-9%	10-19%	<20%	<20%	<20%	<20%
Dysplasie	0-3			Dysgranulopoïèse		≥1	Minime



IX. LES FORMES DE LA LMMJ



A. LMMJ SYNDROMIQUES :

Les patients porteurs de maladies associées à une hyperactivation constitutionnelle de la voie RAS sont nettement prédisposés à la survenue d'une LMMJ. On estime ainsi qu'environ un tiers des LMMJ surviennent dans ce contexte syndromique, les différents syndromes liés à une activation constitutionnelle anormale de la voie RAS regroupés sous le terme de RASopathies [86]. Les RASopathies les plus fréquemment associées aux LMMJ sont le syndrome de Noonan (essentiellement les cas liés aux mutations du gène *PTPN11*), la neurofibromatose de type 1 (NF1) et le syndrome CBL, représentant respectivement 19%, 7% et 9% des LMMJ. Le mode d'entrée dans la LMMJ diffère très largement selon la Rasopathie sous-jacente :

Les LMMJ des patients ayant une neurofibromatose de type 1 sous-jacente sont agressives, en accord avec une tendance à présenter un taux de blastes médullaires plus élevé au diagnostic, et un âge de survenue souvent relativement tardif. Aucune corrélation génotype/phénotype n'a pu être clairement mise en évidence entre la mutation germinale de *NF1*, la gravité de la NF1 sous-jacente et le risque de survenue d'une LMMJ [87, 88]. D'autres gènes pourraient donc être impliqués dans la variabilité phénotypique. Il a ainsi été suggéré que des altérations du système de réparation des mésappariements (MMR) pourraient favoriser le développement des neurofibromes en facilitant la perte de l'allèle normal, mais le lien entre *NF1* et MMR semble fortement basé sur la présence de signes cliniques de neurofibromatose de type I, chez les patients atteints de CMMRD (Constitutional mismatch repair deficiency syndrome), dus à une perte secondaire de *NF1*.

Les patients porteurs d'un syndrome de Noonan lié à une mutation germinale de *PTPN11* développent au contraire des LMMJ néonatales dans la

majorité des cas. Mais l'agressivité de la LMMJ est variable, pouvant se manifester sous une forme d'emblée très agressive nécessitant une prise en charge réanimatoire et conduisant fréquemment au décès, ou à l'opposé être une myéloprolifération LMMJ-like (car ne répondant pas aux critères stricts de LMMJ) plus indolente, voire une forme réellement transitoire réminiscente des épisodes de myélopoïèse aigüe transitoire rencontrés chez les patients porteurs d'une trisomie 21.

Les mutations de *PTPN11* retrouvées dans les LMMJ associées au syndrome de Noonan sont différentes de celles observées dans les LMMJ sporadiques avec mutation de ce même gène : les mêmes codons des 3 et 13 étant impliqués mais les substitutions exactes étant différentes. Cette observation a conduit à montrer que les mutations retrouvées dans le syndrome de Noonan possèdent une activité phosphatase plus faible et sont donc mieux tolérées sur le plan germinale. Chez la souris, elles sont capables d'induire des perturbations du développement semblables au syndrome de Noonan mais démontrent un potentiel oncogénique faible, comme l'atteste la survenue de néoplasies myéloprolifératives indolentes[89].

A l'inverse, les mutations sporadiques de *PTPN11*, à l'origine d'un gain de fonction de l'activité phosphatase plus intense [90] sont très rapidement létales au niveau germinale, et ne sont donc jamais observées chez des patients atteints de syndrome de Noonan , mais représentent un évènement somatique oncogénique fort, responsable du développement de LMMJ sporadiques agressives.

L'étude d'un modèle de différenciation hématopoïétique de cellules iPS (induced pluripotent stem cells) dérivées de fibroblastes de patients atteints de syndrome de Noonan avec ou sans LMMJ confirme l'impact variable de la

mutation de *PTPN11* sur l'activation d'ERK et sur l'hématopoïèse. Les cellules issues de patients avec syndrome de Noonan sans LMMJ (*PTPN11*E76D/+ et *PTPN11*Y63C/+) présentant une hyperactivation de la voie RAS/MAPK bien moindre que celle constatée à partir d'iPS de patients avec syndrome de Noonan et LMMJ (*PTPN11*D61H/+ et *PTPN11*G503R/+).

Les patients porteurs d'une mutation constitutionnelle de *CBL* (syndrome CBL) présentent eux aussi le plus souvent des LMMJ peu symptomatiques. Cependant, des présentations très polymorphes ont été décrites dans ce contexte : splénomégalie isolée, symptomatologie « classique » de LMMJ mais aussi génotype ne puisse prédire ces présentations et évolutions[91].

La variabilité phénotypique des LMMJ au sein des patients porteurs d'une Rasopathie sous-jacente semble donc s'expliquer en partie par la mutation initiatrice elle-même.

B. LMMJ SPORADIQUES

Les LMMJ liées à une mutation somatique de *PTPN11*, de *KRAS* et de *NRAS* sont classiquement agressives et conduisent, en l'absence de traitement, au décès du patient secondairement à l'infiltration tumorale multi-organes (poumons, intestins...)[92] ou à l'acutisation en LAM, la survie médiane sans allogreffe étant d'environ 1 an .

Cependant plusieurs équipes rapportent des évolutions indolentes voire la survenue de rémissions spontanées particulièrement chez certains patients porteurs de mutations de *NRAS* et plus rarement *KRAS* sans que la mutation initiatrice elle-même ne puisse prédire cette évolution[93].

La plus grande variabilité en termes d'évolution de la maladie est donc liée aux mutations de RAS. C'est en effet dans ce sous-type sporadique que sont décrites d'une part des LMMJ très agressives, avec une acutisation rapide, et d'autre part des LMMJ indolentes, pouvant évoluer de nombreuses années, voire régresser spontanément en l'absence de tout traitement, avec des mutations initiatrices strictement identiques. En 2007, Matsuda et al illustrent cette hétérogénéité en rapportant que 3/11 cas de LMMJ porteuses de mutations de NRAS ou KRAS au diagnostic se sont améliorées spontanément au plan hématologique, bien qu'en conservant leur mutation de RAS, avec une durée de suivi de 2 à 4 ans, tandis que les 8 autres patients présentaient un syndrome tumoral important dès le diagnostic ou étaient très peu symptomatiques au diagnostic et voyaient leur phénotype hématologique s'aggraver ensuite, nécessitant une chimiothérapie intensive. Plusieurs cas de LMMJ indolentes liées à des mutations de NRAS le plus souvent, et de KRAS plus rarement, sont ainsi rapportés en détail par différentes équipes. Flotho et al[94] ont également observé dans la série de l'EWO-MDS que parmi les 12 patients ayant survécu à long terme sans allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, 5 portaient de mutations de RAS (1 KRAS versus 5 NRAS). En 2012, une équipe saoudienne observe une régression spontanée de tous les signes cliniques et biologiques de LMMJ chez un jeune enfant portant une mutation de NRAS. En 2014, Doisaki et al rapportent deux patients avec une mosaïque somatique de mutations de NRAS, ayant tous deux présenté une LMMJ spontanément résolutive.

Il est important de noter qu'une nouvelle entité, associant des caractéristiques de syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS) et de LMMJ, sans remplir exactement les critères de diagnostic de ces deux pathologies, a été récemment décrite sous le terme « RAS-associated

Autoimmune Leukoproliferative Disorder » (RALD)[95]. Le RALD est lié à une mutation somatique, touchant les codons 12, 13 et 61 de KRAS ou NRAS, et se caractérise par l'apparition de cytopénies auto-immunes ou d'autres manifestations auto-immunes, d'une hépato-splénomégalie et d'adénopathies à l'origine d'un tableau compatible avec une LMMJ mais distinct car décrit comme non-malin [96]. Plusieurs publications laissent cependant penser qu'il existe un continuum entre LMMJ et RALD. En effet, une équipe japonaise rapporte en 2013 six cas de LMMJ indolentes, portant des mutations somatiques de NRAS, et plus rarement de KRAS, avec des manifestations auto-immunes importantes, bien que remplissant les critères de diagnostic des LMMJ. Et très récemment a été publié un cas de RALD transformé en une LMMJ, d'abord indolente évoluant sur une dizaine d'années, puis sévère avec un envahissement pulmonaire fatal[97].

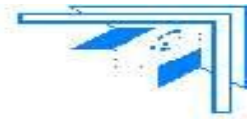
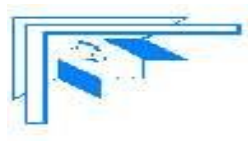
Mais la question de savoir comment une même mutation somatique peut être responsable soit d'une LMMJ agressive, soit d'une LMMJ indolente, soit d'un RALD, n'est pas résolue.

Notons que, de façon intéressante, les cas de LMMJ indolentes décrits dans la littérature sont parallèlement exempts des facteurs de mauvais pronostic clinico-biologiques classiques.

Les LMMJ avec mutation somatique de *PTPN11* sont quant à elles réputées de longue date pour avoir un pronostic défavorable (Figure 6), quelles que soient les études. Ce type de mutation étant souvent associé à des facteurs « traditionnels » de mauvais pronostic, particulièrement un âge plus élevé au diagnostic, un taux d'HbF élevé (>10%) et une thrombopénie, il est difficile d'évaluer le degré d'indépendance entre ces différents paramètres.

L'équipe de Yoshida et al a ainsi effectué dès 2009 une corrélation génotype/phénotype sur une série de 49 cas et montré un pronostic défavorable des mutations de *PTPN11*, avec un risque de rechute post-greffe plus élevé et une survie globale diminuée.

Une autre étude, coréenne, retrouve également une tendance au mauvais pronostic des mutations somatiques de *PTPN11*, bien que statistiquement non significative car menée sur une petite série de 22 patients. Très récemment, l'étude de 65 cas de LMMJ recensés en Turquie a également lié les mutations de *PTPN11* à un temps de survie raccourci, à nouveau associées à l'âge >2 ans au diagnostic et la thrombopénie[98]



X. PAYSAGE ÉPIGÉNÉTIQUE DE LA LMMJ



On a trouvé que la méthylation de l'ADN aberrant est un événement initiateur dans LMMJ. Cette découverte a été à l'origine de la recherche dans le domaine de l'épigénétique et a mené à la découverte historique de classes de méthylation en 2017. De plus, des modifications épigénétiques sont impliquées dans la progression de la maladie du LMMJ et, avec les marqueurs cliniques et génétiques établis, elles résument entièrement l'hétérogénéité clinique et biologique du LMMJ. L'analyse de la méthylation de l'ADN à l'échelle du génome de patients atteints de LMMJ a permis d'identifier trois sous-groupes LMMJ biologiquement distincts [99]:

Le groupe à forte méthylation (HM) était dominé par des enfants plus âgés et des cas de mutations somatiques du PTPN11 et de mauvais résultats cliniques.

Le groupe intermédiaire de méthylation (IM) a montré un enrichissement pour les mutations somatiques de KRAS et la monosomie 7.

Le groupe à faible méthylation (LM) est enrichi pour les mutations somatiques NRAS et CBL, ainsi que pour les patients de Noonan, et a un bon pronostic.

Les résultats de toutes les études sur le méthylome de l'ADN dans la LMMJ étaient exceptionnellement cohérents avec le fait que l'hyperméthylation de l'ADN est une caractéristique récurrente des cellules du LMMJ qui confère une résistance au traitement. La méthylation de l'ADN génomique est un composant essentiel de la transformation des cellules malignes induite par le RAS, ce qui suggère des liens fonctionnels possibles entre les profils mutationnels de la voie du RAS et les classes de méthylation. Cependant, l'hyperméthylation de l'ADN n'était que faiblement associée aux génotypes canoniques ou aux aberrations cytogénétiques. Au lieu de cela, il est étroitement corrélé avec les facteurs de risque cliniques connus qui prédisent les maladies

agressives et les mauvais résultats, en particulier l'âge avancé et le taux accru de HbF . En fait, le statut de méthylation de l'ADN est un facteur pronostique indépendant et un meilleur prédicteur des résultats cliniques que les types génétiques JMML. Une hyperméthylation fréquente de 4 gènes (BMP4, CALCA, CDKN2B et RARB) a été associée à un mauvais pronostic. De plus, l'hyperméthylation de RASA4 était reliée à un mauvais pronostic et à une rechute de la maladie après une TCSH. La méthylation de l'ADN pourrait être utilisée comme biomarqueur permettant à la fois d'identifier les patients dont on prédit qu'ils échoueront à l'TCSH, ainsi que ceux qui sont les plus susceptibles de connaître une résolution spontanée et d'être observés pour éviter les effets secondaires aigus et tardifs de l'TCSH[100] .

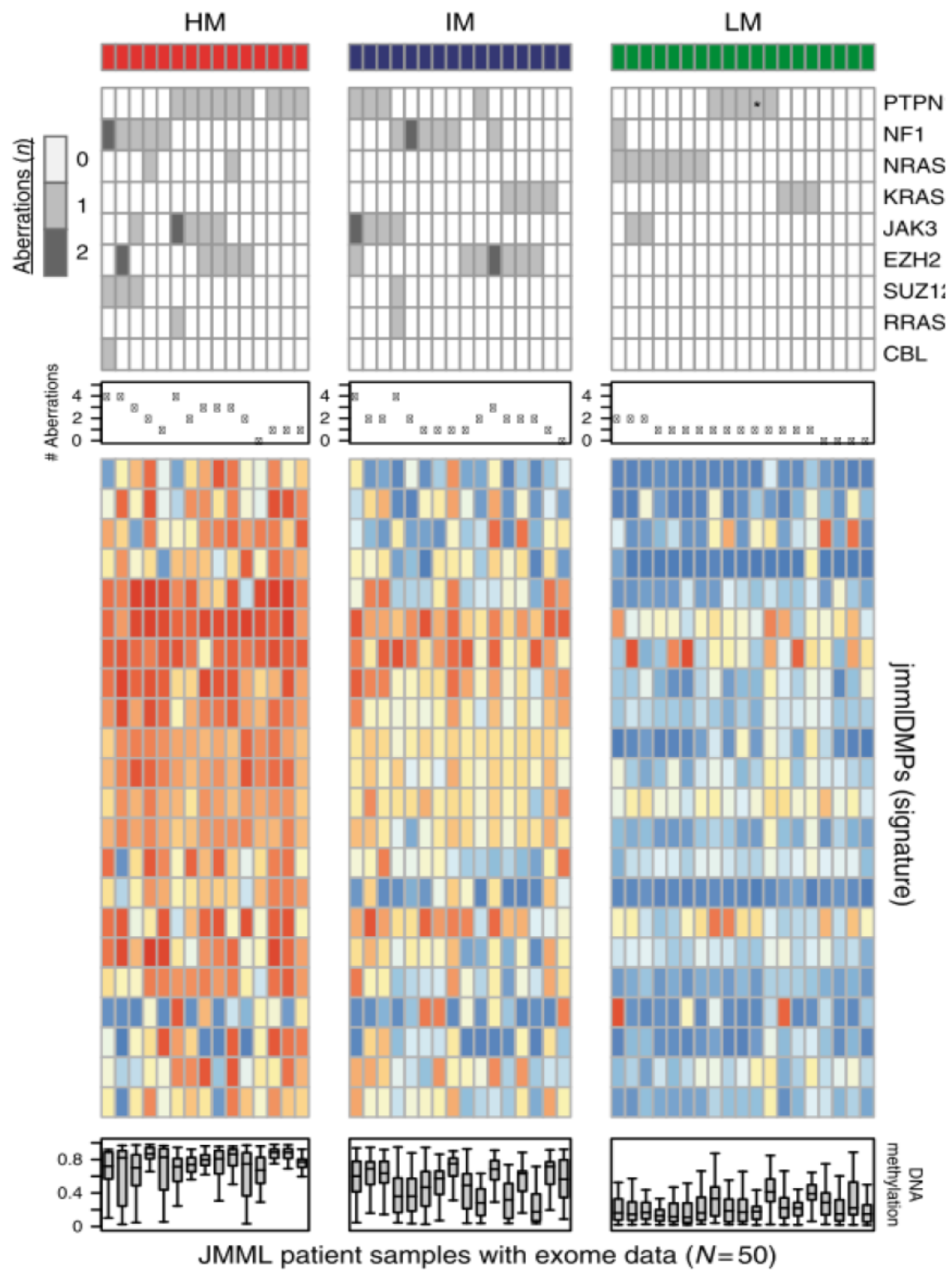
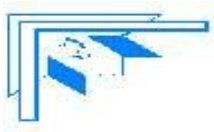


Figure 20 Trois différents groupes de méthylation de l'ADN dans les LMMJ[101]



XI. LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL



Les manifestations cliniques et paraclinique du LMMJ sont protéiques et souvent non spécifiques. La présentation clinique peut être indiscernable de certains troubles infectieux et malins. Comme il s'agit d'une maladie rare chez les nourrissons et les enfants, le clinicien doit maintenir un haut degré de suspicion pour le diagnostic de la LMMJ et être attentif aux caractéristiques diagnostiques déterminantes. Parmi les troubles des nourrissons et des enfants qui doivent être distingués du LMMJ, on peut citer :

A. LA LAM AVEC REARRANGEMENT DU GENE KMT2A

Contrairement à la LAM, la moelle osseuse des patients atteints de LMMJ ne présente aucun blocage de la différenciation des éléments myéloïdes. Au contraire, la moelle osseuse des patients atteints de LMMJ présente une hyperplasie myéloïde avec une production accrue de cellules monocytaires sur tout le spectre de la différenciation, y compris les formes blastiques, les promonocytes, les monocytes et les macrophages. Le nombre de blastes dans la moelle peut être légèrement élevé, mais dans la LMMJ classique, il n'atteint pas les chiffres observés dans la LAM. Néanmoins, la différenciation de la LMMJ de la LAM est presque impossible pour des raisons cliniques uniquement, car une hépatosplénomégalie et une insuffisance respiratoire importantes peuvent survenir dans les deux cas. De plus, les numérations globulaires et les caractéristiques hématologiques peuvent imiter la LAM. Cela est particulièrement vrai pour les nourrissons atteints de réarrangements de la lysine méthyltransférase 2A (KMT2A) qui présentent parfois une hépatosplénomégalie et un faible nombre de blastes ressemblant à la LMMJ [102]. Il existe donc une interface déroutante entre la LAM réarrangée par la KMT2A et la LMMJ. Des

rapports récents ont validé l'étroite ressemblance entre le LAM modifié par KMT2A et le LMMJ [103]. À moins qu'il ne soit révélé par la cytogénétique, le LMMJ peut dissimuler le diagnostic clinique de la LAM modifiée par le KMT2A. L'âge de la susceptibilité (enfance ou petite enfance) et une monocytose anormale ont brouillé la ligne entre ces entités distinctes. Plus précisément, la LMMJ peut imiter la LAM avec t(9;11). t(9;11) est le sous-type moléculaire le plus fréquent impliquant le gène KMT2A (KMT2A-MLLT3) dans la LAM. Le chevauchement LAM/LMMJ t(9;11) positif a été bien caractérisé dans la littérature médicale [104]. Les deux affections ont entraîné une augmentation des monocytes et des blastes immatures.. Le tableau clinique, le frottis périphérique et le nombre de blastes sous-optimal de seulement 10% avaient furtivement imité le LMMJ [105].

Les réarrangements chromosomiques impliquant le gène KMT2A n'existent pas dans le paysage génomique de la LMMJ. Les réarrangements du gène KMT2A sont des mutations génétiques courantes dans la LAM pédiatrique avec une incidence de 15 à 25 % (50 à 60 % chez les enfants de moins de deux ans). La LAM modifiée par KMT2A est généralement la LAM M4 ou M5, et toutes deux sont caractérisées par un nombre accru de monoblastes ou de monocytes anormaux. Les LMMJ ressemblent morphologiquement à la LAM M4 et la distinction doit être faite sur la base de la précision du nombre de blastes et de promonocytes.

Il est essentiel de différencier la LAM de la LMMJ pour assurer la survie. Les schémas chimiothérapeutiques pour la LMMJ sont principalement cytoreductifs comme pont vers la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) plutôt que curatifs comme pour la LAM. Par conséquent, tout retard dans l'établissement d'un diagnostic correct et/ou

l'administration d'un mauvais traitement peut être mortel. Le diagnostic moléculaire est devenu le principal moyen de distinguer la LAM de la LMMJ. La cytogénétique et la FISH doivent être effectuées immédiatement pour détecter les réarrangements du gène KMT2A dans chaque cas suspect.

B. RALD (RAS-ASSOCIATED AUTOIMMUNE LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER)

Le LMMJ est étroitement lié au syndrome lymphoprolifératif auto-immun (RALD) associé au RAS [106]. La RALD est une maladie lymphoproliférative non maligne et non infectieuse qui ressemble au syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS) causé par des mutations affectant la voie du SAF/FASL.

Comme les patients atteints du syndrome ALPS, les patients atteints de RALD présentent une lymphadénopathie, une splénomégalie massive, une augmentation des cellules B circulantes, une hypergammaglobulinémie et une auto-immunité. Cependant, le RALD a été séparé de l'ALPS en tant que :

- Contrairement à l'ALPS, les biomarqueurs tels que le récepteur CD4-/CD8- double négatif des cellules T $\alpha\beta$ (TCR $\alpha\beta$ +) les cellules T et les niveaux de vitamine B12 dans le sérum ne sont pas toujours augmentés.

- Les mutations germinales ou somatiques dans le SAF, le LSAF ou le CASP10 sont absentes dans le RALD.

La RALD est un trouble somatique associé au RAS, caractérisé par une hyperplasie myélomonocytaire et lymphoïde qui partage des mutations somatiques identiques du KRAS ou du NRAS que l'on trouve chez jusqu'à 25 % des patients atteints de LMMJ. On pense que l'activation du RAS elle-même peut modifier les schémas de sélection des cellules B autoréactives et la

production d'anticorps conduisant à des manifestations auto-immunes. Les caractéristiques de chevauchement de la LMMJ et de la RALD sont notamment les suivantes :

- Cytopénies, lymphadénopathie et splénomégalie.

- La monocytose absolue ou relative persistante est une caractéristique cardinale de la RALD.

- Les résultats des frottis de moelle osseuse et de sang périphérique recoupent ceux de la LMMJ chez les enfants ou de la LMMC chez les patients plus âgés.

- Des caractéristiques morphologiques compatibles avec la dysplasie, telles que des neutrophiles pelgeroïdes hyposegmentés, peuvent également être observées dans la RALD, ce qui obscurcit encore la distinction entre la RALD et la LMMJ.

L'auto-immunité peut être constatée chez jusqu'à 25 % des enfants atteints de LMMJ, alors que l'hypergammaglobulinémie est présente dans plus de 50 % des cas.

Presque tous les patients atteints de RALD répondent aux critères de diagnostic révisés pour le LMMJ.

Il est impossible de distinguer le RALD du LMMJ uniquement pour des raisons cliniques. Cependant, cette distinction a une valeur pronostique importante car la RALD est caractérisée par une évolution clinique indolente alors que la LMMJ peut être mortelle si elle n'est pas traitée. La distinction diagnostique la plus définitive entre la RALD et la LMMJ intervient dans le cadre d'une anomalie cytogénétique (par exemple, la monosomie 7), qui exclut la RALD et favorise un processus malin. Cependant, une cytogénétique normale

de la moelle osseuse a été rapportée chez environ 65% des patients atteints de LMMJ.

Le chevauchement LMMJ/RALD peut conduire à des décisions de traitement inappropriées. Chez certains patients, le RALD a été mal diagnostiqué comme étant une LMMJ et vice versa. Selon l'expérience de l'auteur, un patient atteint de LMMJ mutée par le KRAS a été diagnostiqué à tort comme souffrant de RALD pendant de nombreuses semaines, jusqu'à ce qu'il développe une LMMJ complète. Il convient de noter que la maladie d'hyperactivité avec récurrence peut survenir lors de la présentation initiale et se transformer en LMMJ plusieurs années plus tard. En effet, LMMJ/RALD représente un continuum de deux phénotypes différents du même trouble. Bien que la RALD et la LMMJ partagent toutes deux des mutations RAS communes, la transition de la RALD à la LMMJ est causée par des événements génétiques ou épigénétiques supplémentaires. Par conséquent, les patients atteints de RALD doivent être suivis de très près pour détecter l'acquisition d'anomalies caryotypiques dysplasiques, moléculaires ou clonales supplémentaires qui pourraient annoncer une transformation maligne [107].

C. LES NEOPLASMES MYELOPROLIFERATIFS (MPN)

Le LMMJ peut imiter les malignités myéloprolifératives avec des translocations de récepteurs tyrosine kinase. L'identification de ces cas est cruciale, car les patients peuvent bénéficier d'inhibiteurs ciblant les récepteurs tyrosine kinases.

D. INFECTIONS

- Une infection disséminée par le virus d'Epstein-Barr [108], le cytomégalo virus (CMV) et l'herpès virus humain 6 (HHV-6) , qui peut se manifester par de la fièvre, une hépatosplénomégalie et un retard de croissance, et qui imite le LMMJ chez les jeunes patients. Les cellules sanguines de ces infections peuvent également présenter une hypersensibilité au facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) dans des tests in vitro de formation de colonies, et une hyperphosphorylation de STAT5 dans les leucocytes par cytométrie de flux[109] .

La LMMJ peut être distinguée de ces maladies infectieuses par des résultats cliniques suggérant un syndrome congénital (par exemple, la neurofibromatose 1, le syndrome de Noonan) et par certains tests de diagnostic (par exemple, des anomalies chromosomiques et/ou génétiques caractéristiques). Il est particulièrement difficile de faire la distinction entre ces infections et la LMMJ chez les enfants qui ne présentent pas les caractéristiques génétiques généralement associées à la LMMJ [40,41]. Ces infections et la LMMJ peuvent se présenter simultanément, ce qui contribue encore plus à ce dilemme diagnostique.

La réaction leucémoïde décrit un taux élevé de globules blancs (jusqu'à 50 000/microl) avec une neutrophilie, un déplacement important vers la gauche et des granulations toxiques, généralement en réponse à une infection. Si la distinction ne peut être faite cliniquement, des tests moléculaires et/ou cytogénétiques doivent distinguer la LMMJ d'une réaction leucémoïde.

E. LEUCEMIE MYELOMONOCYTIQUE CHRONIQUE (LMMC)

- La LMMC est une maladie myéloproliférative/myélodysplasique des personnes âgées (qui n'est pas observée chez les nourrissons ou les enfants), qui peut également se manifester par une monocytose persistante du sang périphérique ($>1000/\text{microL}$) qui représente $>10\%$ des globules blancs périphériques. Les cellules de moelle osseuse LMMC présentent souvent des anomalies du chromosome 7 ou une trisomie 8, et peuvent présenter des mutations des modificateurs épigénétiques et de l'appareil d'épissage de l'ARN qui diffèrent de celles associées à la LMMJ ; cependant, certains cas de LMMC présentent des mutations du NRAS, du KRAS ou du CBL.

F. LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE (LMC)

- La LMC est un néoplasme myéloprolifératif caractérisé par une neutrophilie importante, avec tout le spectre des cellules myéloïdes présentes dans le sang périphérique, y compris les formes myéloïdes immatures, la monocytose, l'éosinophilie et/ou la basophilie ; la thrombocytose ; la splénomégalie ; la moelle osseuse hyperplasique à prédominance myéloïde ; et souvent la fibrose de la réticuline. Les nourrissons et les enfants peuvent être atteints d'une LMC typique, mais cette maladie se distingue de la LMMJ par la présence du réarrangement chromosomique caractéristique BCR-ABL1 (par réaction en chaîne de la polymérase de transcription inverse) ou $t(9;22)(q34;q11.2)$ (c'est-à-dire le chromosome de Philadelphie ; par caryotype ou par analyse d'hybridation in situ en fluorescence [FISH]).

G. TROUBLE MYELOPROLIFERATIF TRANSITOIRE (TMD) DU SYNDROME DE NOONAN (TMD-NS)

- La TMD-NS présente un taux élevé de globules blancs qui peut se résoudre spontanément sur plusieurs mois ; une observation étroite est une stratégie appropriée pour ces enfants [110]. Les enfants atteints du NS présentent un dysmorphisme facial, une petite taille, un cou palmé, des anomalies cardiaques et des niveaux variables de troubles cognitifs. Des mutations germinales de la PTPN11 (SHP2) sont observées chez la moitié des enfants atteints de NS. Les mêmes défauts moléculaires sont trouvés chez jusqu'à 35 % des patients atteints de LMMJ, mais ces défauts somatiques peuvent être distingués des lésions germinales de la NS par l'examen des tissus non hématologiques (par exemple, les fibroblastes), qui ne présentent pas les mutations PTPN11.

H. TMD DU SYNDROME DE DOWN (TMD-DS)

- La TMD-DS est généralement observée dans les premières semaines de la vie et peut présenter une leucocytose, des blastes circulants, une hépatosplénomégalie et des lésions cutanées qui ressemblent à la LMMJ. Les enfants atteints de TMD-DS peuvent être asymptomatiques ou gravement malades. L'analyse cytogénétique des blastes de la TMD-DS devrait mettre en évidence la trisomie 21, et des tests supplémentaires pourraient révéler une mutation de GATA1.

I. OSTEOPETROSE MALIGNE INFANTILE

- L'ostéopétrose maligne infantile présente souvent une hépatosplenomégalie (causée par une hématopoïèse extramédullaire due au remplacement de la cavité médullaire), et peut être accompagnée d'anémie, de thrombocytopénie et de leucocytose. Bien qu'une hypersensibilité au GM-CSF ait été signalée dans ce trouble, des observations osseuses caractéristiques, une élévation de la phosphatase alcaline et une hypogammaglobulinémie le distinguent du LMMJ [111].

J. SYNDROME DE WISKOTT-ALDRICH (WAS)

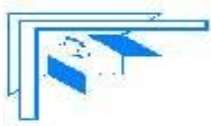
- La WAS est une maladie rare et récessive liée au chromosome X, caractérisée par une microthrombocytopénie, une maladie cutanée eczémateuse et des infections récurrentes qui peuvent être difficiles à distinguer de la LMMJ. Les patients atteints de WAS peuvent présenter une microthrombocytopénie ou une leucocytose/monocytose non caractéristique. Le test de dépistage de la WASP (le gène affecté dans la WAS) doit être effectué chez tout patient de sexe masculin sans mutation de la voie de signalisation du RAS [112].

K. VARIANTES DE DEFICIENCE D'ADHESION DES LEUCOCYTES.

L. LYMPHOHISTIOCYTOSE HEMOPHAGOÏETIQUE (HLH).

M. MALADIES AUTO-IMMUNES :

Notamment la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique.



XII. PRONOSTIC



La LMMJ est une maladie agressive pour la plupart des patients, et la transplantation allogénique de cellules hématopoïétiques (TCSH) reste le seul traitement curatif ; sans TCH, la survie médiane est de 10 à 12 mois [113-115] [114].

Certains facteurs cliniques et/ou paraclinique qui sont associés au pronostic de la LMMJ peuvent influencer la décision de procéder ou non à une HCST allogénique, ainsi que le calendrier de ce traitement.

A. FACTEURS CLINIQUES :

Les facteurs cliniques qui ont été associés à une réduction de la survie sans événement (EFS) et de la survie globale (OS) dans la LMMJ, même après une HCST allogénique, comprennent [113, 116]:

- Âge >2 ans
- Augmentation de l'hémoglobine fœtale (HbF) en rapport avec l'âge
- Numération plaquettaire <33 000/microL lors de la présentation
- Sexe féminin

Tableau V : facteurs de mauvais pronostic de LMMJ[117]

Clinical risk factors:	1- Age $\geq$ 2 years.
	2- Platelet count $\leq$ $40 \times 10^9/L$.
	3- Increased fetal hemoglobin (HbF) for age.
	4- Male sex (in some references).
Molecular risk factors:	1- Two or more somatic mutations.
	2- Secondary genetic mutations.
	3- DNA hypermethylation signature defines an aggressive JMML subgroup with high risk of relapse.
	4- PTPN11 mutation.
	5- Monosomy 7.

B. CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES :

La question de savoir si certains facteurs moléculaires influencent le pronostic dans le LMMJ est controversée.

-Dans une étude portant sur 71 patients atteints de LMMJ, la mutation du PTPN11 (mais pas la mutation du NF1, du KRAS ou du NRAS) a été associée à un âge plus avancé (>2 ans), à une augmentation de l'HbF (>10 %), à une réduction de la OS et à une augmentation des rechutes après une TCSH [118]. Cependant, une autre étude portant sur 100 patients n'a pas identifié le PTPN11, le NF1 ou le RAS comme des facteurs de pronostic indépendants pour la survie [119].

-Dans une étude portant sur 44 patients atteints de LMMJ, ceux dont la expression génétique ressemblait à celle de la leucémie myéloïde aiguë (LAM) présentaient une OS (7 % contre 74 %) et un EFS (6 % contre 63 %) plus mauvais dix ans après l'HCST que ceux dont l'expression génétique ne

ressemblait pas à celle de la LAM [120]. La présence d'une expression génique semblable à celle de la LAM était en corrélation avec des caractéristiques cliniques de mauvais pronostic (âge plus avancé, taux d'HbF plus élevé et numération plaquettaire plus faible), mais en analyse multivariée, seule la présence d'une expression génique est restée un marqueur indépendant de mauvais pronostic (bien que cette étude ait utilisé des valeurs d'HbF et de numération plaquettaire différentes de celles des autres études).

-L'analyse du groupe de travail européen sur les syndromes myélodysplasiques (EWOG-MDS) chez l'enfant a démontré que l'hyperméthylation de quatre îlots du gène CpG (par exemple, BMP4, CALCA, CDKN2B et RARB) était associée à un risque plus élevé de rechute après la transplantation [121].

L'hyperméthylation était associée à des paramètres cliniques qui prédisent un mauvais pronostic (âge plus avancé et taux d'HbF élevé) ; les mutations PTPN11 étaient surreprésentées dans le groupe hyperméthylé, alors que tous les enfants présentant des mutations CBL présentaient une hyperméthylation absente ou faible.

Dans une étude qui a inclus plus de 100 patients atteints de LMMJ, un profil d'hyperméthylation à l'échelle du génome qui ressemble à celui de la leucémie myéloïde aiguë (LAM) a été associé à de mauvais résultats [122]. D'autres ont observé que la méthylation du promoteur de l'isoforme 2 du RASA4 était corrélée avec l'âge et un taux élevé d'HbF, avec la mutation PTPN11, et avec un taux plus élevé de rechute après une TCSH . Le statut de méthylation aberrante a été intégré dans un système de notation pronostique pour le LMMJ .

C. MUTATIONS CONGÉNITALES CONTRE MUTATIONS ACQUISES

- Les résultats et la prise en charge des enfants atteints de LMMJ dans le cadre de certains syndromes congénitaux diffèrent de ceux des enfants présentant des mutations acquises de la voie Ras. Par exemple, la LMMJ en période néonatale chez les enfants atteints du syndrome de Noonan (NS) se résorbe spontanément chez la plupart des patients (semblable au trouble myéloprolifératif transitoire [TMD] du syndrome de Down).

La TCSH allogénique reste la meilleure option pour la thérapie curative chez les patients présentant des mutations somatiques de PTPN11, NF1, KRAS, et une majorité de patients présentant des mutations somatiques de NRAS, avec LMMJ . Cependant, des rémissions spontanées de LMMJ et une survie à long terme sans HCT allogénique ont été signalées chez certains patients présentant des mutations somatiques du NRAS . Une numération plaquettaire élevée et un faible taux d'HbF peuvent laisser présager une évolution plus indolente chez ces patients, ce qui justifie une observation étroite sans TCSH immédiate. Cependant, la TCSH reste le traitement de choix pour une majorité de ces patients .

1. *Syndrome de Noonan (NS)*

- Le NS est un trouble autosomique dominant caractérisé par une dysmorphie faciale, une petite taille, un cou palmée, des anomalies cardiaques et des niveaux variables de troubles cognitifs. Des mutations germinales du PTPN11 (SHP2) sont observées chez la moitié des enfants atteints du NS, tandis que d'autres enfants peuvent présenter des mutations germinales du NRAS ou du KRAS [123].

-Les patients atteints de NS peuvent présenter au début de la petite enfance un TMD qui peut régresser spontanément. Parfois, les nourrissons atteints de NS et de TMD peuvent développer des complications mortelles associées à une leucocytose importante et à une infiltration d'organe, mais la thérapie cytoréductrice à la 6-mercaptopurine peut être efficace dans de tels cas . La maladie peut également évoluer en LMMJ classique avec le gain d'anomalies cytogénétiques supplémentaires. Une surveillance attentive est justifiée chez tout enfant atteint de NS et de maladie myéloproliférative transitoire.

2. Les mutations germinales de la CBL

- LMMJ se résorbent spontanément chez une proportion significative de patients présentant des mutations germinales de la CBL . Ces patients doivent être suivis de près et ne doivent être traités par TCSH qu'en cas de maladie évolutive et/ou de gain d'aberrations chromosomiques.

Dans un rapport, quatre des six enfants atteints de LMMJ et d'une mutation germinale du CBL qui n'ont pas reçu une TCSH étaient vivants sans preuve de LMMJ 7,5 à 18 ans après le diagnostic . Parmi les 23 enfants atteints de LMMJ et d'une mutation germinale du CBL enregistrés dans la base de données EWOG-MDS in Childhood, la probabilité de survie était la même pour les enfants ayant subi une TCSH (12 enfants) que pour ceux qui n'ont pas subi de TCSH (11 enfants) [124] .

Certains enfants ayant subi une TMD en association avec des mutations germinales de la CBL acquièrent des mutations supplémentaires (par exemple, perte de l'hétérozygotie de la CBL) et développent une évolution clinique plus typiquement agressive de la LMMJ. . Il n'existe pas de caractéristique clinique pronostique ni de marqueur de laboratoire corrélatif pour distinguer ces différents résultats[125].

Certains patients présentant des mutations germinales du CBL dont la LMMJ se résorbe spontanément développeront une vascularite plus tard dans leur vie. La TCSH semble supprimer le risque de vascularite, car aucun patient ayant subi une greffe de LMMJ et de mutations germinales du LCB avant la reconnaissance de cette lésion génétique n'a développé de vascularite, malgré une proportion importante de patients présentant un chimérisme mixte stable après l'TCSH.

3. Mutations RAS

- La majorité des patients présentant des altérations du RAS nécessitent une TCSH , mais une survie à long terme sans TCSH allogénique a été observée chez un petit nombre de nourrissons présentant une LMMJ avec des substitutions G12S de KRAS ou NRAS. Aucun type de RAS mutationnel spécifique n'a été associé à la LMMJ avec une évolution moins agressive, mais il a été observé que ceux qui ont survécu à une LMMJ mutée par le RAS sans TCSH avaient une HbF normale et un nombre de plaquettes plus élevé.

Même si aucune étude définitive n'est disponible pour démontrer la signification pronostique de ces paramètres hématologiques, nous proposons une observation rapprochée sans TCSH immédiate pour les enfants ayant subi une mutation RAS et qui ont une HbF normale et un nombre élevé de plaquettes, plutôt qu'une TCSH immédiate [126].



XIII. TRAITEMENT



À quelques exceptions près, LMMJ est une maladie mortelle si elle n'est pas traitée. La durée médiane de survie des patients n'ayant pas reçu de TCSH peut être aussi courte que 10 à 12 mois, avec une probabilité de survie de seulement 6 % à 10 ans.

Malgré les avancées majeures dans la compréhension de la physiopathologie de LMMJ, les options de traitement pour cette maladie restent limitées. En effet, à l'heure actuelle, la TCSH allogénique reste la seule stratégie potentiellement curative éprouvée pour les enfants affectés par ce trouble. Une nette supériorité de la TCSH par rapport aux autres stratégies de traitement a été démontrée depuis les premiers rapports sur cette maladie (probabilité de survie de 10 ans 0,39 contre 0,06 sans TCSH).

Au cours des dernières années, cependant, des thérapies ciblées sont explorées, dans le but principal de diminuer la charge tumorale pré-transplantation, et, espérons-le, le taux de rechute après TCSH.

A. TRANSPLANTATION DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES ALLOGENIQUE (ALLOGREFFE)

1. indications

Les enfants atteints de LMMJ et qui présentent une mutation soit NF1, soit somatique PTPN11 ou KRAS, et une grande proportion des patients présentant des mutations somatiques du SRAS doivent bénéficier immédiatement d'une TCSH allogénique[127, 128]. Inversement, les enfants présentant des mutations germinales du CBL, dont on sait qu'ils connaissent souvent une régression spontanée de la maladie, ne devraient pas se voir offrir une TCSH

immédiatement après le diagnostic et une stratégie de "surveillance et d'attente" devrait être mise en place [128].

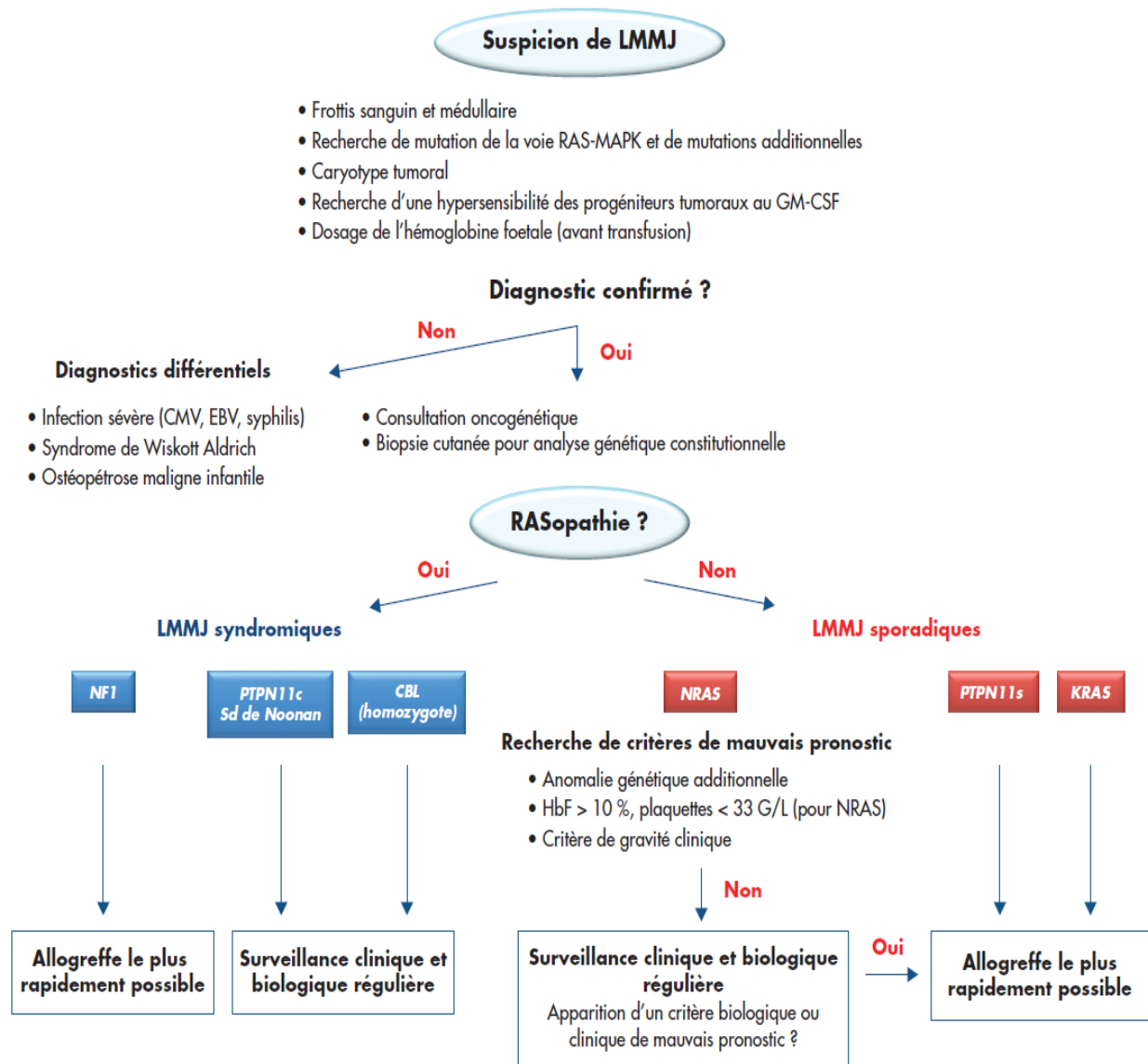


Figure 21 : Stratification thérapeutique des LMMJ. PTPN11s : PTPN11 somatique. PTPN11c : PTPN11 constitutionnel. HbF : hémoglobine foetale.[34]

La survie à long terme sans TCSH a également été signalée chez un petit nombre d'enfants porteurs de mutations RAS [129]. Matsuda et al. ont suggéré une évolution clinique légère chez les patients avec la substitution du G12S dans le NRAS. Bien que l'observation de la survie à long terme sans intervention chez des patients sporadiques atteints de LMMJ mutés par le RAS ait été confirmée par le groupe EWOG-MDS, aucune donnée ne semble étayer le rôle d'un type de RAS mutationnel spécifique dans les cas où l'évolution est moins agressive [130]. Dans le cadre de l'expérience de l'EWOG-MDS, les seuls paramètres observés chez les enfants atteints de LMMJ mutée par la RAS qui ont survécu sans TCSH étaient une HbF normale et une numération plaquettaire élevée. Par conséquent, en l'absence de marqueurs fiables capables d'identifier ces rares cas, une stratégie de "surveillance et d'attente" ne peut être conseillée qu'en présence de ces deux paramètres [128].

Des études plus récentes ont souligné le rôle des changements épigénétiques (méthylation aberrante de l'ADN et expression dérégulée des miRNA) dans la LMMJ [131, 132]. L'association de l'hyperméthylation de l'île CpG avec des facteurs de risque cliniques, tels que l'âge avancé et un taux d'HbF élevé au moment du diagnostic, ainsi que des résultats médiocres, a permis d'identifier l'hyperméthylation de l'ADN comme une caractéristique d'une variante agressive de la LMMJ. Il a également été démontré que la méthylation joue un rôle au cours de l'évolution clonale, certains sujets acquérant un phénotype plus méthylé lors de la rechute par rapport à leur statut de méthylation au moment du diagnostic [131]. L'analyse intégrative des profils de méthylation de l'ADN de génomique avec des modèles mutationnels, des changements de nombre de copies et des profils d'expression des gènes est

souhaitable dans le LMMJ pour explorer l'hypothèse si des signatures de méthylation de l'ADN distinctes sont liées aux modèles de mutation de la voie Ras. Cette approche épigénétique pourrait également permettre d'affiner davantage l'indication de la TCSH allogénique des enfants atteints de LMMJ porteurs de différentes lésions génétiques.

En utilisant le profilage de l'expression génétique, Helsmoortel et al. ont récemment décrit un sous-groupe de LMMJ caractérisé par une surexpression du gène oncofétal LIN28B, une faible expression des membres de la famille des microARN let-7 et de mauvais résultats [133].

2. Efficacité

La première GCSH réussie chez un patient atteint de LMMJ a été rapportée par le groupe de Seattle en 1979 [134]. Les premières expériences ultérieures de transplantation à partir d'un donneur familial correspondant à l'antigène leucocytaire humain (HLA) ou d'un parent partiellement apparié dans les années 1980-1990 ont montré que la TCSH était capable de guérir environ un tiers des enfants LMMJ, la rechute étant le cours majeur de l'échec du traitement[135].

Les résultats des transplantations de LMMJ se sont améliorés au cours des deux dernières décennies. En 2005, les groupes EWOG-MDS et European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) ont rapporté le résultat de 100 enfants atteints de JMML ayant reçu une TCSH, soit à partir d'un MFD ou d'un donneur non apparenté HLA-correspondant / 1-antigène-disparate. La probabilité de survie sans maladie (DFS) était de 52 % pour l'ensemble de la cohorte, avec une survie sans événement (EFS) à 5 ans de 55 % et 49 %, pour les enfants ayant reçu une TCSH, soit d'un donneur apparenté, soit d'un donneur

non apparenté, respectivement (P=NS). La rechute est la principale cause d'échec des transplantations, avec une incidence cumulée de 35 % [128].

Des résultats comparables ont été rapportés par la Société japonaise de pédiatrie L'hématologie, qui a analysé rétrospectivement les données de 27 enfants atteints de LMMJ ayant subi une TCSH, ce qui a donné une probabilité de DFS de 54 % [136].

Bien que les premières expériences du groupe EWOG-MDS/EBMT et du groupe de Seattle suggèrent une mortalité liée à la transplantation (TRM) plus élevée chez les receveurs de donneur non apparentés apparié (MUD) et de TCSH relative non appariée par rapport aux enfants ayant reçu une transplantation d' HLA-identique/1-antigène disparate [137, 138], des preuves plus récentes suggèrent un inconvénient minime ou nul de l'utilisation d'un MUD par rapport à l'utilisation d'un MFD [128, 139].

La transplantation de sang de cordon ombilical (UBCT) représente une option intéressante pour les enfants atteints de JMML ayant un besoin urgent de transplantation et dépourvus de MFD [140], en particulier en tenant compte du court intervalle de temps nécessaire pour identifier une unité UCB appropriée et du poids corporel généralement faible de ces patients.

Dans la plus grande analyse d'UCBT non liée au LMMJ, une estimation de 44% de DFS a été rapportée, cette valeur étant légèrement inférieure à celle observée après la transplantation à partir de différents donneurs/sources de CSH [140]. Toujours chez les receveurs de UCBT, la récurrence de la maladie était la principale cause d'échec du traitement (incidence cumulée de 33 %), tandis que la MRT était de 22 %. Les incidences cumulées de la maladie aiguë et chronique du greffon contre l'hôte (GvHD) de grade II-IV étaient comparables à celles rapportées dans les études utilisant des cellules BM/PB appariées aux HLA,

malgré une disparité HLA pertinente dans de nombreuses paires donneur/réципиendaire. De meilleurs résultats ont été observés en présence d'une disparité HLA plus faible (0-1).

Malgré le manque de données sur la TCSH HLA-haploidentique dans le LMMJ, elle peut être envisagée pour les quelques patients qui ont besoin d'une allogreffe urgente et qui n'ont pas de MFD approprié, de volontaire non apparenté ou d'unité UCBT non apparentée [141].

3. Régime de conditionnement

Le régime optimal de préparation à la TCSH en LMMJ n'a pas été formellement établi, des taux élevés de rechute étant observés quel que soit le régime de conditionnement utilisé.

Dans les premières expériences de TCSH pour traiter le LMMJ, la plupart des patients ont reçu une irradiation corporelle totale (ICT) dans le cadre du régime de conditionnement [135]. Compte tenu du très jeune âge de ces enfants, des protocoles sans ICT ont par la suite été préférés pour réaliser la myéloablation, afin d'éviter les séquelles associées à l'utilisation de la radiothérapie. De plus, dans une analyse rétrospective de l'EWOG-MDS, une meilleure EFS a été rapportée après des régimes à base de Busulfan (Bu) par rapport aux protocoles contenant des ICT chez les patients atteints de LMMJ (62 % contre 11 %, $p < 0,01$) [140].

Dans la plupart des rapports, le Bu a été utilisé en association avec d'autres médicaments cytotoxiques. En se basant sur l'hypothèse que les maladies des cellules souches caractérisées par une dormance cellulaire hors du cycle cellulaire (telles que la LMMJ) peuvent être potentiellement éradiquées par un protocole comprenant de multiples agents alkylants ayant une action non spécifique au cycle cellulaire, le groupe EWOGMDS/ EBMT a employé un

régime de conditionnement uniforme comprenant du Bu (16 mg/kg sur 4 jours), du cyclophosphamide (Cy) (60 mg/kg/jour pendant 2 jours consécutifs) et du melphalan (LPAM) (140 mg/m² en dose unique) [128]. L'incidence cumulée de TRM associée à l'utilisation de ce régime était de 13 %, avec une probabilité d'EFS sur 5 ans d'environ 50 %. Un petit essai clinique prospectif, mené par le groupe d'étude japonais sur la leucémie/le lymphome pédiatrique pour tenter de réduire le risque de TRM et d'échec de la greffe, a exploré l'utilisation d'un régime de conditionnement composé de Bu, de L-PAM et de fludarabine (Flu). Avec un suivi médian de 30 mois, 7 patients sur 10 étaient vivants et en rémission au moment de la déclaration [142].

Dans une analyse rétrospective portant sur 110 patients atteints de LMMJ ayant reçu une unité de UBCT non apparentée, aucune différence de résultat n'a été observée chez les enfants recevant soit le régime myéloablatif recommandé par le groupe EWOG-MDS, soit un autre protocole à base de Bu [140].

Une étude randomisée de phase II du Children's Oncology Group (COG) comparant un conditionnement Bu/Cy/L-PAM à un protocole Bu/Flu, pour tester l'hypothèse selon laquelle ce dernier schéma est associé à la fois à une TRM moindre et à une DFS comparable a été prématurément interrompue en raison d'un plus grand nombre d'événements chez les enfants recevant la combinaison Bu/Flu.

4. Prophylaxie de la GvHD et effet de la greffe contre la leucémie

Les protocoles les plus fréquemment utilisés pour la prophylaxie de la GvHD dans les transplantations de LMMJ sont la cyclosporine pour les receveurs de TCSH-MFD et la cyclosporine avec méthotrexate et globuline lymphocytaire anti-T (ATLG) pour les patients ayant subi une TCSH-MUD [143].

Bien que l'ajout de la sérothérapie à la prophylaxie de la GvHD ait soulevé des inquiétudes quant à la possibilité d'une réduction potentielle in vivo de l'effet du greffon contre la leucémie (GvL), son utilisation n'a pas entraîné une augmentation du taux de rechute chez les enfants atteints de LMMJ ayant reçu MUD-TCSH (soit par BM, PB ou UCBT).

Probablement en raison du jeune âge des enfants atteints de LMMJ, une incidence plus faible de GvHD aiguë (aGvHD) et chronique (cGvHD) a été observée chez ces patients, par rapport à d'autres maladies leucémiques . Les données disponibles suggèrent une incidence plus faible de rechute en présence d'une aGvHD de grade II-III chez les enfants atteints de LMMJ ayant reçu de l'UCBT [140], ainsi qu'une probabilité de survie plus élevée pour les patients souffrant de cGvHD que pour ceux qui n'en souffrent pas .

Comme la récurrence de la maladie représente la principale cause d'échec du traitement chez les patients ayant reçu une TCSH pour la LMMJ, des stratégies visant à optimiser l'effet de la GvL sont recommandées.

Il semble raisonnable d'utiliser une prophylaxie de faible intensité de la GvHD chez les enfants atteints de LMMJ présentant des mutations NF1, PTPN11 somatique ou NRAS, âgés de plus de 4 ans au moment du diagnostic ou présentant un taux de blastes >20% au moment de la TCSH, alors qu'une prophylaxie plus agressive de la GvHD devrait être envisagée chez les enfants porteurs de mutations KRAS, car ces derniers se caractérisent par un taux de rechute plus faible après une TCSH. En l'absence de GvHD, il est recommandé de réduire et d'arrêter rapidement la prophylaxie de la GvHD entre le 60-ème et le 180-ème jour après la TCSH. [128]

5. *Le rôle de la splénectomie*

Compte tenu de la splénomégalie caractéristique des enfants atteints de LMMJ, une splénectomie prétransplantation a été tentée chez certains patients dans le but de réduire la charge tumorale au moment de la TCSH et de promouvoir la greffe de cellules de donneur [137, 144]. Cependant, les données disponibles ne permettent pas de soutenir son utilisation sans discernement. En effet, ni la splénectomie avant la TCSH, ni la taille de la rate au moment de la transplantation n'ont influencé la probabilité d'EFS chez les patients atteints de LMMJ [127].

La splénectomie pourrait être prise en considération dans des contextes cliniques spécifiques, comme en cas d'hypersplénisme et/ou de réfractaire aux transfusions de plaquettes [128]. Dans tous les cas, la décision de procéder à une splénectomie ne devrait être prise qu'après avoir soigneusement pesé les avantages potentiels et les risques chirurgicaux (également liés à la numération plaquettaire généralement faible de ces patients), ainsi que les risques infectieux à long terme.

6. *Rechute*

Comme nous l'avons déjà mentionné, la rechute est la principale cause d'échec du traitement chez les patients atteints de LMMJ subissant une TCSH, avec une incidence cumulative rapportée de 30 à 50 % [128, 136, 140]. Elle survient généralement au cours de la première année suivant la TCSH, avec un pic à un moment médian de 2 à 6 mois [144].

Les facteurs associés à un risque plus élevé de récurrence de la maladie sont :

- ✓ Âge >4 ans [127]
- ✓ Pourcentage des blastes dans la moelle >20%. [127]
- ✓ Mutations PTPN11 [145]

- ✓ expression génétique de type AML [146]
- ✓ hyperméthylation des îles CpG dans certains gènes[131]

Le suivi post-transplantation au moyen d'une analyse PCR quantitative des marqueurs de répétition représente un outil utile pour identifier les patients atteints de LMMJ qui risquent une rechute prochaine. Chez ces patients, l'arrêt immédiat du traitement immunosuppresseur peut empêcher une progression rapide de la maladie [147, 148].

Les options de traitement pour les patients ayant une rechute manifeste après une TCSH allogénique sont limitées.

L'arrêt de la prophylaxie de la GvHD peut contrôler la leucémie chez un nombre limité de patients, mais pour les cas de non-réponse, ainsi que pour les patients qui rechutent après l'arrêt de la L'immunosuppression, les perfusions de lymphocytes de donneur (DLI) et une seconde TCSH ont été explorées. Alors que la première stratégie a été associée à de mauvais résultats , une seconde allogreffe provenant du même donneur ou d'un autre, avec une prophylaxie de faible intensité de la GvHD, peut être une thérapie de sauvetage efficace pour au moins un tiers des patients [149, 150].

B. CHIMIOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE

Jusqu'à présent, les options thérapeutiques non liées à la transplantation ont joué un rôle marginal dans le traitement de la LMMJ, se limitant essentiellement au contrôle de la maladie pour les patients en attente d'une TCSH ou comme traitement palliatif après une rechute après une TCSH [151].

Plusieurs stratégies chimiothérapeutiques ont été explorées pour tenter de réduire/contrôler la charge tumorale avant la TCSH, y compris des protocoles

intensifs dérivés de ceux employés dans la thérapie d'induction/consolidation de la LAM, des schémas de combinaison de type maintenance et la chimiothérapie à agent unique [151]. L'utilisation de la 6-mercaptopurine, le médicament le plus couramment utilisé avant la TCSH, soit en monothérapie, soit en combinaison avec de faibles doses de cytarabine, a entraîné des réponses partielles mais transitoires. Les protocoles de chimiothérapie intensive ont conduit à des résultats insatisfaisants, avec un risque de morbidité ou de décès lié à la thérapie [151], et sans influence documentée sur l'EFS post-transplantation ou l'incidence des rechutes [127]. Une combinaison de fludarabine et de cytarabine à forte dose a été employée chez des enfants présentant une maladie agressive ou une infiltration pulmonaire massive, ce qui a permis de contrôler la maladie de manière transitoire [128].

Néanmoins, aucune conclusion rigoureuse ou évaluation comparative ne peut être tirée concernant l'efficacité de ces approches thérapeutiques, principalement en raison du manque de critères uniformes utilisés pour évaluer la réponse au traitement [152]. Ainsi, à ce jour, aucun schéma de chimiothérapie standard administré avant la TCSH ne s'est avéré avoir un impact clair sur l'incidence des rechutes après la TCSH.

C. THERAPIES CIBLEES

Les progrès récents dans la définition du paysage génomique et épigénomique de la LMMJ ont conduit à la recherche de nouveaux médicaments candidats ciblant les nœuds pertinents de la leucémogenèse de la LMMJ .

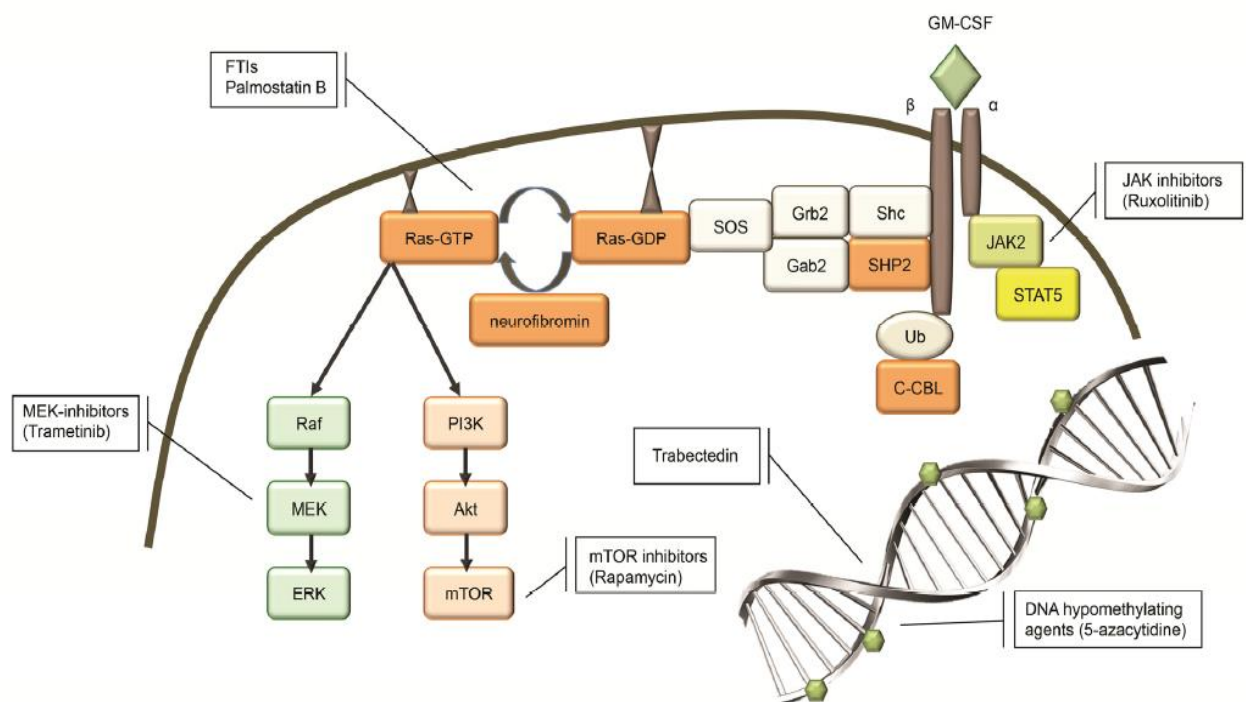


Figure 22 Nouveaux médicaments, récemment ou actuellement à l'étude, ciblant les nœuds pertinents de la leucéogénèse LMMJ.[153]

Compte tenu du rôle de l'hyperactivation de la signalisation Ras/MAPK dans l'étiopathogénèse de la LMMJ, la plupart des efforts ont été axés sur la recherche d'approches moléculaires pour cibler cette voie.

Les premières approches visaient à bloquer les modifications post traductionnelles de la protéine Ras par l'inhibition de l'enzyme farnesyltransférase [154]. Malheureusement, l'enthousiasme préclinique pour les inhibiteurs de farnésyltransférase (FTI) a été tempéré par des résultats cliniques insatisfaisants, probablement dus à un autre mécanisme d'activation de Ras par géranylgéranylation [154]. L'essai de phase II AAML0122 du COG a examiné l'efficacité et les toxicités aiguës de l'FTI R115777 (Zarnestra®), et n'a révélé aucune influence sur l'EFS [155].

D'autres cibles enzymatiques potentielles dans la voie Ras comprennent celles qui régulent le cycle de palmylation/dépalmylation. Il a été démontré que la palmostatine B, inhibiteur de la thioestérase 1 des acyl-protéines, induit une mauvaise localisation du NRasG12D loin de la membrane plasmique et réduit la croissance des colonies de CFU-GM [156]. Cet inhibiteur a le potentiel de perturber sélectivement la fonction oncogène des NRas et ne serait donc applicable qu'aux cas mutés par les NRAS.

Les orientations les plus prometteuses dans le domaine des thérapies anti-Ras comprennent le ciblage de la signalisation du Ras par l'inhibition de ses effecteurs en aval, à savoir les voies Raf/MEK/ERK et PI3K/Akt/mTOR.

Les preuves précliniques suggèrent que les inhibiteurs de la MEK peuvent corriger la myéloprolifération chez les souris Nf1 et Kras-mutant en modulant le comportement aberrant des cellules progénitrices de la BM, ce qui entraîne une amélioration durable des paramètres hématologiques et une réduction de la taille de la rate [157, 158].

Un essai de phase II du Children's Oncology Group (COG) visant à évaluer le taux de réponse au tramétinib, un inhibiteur de la MEC, chez les enfants présentant une rechute ou un état réfractaire au LMMJ est actuellement en cours.

Comme des études récentes ont mis en évidence un rôle de la cascade PI3K-Akt-mTOR dans le LMMJ, des molécules ciblant cette voie sont maintenant à l'étude. Liu et al. ont démontré une interaction accrue entre le mutant Shp2 associé à la leucémie et Gab2, une protéine d'échafaudage importante pour la signalisation PI3K/Akt, qui, à son tour, active la voie mTOR dans les cellules leucémiques Ptpn11E76K/+. L'inhibition de la signalisation mTOR au moyen de la rapamycine a entraîné une atténuation du phénotype LMMJ chez les souris Ptpn11E76K/+ (c'est-à-dire une diminution du nombre de

globules blancs et de la taille de la rate) [159]. En outre, il a été démontré que le médicament corrige l'hypersensibilité caractéristique au GM-CSF des cellules de LMMJ mutées par le PTPN11 en culture. Cependant, les données in vivo sur l'utilisation de la rapamycine font défaut.

Les réseaux de signalisation aberrants censés être impliqués dans la pathogénèse des LMMJ, au-delà des deux grandes cascades en aval déclenchées par l'activation Ras, comprennent d'autres voies en aval du récepteur du GM-CSF, à savoir la phosphorylation de la CBL par une kinase de la famille Src et par la voie JAK2/STAT5.

Des données récentes suggèrent que l'inhibition de la kinase de la famille Src par le dasatinib, une multikinase qui cible également la famille Src, est capable d'atténuer le phénotype de croissance hypersensible spontanée et induite par le GM-CSF des cellules mononucléaires en raison de l'expression élevée de kinases dans la LMMJ mutée par le CBL [160].

L'hyperphosphorylation de STAT5 activée par JAK2 en réponse au GM-CSF a été identifiée comme une marque de fabrique du LMMJ [161], ce qui justifie une autre la thérapie ciblée, c'est-à-dire l'inhibition pharmacologique du JAK2. Les résultats d'un essai COG de phase I étudiant l'inhibiteur JAK Ruxolitinib chez les enfants atteints de tumeurs solides réfractaires, de leucémies ou de MNP ont été récemment publiés [162]. Sur les 3 patients recrutés, 2 présentaient une maladie stable à la fin du premier mois, tandis qu'un patient souffrant de LMMJ en rechute a reçu 5 cycles de chimiothérapie avant de répondre aux critères de progression de la maladie.

Kong et al. ont démontré que l'inhibition combinée des voies MEK/ERK et JAK/STAT pouvait bloquer efficacement la croissance des cellules LMMJ humaines et murines in vitro plus longtemps que l'inhibiteur MEK seul [163].

La preuve d'une méthylation aberrante de l'ADN dans la LMMJ a fourni une justification pour l'utilisation de l'agent hypométhylateur de l'ADN, la 5-azacytidine. L'utilisation de la 5-azacytidine chez un patient atteint de LMMJ présentant une mutation du RAS et une monosomie 7 a été signalée pour la première fois en 2009 par Furlan et al. qui ont observé une réponse hématologique et moléculaire impressionnante, avec une réduction documentée de la méthylation aberrante de l'ADN [164]. Plus récemment, le groupe d'étude EWOG-MDS a collecté rétrospectivement des données sur 12 enfants atteints de LMMJ qui ont reçu un traitement non conforme à l'étiquette avec une faible dose de 5-azacytidine avant la TCSH (n=9) ou pour une rechute de la maladie (n=3) [165]. Une médiane de 5,5 cycles (intervalle 1-11) a été administrée, sept enfants recevant 100 mg/m² de 5-azacytidine par voie intraveineuse pendant 5 jours consécutifs tous les 28 jours, et 5 patients recevant 50 à 100 mg/m² par voie intraveineuse ou sous-cutanée pendant 5-7 jours tous les 28 à 42 jours. Parmi les 9 enfants traités avant la TCSH, 3 ont obtenu une réponse clinique complète (CR) (normalisation de la numération globulaire et de la taille de la rate), avec une réponse cytogénétique chez les 2 patients atteints de monosomie 7 (le caryotype leucémique était normal au moment du diagnostic chez l'autre enfant avec une CR). Deux des 3 patients avec CR étaient porteurs d'une mutation somatique PTPN11 ou KRAS, qui est devenue indétectable après 6 et 7 cycles, respectivement (le matériel pour l'analyse mutationnelle sous 5-azacytidine n'était pas disponible chez le troisième enfant). Les 3 enfants traités à la 5-azacytidine pour une récurrence de la maladie après une TCSH ont obtenu une rémission clinique partielle ou une stabilisation de la maladie pendant 4 cycles avant de progresser. Sur la base de ces résultats préliminaires, une étude multicentrique de phase II visant à évaluer la pharmacocinétique, la

pharmacodynamie, la sécurité et l'activité de la 5-azacytidine chez les enfants atteints de LMMJ récemment diagnostiquée avant la TCSH a été conçue et est actuellement en cours.

Bien que la 5-azacytidine ne soit pas censée être curative à terme dans le cas de la LMMJ, l'objectif de cette étude serait de réduire la charge de morbidité dans la fenêtre prétransplantation avec une toxicité minimale, afin d'améliorer le OS après la transplantation.

Récemment, on a émis l'hypothèse que la trabectine, un composé utilisé comme thérapie de deuxième ligne pour les adultes atteints de différentes tumeurs solides et capable de provoquer une déplétion sélective des cellules de la lignée myélomonocytaire, a un effet antitumoral sur les troubles myélodysplasiques/myéloprolifératifs, tels que la LMMJ et la LMMC. En se liant au sillon mineur de l'ADN, la trabectine agit en inhibant les mécanismes de réparation de l'ADN [166], en modulant la transcription [167], en activant l'apoptose dépendant de la caspase-8 et en augmentant l'expression des récepteurs du ligand inducteur d'apoptose lié au facteur de nécrose tumorale [168]. De plus, il est censé affecter le microenvironnement de la tumeur en agissant sur les macrophages associés à la tumeur. Pour ces raisons, Romano et al. ont étudié les effets in vitro de la trabectine sur les monocytes malins et les progéniteurs hématopoïétiques, isolés de patients atteints de LMMJ et de LMMC, ainsi que sur les lignées cellulaires THP-1 et MV-4-11 [169].

Ils ont démontré une forte activité cytotoxique de la trabectine dans ces cellules malignes, avec une apoptose fortement induite et une inhibition de la croissance des progéniteurs hématopoïétiques (CFU-GM).

La concentration à laquelle le médicament a présenté ces effets était similaire à celle obtenue dans le plasma des patients recevant le médicament à

des doses tolérables. Toutefois, des études in vivo sont nécessaires pour étudier plus en détail la sécurité et l'efficacité clinique de la trabectine chez les enfants atteints de LMMJ.

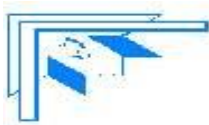


XIV. CONCLUSION



Malgré l'amélioration de la compréhension des bases moléculaires, la LMMJ reste l'une des hémopathies pédiatriques ayant le pronostic le plus sombre. Si les bases biologiques de la LMMJ offrent plusieurs cibles thérapeutiques potentielles, aucune molécule n'a permis, à ce jour, d'améliorer le pronostic des patients. Le seul traitement efficace reste donc aujourd'hui la greffe de CSH, qui offre une possibilité de guérison à 50 % des patients. Néanmoins, qu'il s'agisse des formes syndromiques ou sporadiques, on note une amélioration récente de la stratification thérapeutique. En effet, on est aujourd'hui en mesure de déterminer avec plus de précision les patients qui pourront bénéficier d'une simple surveillance au lieu d'un traitement par allogreffe. Le développement des thérapeutiques ciblées sur la voie RAS et sur les voies de signalisation en aval de RAS et du récepteur au GM-CSF constituent le principal espoir thérapeutique pour les patients atteints de LMMJ. Cependant, bien que les voies de signalisation et les bases génétiques soient mieux caractérisées et que des modèles murins existent, on peut regretter le peu d'études cliniques ouvertes à l'heure actuelle. Le jeune âge des patients, la rareté de la pathologie et l'absence de lignée cellulaire de LMMJ expliquent en partie ce problème. Une autre barrière à laquelle se heurte le développement de nouvelles molécules est le manque de biomarqueur permettant d'évaluer la qualité de la réponse au traitement. Malgré les efforts d'harmonisation, les critères d'évaluation reposent essentiellement sur des données cliniques, cytologiques et de recherche de l'altération génétique initiatrice qui manquent encore de sensibilité. L'amélioration de la prise en charge des LMMJ passera donc également par la mise au point de nouvelles techniques de suivi de la maladie résiduelle. Cela permettra aux cliniciens de disposer d'un outil précis de

suivi de la maladie en post greffe et constituera également un moyen d'évaluation de la réponse dans le cadre des essais thérapeutiques.



XV. RESUMES



RESUME

Titre : Leucémie myélomonocytaire juvénile : les avancées thérapeutiques

Auteur : ASMAE LOTFI

Encadrant : Professeur Benkirane Souad

Mots clés : leucémie myélomonocytaire juvénile, RAS, syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif, pédiatrie.

La leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) est un syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif agressif de la petite enfance, liée à une hyperactivation de la voie de signalisation RAS/MAP-kinase . c'est une pathologie rare qui touche le petit enfant (âge médian 2 ans) avec une prédominance masculine .Une particularité de la LMMJ est sa fréquente survenue dans un contexte de syndrome génétique prédisposant tels que le syndrome de Noonan , la neurofibromatose de type 1 , et le syndrome de CBL regroupées sous le terme de RASopathies . Elle s'agit d'une hémopathie difficile à diagnostiquer. La présentation clinique est polymorphe. Cependant, la monocytose persistante, le myélogramme et la cytogénétique permettent de confirmer le diagnostic. La LMMJ conserve un pronostic sombre. Le traitement de référence reste aujourd'hui la greffe de cellules souches hématopoïétiques qui permet de guérir environ 50 % des enfants. Les espoirs se concentrent sur les agents déméthylants et sur l'utilisation de thérapeutiques ciblées sur les voies de signalisation dérégulées dans la LMMJ.

Les objectifs de ce travail : Comprendre la physiopathologie de la LMMJ et étudier son épidémiologie ; Savoir comment établir le diagnostic de la LMMJ et la différencier des autres pathologies ; Connaitre le pronostic de la LMMJ ainsi que les dernières recommandations et modalités thérapeutiques.

ABSTRACT

Title : Juvenile myelomonocytic leukemia : therapeutic advances

Author : ASMAE LOTFI

Supervisor : Professor Benkirane Souad

Key words: juvenile myelomonocytic leukemia, Ras, myelodysplastic/myeloproliferative syndrome, pediatry.

Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) is an aggressive myelodysplastic/myeloproliferative syndrome of early childhood, linked to hyperactivation of the RAS/MAP-kinase signalling pathway. It is a rare disease affecting young children (median age 2 years) with a male predominance. A particularity of JMML is that it frequently occurs in the context of predisposing genetic syndromes such as Noonan syndrome, neurofibromatosis type 1, and CBL syndrome, which are grouped under the term RASopathies. It is a hemopathy that is difficult to diagnose. The clinical presentation is polymorphic. However, persistent monocytosis, myelogram and cytogenetics confirm the diagnosis. The prognosis for JMML remains sombre. The reference treatment today remains hematopoietic stem cell transplantation, which cures about 50% of children. Hopes are focused on demethylating agents and the use of therapeutics targeted at the deregulated signalling pathways in JMML.

The objectives of this work is: To understand the pathophysiology of JMML and study its epidemiology; To know how to diagnose JMML and differentiate it from other pathologies; To know the prognosis of JMML as well as the latest recommendations and therapeutic modalities.

ملخص

العنوان: ابيضاض الدم النقوي الوحيد اليفعي : المستجدات الطبية

المؤلف: أسماء لطفي

المؤطر: الأستاذة بنكيران سعاد

الكلمات المفتاحية: ابيضاض الدم النقوي الوحيد اليفعي , Ras , متلازمة خلل التنسج النقوي /التكاثر النقوي ,طب الاطفال

ابيضاض الدم النقوي الوحيد اليفعي هو متلازمة خلل التنسج النقوي /التكاثر النقوي و هو مرض خبيث يصيب الاطفال و يكون سبب بدايتها هو فرط تنشيط مسار إشارات RAS / MAP1 - كيناز و هو مرض نادر يصيب الأطفال (متوسط العمر سنتين) و يزيد احتمال إصابة الذكور اكثر من الاناث . الأطفال الذين لديهم الورم العصبي الليفي من النوع الأول (NF1) ومتلازمة نونان (PTPN11) و متلازمة CBL معرضون لخطر أكبر من الإصابة بابيضاض الدم النقوي الوحيد اليفعي. انه مرض صعب التشخيص. الاعراض السريرية متعددة الاشكال مع ذلك ، يمكن أن تؤكد كثرة الوحيدات المستمرة ، وتصوير النخاع ، وعلم الوراثة الخلوية التشخيص. ويبقى امد الحياة غامضا . حالياً، العلاج الوحيد لابيضاض الدم النقوي الوحيد اليفعي والذي يقدم الأمل في الشفاء الطويل الأمد هو زراعة الخلايا المكونة للدم. والتي يمكن أن تعالج حوالي 50٪ من الأطفال .و تركز الآمال على العلاج الكيميائي، أو العلاج الموجّه لعلاج ابيضاض الدم النقوي الوحيد اليفعي .

أهداف هذا العمل: فهم فيزيولوجيا ابيضاض الدم النقوي الوحيد اليفعي ودراسة وبائياتها ; معرفة كيفية تشخيصها وتمييزها عن الأمراض الأخرى ؛ التعرف التوقعات المتعلقة بهذا المرض بالإضافة إلى أحدث التوصيات والطرق العلاجية.



XVI. REFERENCES



1. *CHU Robert-Debré, APHP, Département de génétique, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France*
2. *Inserm UMR1131, Institut universitaire d'hématologie, Université Paris-Diderot, Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France*
3. *CHU Robert-Debré, APHP, Service d'immuno-hématologie pédiatrique, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France*
4. *Robb J. Cytokine receptors and hematopoietic differentiation. Oncogene 2007;26:6715.*
5. *cour de médecine France.*
6. *Solmitz W. Ein Fall von myeloischer Leukämie im ersten Lebensalter. Zeitschr f Kinderh. 1924;38:146-158.*
7. *Cooke JV. Chronic myelogenous leukemia in children. J Pediatr. 1953;42:537-550.*
8. *Bernard J, Seligmann M, Acar J. La Leucémie myéloïde chronique de l'enfant. Etude de vingt observations. Arch Fr Pediatr. 1962;19:881-894.*
9. *Castro-Malaspina H, Schaison G, Passe S, et al. Subacute and chronic myelomonocytic leukemia in children (juvenile CML). Clinical and hematologic observations, and identification of prognostic factors. Cancer. 1984;54(4):675-686.*
10. *Humbert JR, Hathaway WE, Robinson A, Peakman DC, Githens JH. Pre-leukemia in children with a missing bone marrow C chromosome and a myeloproliferative disorder. Br J Haematol.*
11. *Blood First Edition Paper, prepublished online January 22, 2019; DOI 10.1182/blood-2018-11-844688.*
12. *Stephen AG, Esposito D, Bagni RK, McCormick F. Dragging ras back in the ring. Cancer Cell 2014 ; 25 : 272-81.*
13. *Flex E, Jaiswal M, Pantaleoni F, et al. Activating mutations in RRAS underlie a phenotype within the RASopathy spectrum and contribute to leukaemogenesis. Hum Mol Genet 2014 ; 23 : 4315-27.*
14. *Cavé H, Caye A, Ghedira N, et al. Mutations in RIT1 cause Noonan syndrome with possible juvenile myelomonocytic leukemia but are not*

- involved in acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Hum Genet* 2016 ; 24 : 1124-31.
15. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2013 ; 14 : 355-69.
 16. Shannon KM, O'Connell P, Martin GA, et al. Loss of the normal *NF1* allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 597-601.
 17. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001 ; 29 : 465-8.
 18. Tartaglia M, Niemeyer CM, Fragale A, et al. Somatic mutations in *PTPN11* in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Nat Genet* 2003 ; 34 : 148-50.
 19. Araki T, Mohi MG, Ismat FA, et al. Mouse model of Noonan syndrome reveals cell type – and gene dosage-dependent effects of *Ptpn11* mutation. *Nat Med* 2004 ; 10 : 849-57.
 20. Xu D, Liu X, Yu W-M, et al. Non-lineage/stage-restricted effects of a gain-of-function mutation in tyrosine phosphatase *Ptpn11* (*Shp2*) on malignant transformation of hematopoietic cells. *J Exp Med* 2011 ; 208 : 1977-88.
 21. Mulero-Navarro S, Sevilla A, Roman AC, et al. Myeloid dysregulation in a human induced pluripotent stem cell model of *Ptpn11* – associated juvenile myelomonocytic leukemia. *Cell Rep* 2015 ; 13 : 504-15.
 22. Gandre-Babbe S, Paluru P, Aribéana C, et al. Patient-derived induced pluripotent stem cells recapitulate hematopoietic abnormalities of juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 2013 ; 121 : 4925-9.
 23. Pérez B, Mechinaud F, Galambrun C, et al. Germline mutations of the *CBL* gene define a new genetic syndrome with predisposition to juvenile myelomonocytic leukaemia. *J Med Genet* 2010 ; 47 : 686-91.
 24. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, et al. Germline *CBL* mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 794-800.
 25. Terra Lashoa, Mrinal M. Patnaikb, Best Practice & Research Clinical Haematology. 2020.

26. Xu D, Wang S, Yu W-M, et al. A germline gain-of-function mutation in *Ptpn11* (*Shp-2*) phosphatase induces myeloproliferative disease by aberrant activation of hematopoietic stem cells. *Blood* 2010 ; 116 : 3611-21.
27. Chan G, Kalaitzidis D, Usenko T, et al. Leukemogenic *Ptpn11* causes fatal myeloproliferative disorder via cell-autonomous effects on multiple stages of hematopoiesis. *Blood* 2009 ; 113 : 4414-24.
28. Flotho C, Valcamonica S, Mach-Pascual S, et al. Ras mutations and clonality analysis in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). *Leukemia* 1999 ; 13 : 32-7.
29. Wang T, Li C, Xia C, et al. Oncogenic *NRAS* hyper-activates multiple pathways in human cord blood stem/progenitor cells and promotes myelomonocytic proliferation in vivo. *Am J Transl Res* 2015 ; 7 : 1963-73.
30. Zhang J, Wang J, Liu Y, et al. Oncogenic *Kras*-induced leukemogenesis: hematopoietic stemcells as the initial target and lineage-specific progenitors as the potential targets for final leukemic transformation. *Blood* 2009 ; 113 : 1304-14.
31. Leoncini PP, Vitullo P, Di Florio F, Tocco V, Cefalo MG, Pitisci A, Girardi K, Niemeyer C, Locatelli F, Bertaina A. Whole Genome MBD-seq reveals different CpG methylation patterns in Azacytidine-treated Juvenile Myelomonocytic Leukaemia (JMML) patients. *Br J Haematol*. 2017 Aug 2. doi: 10.1111/bjh.14876.
32. Leoncini PP, Bertaina A, Papaioannou D, Flotho C, Masetti R, Bresolin S, Menna G, Santoro N, Zecca M, Basso G, Nigita G, Veneziano D, Pagotto S, D'Ovidio K, Rota R, Dorrance A, Croce CM, Niemeyer C, Locatelli F, Garzon R. MicroRNA fingerprints in juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) identified miR-150-5p as a tumor suppressor and potential target for treatment. *Oncotarget*. 2016 Aug 23;7(34):55395-55408.
33. <https://med.stanford.edu/bertainalab/research/JMML.html>.
34. Marion Strullu, H.C., leucemie myelomonocytaire juvenile. Juvenile myelomonocytic leukemia, 2017.
35. <https://www.medq.fr/wp-content/uploads/2018/06/Incidence-des-cancers-chez-lenfant.png>.

36. Walter MJ, Ding L, Shen D, Shao J, Grillot M, McLellan M, et al. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2011 Jul;25(7):1153-8.
37. de Vries AC, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM. Molecular basis of juvenile myelomonocytic leukemia. *Haematologica*. 2010 Feb;95(2):179-82.
38. Dicker F, Haferlach C, Sundermann J, Wendland N, Weiss T, Kern W, et al. Mutation analysis for RUNX1, MLL-PTD, FLT3-ITD, NPM1 and NRAS in 269 patients with MDS or secondary AML. *Leukemia*. 2010 Aug;24(8):1528-32.
39. Passmore SJ, Chessells JM, Kempinski H, Hann IM, Brownbill PA, Stiller CA. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. *Br J Haematol*. 2003 Jun;121(5):758-67.
40. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller- Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting--Airlie House, Virginia, November, 1997. *Hematol J*. 2000;1(1):53-66.
41. registre DCOG (2005-2010).
42. c.Stiller , Oxford University Press ,2007.
43. Vardiman JW, Brunning RD, Arber DA, et al. Introduction and overview of the classification of the myeloid neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed., Lyon: IARC Press; 2008. .
44. Niemeyer CM, Fenu S, Hasle H, et al. Differentiating juvenile myelomonocytic leukemia from infectious disease. *Blood* 1998;91:365–6.
45. Azma RZ, Zarina AL, Hamidah A, et al. Juvenile myelomonocytic leukaemia: a case series. *Malaysian J Pathol* 2009;31:121–8. .
46. Arico M, Biondi A, Pui CH. Juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 1997;90:479–88.
47. Niemeyer CM, Arico M, Basso G, et al. Chronic myelomonocytic leukaemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. *Blood* 1997;89:3534–43. .

48. Passmore SJ, Hann IM, Stiller CA, et al. Pediatric myelodysplasia: a study of 68 children and a new prognostic scoring system. *Blood* 1995;85:1742–50. .
49. EWOG-MDS. Clinical trial protocol EWOG-MDS, prospective non randomized multi-center study for epidemiology and characterization of myelodysplastic syndromes (MDS) and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) in childhood 2006; 2007, <http://www.ewog-mds.org>.
50. Niemeyer et al , blood , 1997
51. Niemeyer CM, Arico M, Basso G, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS). *Blood*. 1997 May 15;89(10):3534-43.
52. Arico M, Biondi A, Pui CH. Juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 1997 Jul 15;90(2):479-88.
53. <https://www.haematologica.org/article/view/4622>.
54. Castro-Malaspina H, S.G., Passe S, et al. Subacute and chronic myelomonocytic leukemia in children (juvenile CML). Clinical and hematologic observations, and identification of prognostic factors. *Cancer*. 1984 Aug 15;54(4):675-86.
55. Luna-Fineman S, S.K., Atwater SK, et al. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood: a study of 167 patients. *Blood*. 1999 Jan 15;93(2):459-66.
56. Kratz CP, N.C., Castleberry RP, Cetin M, Bergstrasser E, Emanuel PD, Hasle H, Kardos G, Klein C, Kojima S, Sary J, Trebo M, Zecca M, Gelb BD, Tartaglia M, Loh ML (2005) The mutational spectrum of PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. *Blood* 106(6):2183–2185.
57. Passmore SJ, H.I., Stiller CA, et al. Pediatric myelodysplasia: a study of 68 children and a new prognostic scoring system. *Blood*. 1995 Apr 01;85(7):1742-50.
58. Swerdlow SH, C.E., Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, fourth edition. Lyon, France: IARC; 2017.

59. Locatelli F, N.C.H.I.t.j.m.l.B.F.-.
60. Arico M, B.A., Pui CH. Juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 1997 Jul 15;90(2):479-88.
61. Lachenaud J, Strullu M, Baruchel A, Cavé H. [Juvenile myelomonocytic leukemias]. *Bull Cancer*. mars 2014;101(3):302-13.
62. Gaipa G, B.C., Longoni D, et al. Aberrant GM-CSF signal transduction pathway in juvenile myelomonocytic leukemia assayed by flow cytometric intracellular STAT5 phosphorylation measurement. *Leukemia*. 2009;23(4):791-793.
63. Hasegawa D, B.C., Giordan M, et al. Validation of flow cytometric phospho-STAT5 as a diagnostic tool for juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood Cancer J*. 2013;3(11):e160.
64. Padron E, P.J., Kunigal S, et al. GM-CSF-dependent pSTAT5 sensitivity is a feature with therapeutic potential in chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2013;121(25):5068-5077.
65. Kotecha N, F.N., Irish JM, et al. Single-cell profiling identifies aberrant STAT5 activation in myeloid malignancies with specific clinical and biologic correlates. *Cancer Cell*. 2008;14(4):335-343.
66. https://www.researchgate.net/publication/23299559_Single-Cell_Profiling_Identifies_Aberrant_STAT5_Activation_in_Myeloid_Malignancies_with_Specific_Clinical_and_Biologic_Correlates.
67. Niemeyer CM, A.M., Basso G, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS). *Blood*. 1997 May and 15;89(10):3534-43.
68. Faramarz Naeim and P. Nagesh Rao ;Myelodysplastic/Myeloproliferative Diseases chapter 10.
69. Sonia Meynier, Frédéric Rieux-Laucat;After 95 years, it's time to eRAs JMML;Blood Reviews 2020.
70. Niemeyer CM, Arico M, Basso G, et al; European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS). Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. *Blood*. 1997;89(10):3534-3543.

71. Steinemann D, Arning L, Praulich I, et al. Mitotic recombination and compound-heterozygous mutations are predominant NF1-inactivating mechanisms in children with juvenile myelomonocytic leukemia and neurofibromatosis type 1. *Haematologica*. 2010;95(2):320-323.
72. M.Benessahraoui et al. ; *archives de pediatrie* 10 (2003) 891-894.
73. Niemeyer CM. RAS diseases in children. *Haematologica*. 2014;99(11):1653-1662.
74. Yabe M, Ohtsuka Y, Watanabe K, et al; Japanese Pediatric Myelodysplastic Syndrome Study Group. Transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective study of 30 children treated with a regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan. *Int J Hematol*. 2015;101(2):184-190.
75. Takagi M, Piao J, Lin L, et al. Autoimmunity and persistent RAS-mutated clones long after the spontaneous regression of JMML. *Leukemia*. 2013;27(9):1926-1928.
76. Lipka DB, Witte T, Toth R, et al. RAS-pathway mutation patterns define epigenetic subclasses in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Commun*. 2017;8(1):2126.
77. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, et al. Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet*. 2010;42(9):794-800.
78. Loh ML, Sakai DS, Flotho C, et al. Mutations in CBL occur frequently in juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(9):1859-1863.
79. Lachenaud et al, *Bulletin du Cancer*, 2014(47). N= 107 patients.
80. <https://www.intechopen.com/online-first/juvenile-myelomonocytic-leukemia-jmml-a-mimicker-of-kmt2a-rearranged-acute-myeloid-leukemia-aml#tab3>
81. 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;127(20):2391-405.

82. Arber DA et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016.
83. Vardiman JW et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-951.
84. Cazzola M et al. Myelodysplastic/myeloproliferative Neoplasms. *ASH Education Program Book* 2011,pp 264-272.
85. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 ; 127 : 2391-405.
86. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013;14:355–69.
87. Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BA. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet.* 1993 Aug;53(2):305–13.
88. Sabbagh A, Pasmant E, Laurendeau I, Parfait B, Barbarot S, Guillot B, et al. Unravelling the genetic basis of variable clinical expression in neurofibromatosis 1. *Hum Mol Genet.* 2009 Aug 1;18(15):2768–78.
89. Araki T, Mohi MG, Ismat FA, Bronson RT, Williams IR, Kutok JL, et al. Mouse model of Noonan syndrome reveals cell type– and gene dosage–dependent effects of Ptpn11 mutation. *Nature Medicine.* 2004 Aug;10(8):849–57.
90. Schubbert S, Lieu K, Rowe SL, Lee CM, Li X, Loh ML, et al. Functional analysis of leukemia-associated PTPN11 mutations in primary hematopoietic cells. *Blood.* 2005 Jul 1;106(1):311–7.
91. Strullu M, Caye A, Cassinat B, Fenneteau O, Touzot F, Blauwblomme T, et al. In hematopoietic cells with a germline mutation of CBL, loss of heterozygosity is not a signature of juvenile myelo-monocytic leukemia. *Leukemia.* 2013 Dec;27(12):2404–7.
92. Aricò M, Biondi A, Pui C-H. Juvenile Myelomonocytic Leukemia. *Blood.* 1997 Jul 15;90(2):479–88.
93. Matsuda K, Shimada A, Yoshida N, Ogawa A, Watanabe A, Yajima S, et al. Spontaneous improvement of hematologic abnormalities in patients

- having juvenile myelomonocytic leukemia with specific RAS mutations. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5477–80.
94. Flotho C, Kratz CP, Bergsträsser E, Hasle H, Starý J, Trebo M, et al. Genotype-phenotype correlation in cases of juvenile myelomonocytic leukemia with clonal RAS mutations. *Blood*. 2008 Jan 15;111(2):966–7.
 95. Calvo KR, Price S, Braylan RC, Oliveira JB, Lenardo M, Fleisher TA, et al. JMML and RALD (Ras-associated autoimmune leukoproliferative disorder): common genetic etiology yet clinically distinct entities. *Blood*. 2015 Apr 30;125(18):2753–8.
 96. Niemela JE, Lu L, Fleisher TA, Davis J, Caminha I, Natter M, et al. Somatic KRAS mutations associated with a human nonmalignant syndrome of autoimmunity and abnormal leukocyte homeostasis. *Blood*. 2011 Mar 10;117(10):2883–6.
 97. Lanzarotti N, Bruneau J, Trinquand A, Stolzenberg M-C, Neven B, Fregeac J, et al. RAS-associated lymphoproliferative disease evolves into severe juvenile myelo-monocytic leukemia. *Blood*. 2014 Mar 20;123(12):1960–3.
 98. Tüfekçi Ö, Koçak Ü, Kaya Z, Yenicesu İ, Albayrak C, Albayrak D, et al. Juvenile Myelomonocytic Leukemia in Turkey: A Retrospective Analysis of Sixty-five Patients. *Turk J Haematol*. 2018 Mar;35(1):27–34.
 99. Lipka DB, Witte T, Toth R, et al. RAS-pathway mutation patterns define epigenetic subclasses in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Commun*. 2017;8(1):2126. Published 2017 Dec 19.
 100. Stieglitz E, Mazor T, Olshen AB, et al. Genome-wide DNA methylation is predictive of outcome in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Commun*. 2017;8(1):2127. Published 2017 Dec 19. doi:10.1038/s41467-017-02178-9.
 101. Lipka et al, *Nat Commun*, 2017(96).
 102. 2018;2018(1):307-312., *N.C.J.g.a.d.H.A.S.H.E.P.*
 103. Kanayama T, I.T., Kawabe Y, et al. KMT2A-rearranged infantile acute myeloid leukemia masquerading as juvenile myelomonocytic leukemia. *Int J Hematol*. 2018;108(6):665-669.

104. Czuchlewski DR, R.K.A.m.l.w.t.M.-K.A.I.V.M., Auerbach A, editor. *Diagnostic Pathology: Molecular Oncology*. Philadelphia:Elsevier;2016:5-114.
105. Saad AA, B.I., Zachariah M, Wali Y. KMT2A-MLLT3 AML Masquerading as JMML may Disguise Fatal Leukemia. *Oman Med J*. 2019;34(6):553-555.
106. Calvo KR, P.S., Braylan RC, et al. JMML and RALD (Ras-associated autoimmune leukoproliferative disorder): common genetic etiology yet clinically distinct entities. *Blood*. 2015;125(18):2753-2758. .
107. Ganapathi, K.A., Schafernak, K.T., Rao, V.K. et al. Pediatric myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms and related diseases. *J Hematopathol* 8, 159-167 (2015).
108. Herrod HG, Dow LW, Sullivan JL. Persistent epstein-barr virus infection mimicking juvenile chronic myelogenous leukemia: immunologic and hematologic studies. *Blood* 1983; 61:1098.
109. Nishio N, Takahashi Y, Tanaka M, et al. Aberrant phosphorylation of STAT5 by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in infant cytomegalovirus infection mimicking juvenile myelomonocytic leukemia. *Leuk Res* 2011; 35:1261.
110. Bader-Meunier B, Tchernia G, Miélot F, et al. Occurrence of myeloproliferative disorder in patients with Noonan syndrome. *J Pediatr* 1997; 130:885.
111. Hoyoux C, Dresse MF, Forget P, et al. Osteopetrosis mimicking juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Int* 2014; 56:779.
112. Yoshimi A, Kamachi Y, Imai K, et al. Wiskott-Aldrich syndrome presenting with a clinical picture mimicking juvenile myelomonocytic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:836.
113. Niemeyer CM, Arico M, Basso G, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS). *Blood* 1997; 89:3534.
114. Matsuda K, Shimada A, Yoshida N, et al. Spontaneous improvement of hematologic abnormalities in patients having juvenile myelomonocytic leukemia with specific RAS mutations. *Blood* 2007; 109:5477.

115. Matsuda K, Yoshida N, Miura S, et al. Long-term haematological improvement after non-intensive or no chemotherapy in juvenile myelomonocytic leukaemia and poor correlation with adult myelodysplasia spliceosome-related mutations. *Br J Haematol* 2012; 157:647.
116. Loh ML. Childhood myelodysplastic syndrome: focus on the approach to diagnosis and treatment of juvenile myelomonocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:357.
117. Ashraf Abdullah Saad , November 30th 2020; Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML): A Mimicker of KMT2A-Rearranged Acute Myeloid Leukemia (AML)
118. Yoshida N, Yagasaki H, Xu Y, et al. Correlation of clinical features with the mutational status of GM-CSF signaling pathway-related genes in juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Res* 2009; 65:334.
119. Locatelli F, Nöllke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood* 2005; 105:410.
120. Bresolin S, Zecca M, Flotho C, et al. Gene expression-based classification as an independent predictor of clinical outcome in juvenile myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28:1919.
121. Olk-Batz C, Poetsch AR, Nöllke P, et al. Aberrant DNA methylation characterizes juvenile myelomonocytic leukemia with poor outcome. *Blood* 2011; 117:4871.
122. Murakami N, Okuno Y, Yoshida K, et al. Integrated molecular profiling of juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 2018; 131:1576.
123. Ekvall S, Wilbe M, Dahlgren J, et al. Mutation in NRAS in familial Noonan syndrome--case report and review of the literature. *BMC Med Genet* 2015; 16:95.
124. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, et al. Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2010; 42:794.

125. Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 2015; 125:1083.
126. Flotho C, Kratz CP, Bergsträsser E, et al. Genotype-phenotype correlation in cases of juvenile myelomonocytic leukemia with clonal RAS mutations. *Blood* 2008; 111:966.
127. Locatelli F, Nollke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood*. 2005 Jan 1;105(1):410-9.
128. Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2015 Feb 12;125(7):1083-90.
129. Matsuda K, Shimada A, Yoshida N, et al. Spontaneous improvement of hematologic abnormalities in patients having juvenile myelomonocytic leukemia with specific RAS mutations. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5477-80.
130. Flotho C, Kratz CP, Bergstrasser E, et al. Genotype-phenotype correlation in cases of juvenile myelomonocytic leukemia with clonal RAS mutations. *Blood*. 2008 Jan 15;111(2):966-7; author reply 967-8.
131. Olk-Batz C, Poetsch AR, Nollke P, et al. Aberrant DNA methylation characterizes juvenile myelomonocytic leukemia with poor outcome. *Blood*. 2011 May 05;117(18):4871-80.
132. Poetsch AR, Lipka DB, Witte T, et al. RASA4 undergoes DNA hypermethylation in resistant juvenile myelomonocytic leukemia. *Epigenetics*. 2014 Sep;9(9):1252-60.
133. Helsmoortel HH, Bresolin S, Lammens T, et al. LIN28B overexpression defines a novel fetal-like subgroup of juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2016 Mar 03;127(9):1163-72.
134. Sanders JE, Buckner CD, Stewart P, et al. Successful treatment of juvenile chronic granulocytic leukemia with marrow transplantation. *Pediatrics*. 1979 Jan;63(1):44-6.
135. Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, et al. Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation. Fifth ed. Frederick R, editor.: Chichester, West Sussex, United Kingdom; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc.; 2015.

136. Manabe A, Okamura J, Yumura-Yagi K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 27 children with juvenile myelomonocytic leukemia diagnosed based on the criteria of the International JMML Working Group. *Leukemia*. 2002 Apr;16(4):645-9.
137. Locatelli F, Niemeyer C, Angelucci E, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a report from the European Working Group on Myelodysplastic Syndrome in Childhood. *J Clin Oncol*. 1997 Feb;15(2):566-73.
138. Yusuf U, Frangoul HA, Gooley TA, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndrome or juvenile myelomonocytic leukemia: the Seattle experience. *Bone marrow transplantation*. 2004 Apr;33(8):805-14.
139. Smith FO, King R, Nelson G, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with juvenile myelomonocytic leukaemia. *British journal of haematology*. 2002 Mar;116(3):716-24.
140. Locatelli F, Crotta A, Ruggeri A, et al. Analysis of risk factors influencing outcomes after cord blood transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: a EUROCORD, EBMT, EWOG-MDS, CIBMTR study. *Blood*. 2013 Sep 19;122(12):2135-41.
141. Kalwak K, Wojcik D, Gorczynska E, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative donors in children with myelodysplastic syndrome: is that an alternative? *Transplantation proceedings*. 2004 Jun;36(5):1574-7.
142. Yabi M , Kaso M ,Yabe H, et al. A conditioning regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan for allogeneic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatric transplantation*. 2008 Dec;12(8):862-7.
143. Matthes-Martin S, Mann G, Peters C, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for juvenile myelomonocytic leukaemia: a single centre experience and review of the literature. *Bone marrow transplantation*. 2000 Aug;26(4):377-82.
144. Bunin N, Saunders F, Leahey A, et al. Alternative donor bone marrow transplantation for children with juvenile myelomonocytic leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 1999 Nov-Dec;21(6):479-85.

145. Yoshida N, Yagasaki H, Xu Y, et al. Correlation of clinical features with the mutational status of GM-CSF signaling pathway-related genes in juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatric research*. 2009 Mar;65(3):334-40.
146. Bresolin S, Zecca M, Flotho C, et al. Gene expression-based classification as an independent predictor of clinical outcome in juvenile myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 10;28(11):1919-27.
147. Yoshimi A, Niemeyer CM, Bohmer V, et al. Chimaerism analyses and subsequent immunological intervention after stem cell transplantation in patients with juvenile myelomonocytic leukaemia. *British journal of haematology*. 2005 May;129(4):542-9.
148. Inagaki J, Fukano R, Nishikawa T, et al. Outcomes of immunological interventions for mixed chimerism following allogeneic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2013 Jan;60(1):116-20.
149. Chang YH, Jou ST, Lin DT, et al. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: case report and literature review. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2004 Mar;26(3):190-3.
150. Yoshimi A, Mohamed M, Bierings M, et al. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) results in outcome similar to that of first HSCT for patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia*. 2007 Mar;21(3):556-60.
151. Bergstraesser E, Hasle H, Rogge T, et al. Non-hematopoietic stem cell transplantation treatment of juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis and definition of response criteria. *Pediatric blood & cancer*. 2007 Oct 15;49(5):629-33.
152. Niemeyer CM, Loh ML, Cseh A, et al. Criteria for evaluating response and outcome in clinical trials for children with juvenile myelomonocytic leukemia. *Haematologica*. 2015 Jan;100(1):17-22.
153. Franco Locatelli, Mattia Algeri, Pietro Merli & Luisa Strocchio (2017): Novel approaches to diagnosis and treatment of Juvenile Myelomonocytic

Leukemia, Expert Review of Hematology, DOI: 10.1080/17474086.2018.1421937.

154. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nature reviews Cancer*. 2003 Jan;3(1):11-22.
155. Castleberry RP, Loh ML, Jayaprakash N, et al. Phase II window study of the farnesyltransferase inhibitor R115777 (Zarnestra (R)) in untreated juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): A children's oncology group study. *Blood*. 2005 Nov;106(11):727A-728A.
156. Xu J, Haigis KM, Firestone AJ, et al. Dominant role of oncogene dosage and absence of tumor suppressor activity in Nras-driven hematopoietic transformation. *Cancer discovery*. 2013 Sep;3(9):993-1001.
157. Chang T, Krisman K, Theobald EH, et al. Sustained MEK inhibition abrogates myeloproliferative disease in Nf1 mutant mice. *The Journal of clinical investigation*. 2013 Jan;123(1):335-9.
158. Lyubynska N, Gorman MF, Lauchle JO, et al. A MEK inhibitor abrogates myeloproliferative disease in Kras mutant mice. *Science translational medicine*. 2011 Mar 30;3(76):76-27.
159. Liu W, Yu WM, Zhang J, et al. Inhibition of the Gab2/PI3K/mTOR signaling ameliorates myeloid malignancy caused by Ptpn11 (Shp2) gain-of-function mutations. *Leukemia*. 2017 Jun;31(6):1415-1422.
160. Bunda S, Kang MW, Sybingco SS, et al. Inhibition of SRC corrects GM-CSF hypersensitivity that underlies juvenile myelomonocytic leukemia. *Cancer research*. 2013 Apr 15;73(8):2540-50.
161. Gaipa G, Bugarin C, Longoni D, et al. Aberrant GM-CSF signal transduction pathway in juvenile myelomonocytic leukemia assayed by flow cytometric intracellular STAT5 phosphorylation measurement. *Leukemia*. 2009 Apr;23(4):791-3.
162. Loh ML, Tasian SK, Rabin KR, et al. A phase 1 dosing study of ruxolitinib in children with relapsed or refractory solid tumors, leukemias, or myeloproliferative neoplasms: A Children's Oncology Group phase 1 consortium study (ADV1011). *Pediatric blood & cancer*. 2015 Oct;62(10):1717-24.

163. Kong G, Wunderlich M, Yang D, et al. Combined MEK and JAK inhibition abrogates murine myeloproliferative neoplasm. *The Journal of clinical investigation*. 2014 Jun;124(6):2762-73.
164. Furlan I, Batz C, Flotho C, et al. Intriguing response to azacitidine in a patient with juvenile myelomonocytic leukemia **and monosomy 7**. *Blood*. 2009 Mar 19;113(12):2867-8.
165. Cseh A, Niemeyer CM, Yoshimi A, et al. Bridging to transplant with azacitidine in juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of the EWOGMDS study group. *Blood*. 2015 Apr 02;125(14):2311-3.
166. Tavecchio M, Simone M, Erba E, et al. Role of homologous recombination in trabectedin-induced DNA damage. *European journal of cancer*. 2008 Mar;44(4):609-18.
167. Friedman D, Hu Z, Kolb EA, et al. Ecteinascidin-743 inhibits activated but not constitutive transcription. *Cancer research*. 2002 Jun 15;62(12):3377-81.
168. Germano G, Frapolli R, Belgiovine C, et al. Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin. *Cancer cell*. 2013 Feb 11;23(2):249-62.
169. Romano M, Della Porta MG, Galli A, et al. Antitumour activity of trabectedin in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *British journal of cancer*. 2017 Jan;116(3):335-343.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم ابقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلتا صحة مريض هدي في الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمتا بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 67

سنة: 2021

ابيضاض الدم النقوي الوحيد اليفعي : المستجدات الطبية

قدمت ونوقشت يوم :

من طرف
السيدة : أسماء لطفي
المزادة في 20 نونبر 1995 بالرباط
لنيل شهادة دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: ابيضاض الدم النقوي الوحيد اليفعي , Ras , متلازمة خلل التنسج النقوي /التكاثر
النقوي , طب الاطفال

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد عز العرب مسرار
مشرفة	أستاذ في علم الدم البيولوجي السيدة سعاد بنكيران
عضو	أستاذة في علم الدم البيولوجي السيد عبد الله دامي
عضو	أستاذ في الكيمياء الحيوية السيد أناس الجعدي
	أستاذ في علم الدم البيولوجي