

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ

ANNÉE 2023

2023 TOU3 1597

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Simon BOUTINAUD

le 22 09 2023

**Syndrome de myélopoïèse anormale transitoire : une étude de
cohorte française rétrospective**

Directeur de thèse : Pr Marlène PASQUET

Co-directeur de thèse : Pr Nicolas SIRVENT

JURY

Madame le Professeur Marlène PASQUET

Monsieur le Professeur Nicolas SIRVENT

Madame le Docteur Julie ABBAL

Madame le Docteur Odile DICKY

Madame le Docteur Marjolaine WILLEMS

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant



FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical
P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLUE Denis
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYASSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Emérites

Professeur LAUQUE Dominique	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur BUJAN Louis	Professeur MARCHOU Bruno	
Professeur CHAP Hugues	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur PERRET Bertrand	
Professeur LANG Thierry	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	
Professeur LAROCHE Michel	Professeur SERRE Guy	

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical
P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. MALVAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio- vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	Mme SOTO-MARTIN Maria- Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillessement
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne- Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie		

P.U. Médecine générale

Mme DUPOUY Julie
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H.

2ème classe

Professeurs Associés

M. ABBO Olivier
Mme BONGARD Vanina
M. BOUNES Vincent
Mme BOURNET
Barbara
Mme CASPER Charlotte
M. CAVAINAC Etienne
M. CHAPUT Benoit
M. COGNARD
Christophe
Mme CORRE Jill
Mme DALENC Florence
M. DE BONNECAZE
Guillaume
M. DECRAMER
Stéphane
Mme DUPRET-BORIES
Agnès
M. EDOUARD Thomas
M. FAGUER Stanislas
Mme FARUCH BILFELD
Marie
M. FRANCHITTO
Nicolas
M. GARRIDO-
STÓWHAS Ignacio
Mme GASCOIN
Géraldine
M. GUIBERT Nicolas
M. GUILLEMINAULT
Laurent
M. HERIN Fabrice
M. LAIREZ Olivier
M. LEANDRI Roger
M. LOPEZ Raphael
M. MARTIN-BLONDEL
Guillaume
Mme MARTINEZ
Alejandra
M. MARX Mathieu
M. MEYER Nicolas
Mme MOKRANE Fatima
Mme PASQUET Marlène
M. PIAU Antoine
M. PORTIER Guillaume
M. PUGNET Grégory
M. REINA Nicolas
M. RENAUDINEAU Yves
Mme RUYSEN-
WITRAND Adeline
Mme SAVAGNER Frédérique
M. SAVALL Frédéric
M. SILVA SIFONTES
Stein
Mme SOMMET Agnès
M. TACK Ivan
Mme VAYSSE Charlotte
Mme VEZZOSI Delphine
M. YRONDI Antoine
M. YSEBAERT Loic

Chirurgie infantile
Epidémiologie, Santé publique
Médecine d'urgence
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Chirurgie orthopédique et traumatologie
Chirurgie plastique
Radiologie
Hématologie
Cancérologie
Anatomie
Pédiatrie
Oto-rhino-laryngologie
Pédiatrie
Néphrologie
Radiologie et imagerie médicale
Addictologie
Chirurgie Plastique
Pédiatrie
Pneumologie
Pneumologie
Médecine et santé au travail
Biophysique et médecine nucléaire
Biologie du dével. et de la reproduction
Anatomie
Maladies infectieuses, maladies tropicales
Gynécologie
Oto-rhino-laryngologie
Dermatologie
Radiologie et imagerie médicale
Pédiatrie
Médecine interne
Chirurgie Digestive
Médecine interne
Chirurgie orthopédique et traumatologie
Immunologie
Rhumatologie
Biochimie et biologie moléculaire
Médecine légale
Réanimation
Pharmacologie
Physiologie
Cancérologie
Endocrinologie
Psychiatrie
Hématologie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. ABITTEBOUL
Yves M.
BIREBENT Jordan
M. BOYER Pierre
Mme FREYENS Anne
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical
MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. LAPEBIE François-Xavier	Chirurgie vasculaire
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. COMONT Thibault	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELMAS Clément	Cardiologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Hématologie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SALLES Juliette	Psychiatrie adultes/Addictologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		
M.C.U. Médecine générale			
M. BRILLAC Thierry			
M. CHICOULAA Bruno			
M. ESCOURROU Emile			

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme DURRIEU Florence M. GACHIES Hervé Mme LATROUS Leila
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marielle



UNIVERSITE
TOULOUSE III
PAUL SABATIER



FACULTÉ DE SANTÉ

REMERCIEMENTS

Marlène,

Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir fait bosser sur ce sujet. Après un peu de travail j'ai découvert qu'il allait sincèrement m'intéresser, après quelques erreurs d'organisation j'ai appris à en faire les statistiques moi-même, après quelques doutes et malgré certaines faiblesses je crois que le rendu final n'est pas trop mal. Merci d'avoir accepté de présider ce jury tout en étant la directrice de ce travail, d'essayer de me guider tant bien que mal dans mon orientation depuis le début de l'internat, et de m'avoir sauvé la mise à plusieurs reprises.

Nicolas, quelle joie de vous avoir au sein de mon jury. Merci infiniment pour ces six mois au sein de votre service. Votre capacité de synthèse, votre humilité et votre engagement envers les patients et les équipes soignantes ont fait de ce semestre une expérience aussi inspirante qu'enrichissante. Vous êtes un professeur hors pair, et j'espère pratiquer une médecine aussi belle et humaine que la vôtre.

Marjolaine, merci pour l'aide volontaire apportée à mon travail. Je suis très honoré que tu aies accepté de faire partie de ce jury, avec un enthousiasme tout à fait remarquable malgré les contraintes organisationnelles.

Odile, merci pour ce semestre en néonatalogie. Ta disponibilité, ta bonne humeur et ta pertinence m'ont permis d'apprécier ta spécialité, en apparence très éloignée de mon orientation finale. Ce travail démontre néanmoins qu'elles ne sont pas du tout incompatibles. Enquêter à tes côtés et voir ton nom en face du mien sur un planning de garde étaient des plaisirs qui me manqueront !

Julie, je suis très honoré de ta présence au sein de ce jury. Comme pour ta proche collègue, ce choix a été une évidence dès le sujet choisi. J'espère pouvoir collaborer avec toi aussi souvent que possible -appelle moi quand tu fais des NFS aux trisomiques 21- et, si possible, partager un « café » en sortie de garde de temps en temps !

Merci également au Dr Marie Nolla (« Et coucou ! ») qui n'a malheureusement pas pu faire partie de ce jury. Être ton interne a été une expérience formidable, ton organisation impeccable et ta gentillesse sans pareille étaient et seront des moteurs pour tous les internes qui auront la chance de croiser ton chemin. Je trépigne d'impatience à l'idée de faire ma prochaine rentrée en ta compagnie.

Merci aux Professeurs Carine Halfon-Domenech, Paul Saultier et Judith Landman-Parker ainsi qu'aux Docteurs Benoît Brethon, Jean-François Brasme, Nathalie Cheikh, Yves Reguerre, Wadih Abou Chahla, Marie-Laure Couec, Claire Pluchart, Nimrod Buchbinder, Julien Lejeune, Sophie Pertuisel, Alizee Corbel et Dalila Adjaoud pour leur aide indispensable et volontaire à la réalisation de mon recueil de données. Sans vous, ce travail n'aurait pas été possible.

A ma famille,

Merci à mes parents -Kate et Bob pour les connaisseurs- pour leur indéfectible soutien depuis toujours, pour leur bienveillance depuis ma naissance et pour les valeurs qu'ils m'ont transmises. Pour faire simple, je crois moins à mon mérite d'être arrivé jusqu'ici qu'à ma chance de vous avoir comme parents.

Merci à mes grands-parents Jacques, Françoise, Marie-France, Jean-François et Nicole, vous qui avez aussi fait mon éducation et m'avez fait passer d'incroyables moments ; cette famille ne serait pas sans vous.

Merci à pépé Paul, dont l'hospitalité a marqué plus de générations qu'aucun autre avant lui. Je crois que Papa et moi essayons à notre niveau de reproduire aussi souvent que possible l'ambiance chaleureuse qui régnait dans ta maison. Même de là-haut tu continues à faire parler de toi ; ton souvenir ne disparaîtra jamais de nos mémoires, et nous continuerons à le faire vivre aux fêtes et ferias !

Jérémy, tu sais, les frères aînés ont une aura aux yeux de leurs cadets que rien ne peut surpasser, et que toutes les distances ne pourront jamais rompre. Merci d'avoir été le grand frère que tu as été et de m'avoir emmené partout. Merci d'avoir pris soin de moi au début de mon aventure médicale, et d'avoir fait le déplacement pour cette nouvelle étape.

Louise, merci de me rappeler que le temps passe, toi qui n'étais pas encore collégienne lorsque j'entrais dans un amphithéâtre pour la première fois. Je n'ai pas été toujours très chic avec toi quand tu étais petite, je me dis que c'est peut-être de là que tu tiens un peu de ton caractère... Tu es aujourd'hui une femme superbe, pleine de qualités et de bienveillance. Ne change rien, et merci d'être là !

Maxime, difficile de trouver les mots pour résumer tout ce que je te dois. Il y a quelques années, tu me disais être fier de moi et de mon parcours. Mais tu t'es trompé ; car c'est à moi d'être fier de mon frère, de ce qu'il est, de sa gentillesse sans pareille et de l'or qu'il a dans les mains. Tu seras toujours un repère pour moi

Angélique, merci d'être entrée dans notre famille avec ce curieux mélange de gentillesse et de caractère bien trempé. Ça doit venir de tes origines béarnaises. Toi aussi tu m'as toujours aidé, soutenu, et tu m'as offert deux neveux diablement attachants. N'oublie pas, si t'en as marre de Max un jour, je serai là !

A mes amis et collègues,

Merci aux premiers copains de Chartres et alentours, Adrien, Jacques, Bébél, Ilias, Alan, Marius, Théo... Grace à vous, notre année de Bac a été la plus douce et naïve qui soit.

Quant à Morgan et Thibault, comment dire... J'aurais pu faire une thèse rien que sur vous deux je pense.

Momo, baron d'Île-et-Villaine, je pensais que rien ne nous destinait à être copains (à commencer pour ton obsession pour ce drapeau noir et blanc). Dix années nous séparent de ces allers-retours entre l'Eure-et-Loire et nos appartements parisiens, et il est difficile de résumer tout ce qu'il s'est passé sur ce laps de temps. Ma confiance en toi est absolue, et même si nous ne sommes pas toujours d'accord on finit toujours par s'entendre. Sauf au palet breton, t'es malheureusement au-dessus. Et Thibault, pilote de l'Etoile Noire, premier docteur de notre trio de stars. Quelque chose s'est produit, avant le Bac, dans un trajet en bus dont on se souviendra longtemps. Nous n'aurions jamais pu prédire que ça dégénérerait en un tel festival du rire. On s'est juste trouvés je crois, c'est aussi simple que ça. Morgan et toi êtes ma définition de l'amitié et de la famille à la fois, et savoir qu'on sera toujours là les uns pour les autres est la chose la plus réconfortante qui soit.

Merci aux copains de la faculté ; Aziz, Blanchard et Blanchard, Dada, Lucas, Théo, Gabriel, Claudi... Même si c'était pas tous les jours facile, on a énormément rigolé, des parties de Risk jusqu'aux conférences du vendredi en passant par le French Flair ou l'Escale.

Zofia, tu as toujours été là pour me trainer à la BU à 8h en semaine, à retrouver mes affaires lors des différentes activités extra-scolaire, et bien sûr à m'aider à retrouver le chemin vers chez moi lorsque j'en avais besoin. Toi aussi, je sais que tu seras toujours là, et je suis bien chanceux d'avoir une amie de ta trempe.

Merci à la team de sous-colle : Louis, Parrin et bien sur ce diable de Pscavi69. La fine fleur de Bichat, la pointe de l'épée de la connaissance, les plus grands buveurs d'eau de l'Histoire de France. Sans vous, cette 6^{ème} année aurait été bien morne. Prenez cette dédicace comme une invitation à se retrouver bientôt pour un week-end comme on sait le faire autour d'une Gordon. Paul, ce sera l'occasion de te payer un café car comme tu le sais, les bons comptes font les bons amis.

Alix, tu m'as tellement offert et appris durant ces quatre années qu'aucune phrase ne saurait le décrire. Je ne t'en remercierai jamais assez.

Merci à tous les internes de pédiatrie Toulousains – il y en a beaucoup – pour tout ce que vous m'avez appris à l'hôpital et en dehors, pour le soutien que l'on s'apporte et pour l'ambiance qu'on arrive à maintenir malgré les difficultés rencontrées. Merci au Centre de Coordination des Apéritifs Pédiatriques Toulousains – et à son président- qui a pris cette dernière mission à bras le corps.

Merci à mes premières co-internes; Mélanie, Audrey Lassalle fille de Jean Lassalle, Clarou et le Dr Mazpatte. 4 nouvelles mamans rien que pour moi dès mon arrivée en Occitanie ; je ne pouvais pas rêver mieux. Vous êtes toutes les quatre des internes de choc, et vous allez être les meilleures pédiatres que je n'aurai jamais connues. Grace à vous, cet internat a été une énorme tranche de rigolade malgré les moments difficiles. Je ne sais pas si vous vous en

souvenez mais un jour François Brémont nous a dit mot pour mot « La médecine, ça doit rester un jeu ». Et bien ça l'est resté grâce à vous, ma promo dans la promo, mes vies, mes stars, mes dindes !

Mélanie, binôme de mon internat, mon alter-ego féminin. Je devais quand même te rendre un hommage à part. Quelle rencontre détonante ! C'était un immense pied de travailler avec toi. Sache tout de même que sous cet air ahuri dont tu aimes tant te moquer se cache souvent un océan de réflexions très intenses, fines et complexes. J'm'en doutais. Merci aussi de m'aider à ta manière à améliorer mon style vestimentaire et capillaire, ce qui n'est pas une mince affaire il faut bien l'avouer.

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales pédiatriques avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler durant cet internat, et qui m'ont fait prendre conscience du plaisir que j'avais à travailler en équipe; la pneumologie, la pédiatrie générale d'Auch, la gastro-entérologie, la néphrologie, la néonatalogie, la réanimation, les urgences pédiatriques, et bien les services d'oncologie d'HE et de Montpellier.

Merci à tous les chefs de clinique que j'ai croisés et qui m'ont tant appris ; Aurélien, Clothilde, Marie, Arianne, Léa.

Merci à mes co-internes et colocataires Montpelliérains pour leur accueil incroyable.

Merci au bon Dr Gallois, à qui j'ai eu la chance d'apprendre deux-trois trucs en endoscopie ORL tels que l'hémostase ou la résection de replis aryténoïdiens. Lâche rien Yoyo un jour tu y arriveras aussi bien que moi.

Merci à Rue Chez Nous et à l'équipe de singes savants qui composent ou ont composé cette belle collocation, un peu hors du temps mais en plein cœur de Toulouse ; Séb le Prince des beaufs, Corinne la babos (de nous deux, on sait que c'est toi la patronne), Klotztridium le plus grand des neurochirurgiens et Chouchou la plus petite des gynécos, Toto l'investisseur de l'extrême (parce que « c'est Toto »), Mika l'homme le plus haut perché de notre système solaire et encore et toujours cette bonne vieille branche de Mélanie. Vous m'avez fait rire tous les jours passés dans cet appartement, et je pense d'ailleurs vous l'avoir bien rendu au moyen d'un humour aussi fin et délicat que les bulles d'une 8.6. très tiède. Je suis ravi d'avoir été sélectionné pour intégrer une si belle équipe, qui je le pense ira très loin dans le championnat des copains.

Et bien sûr, merci à Bonjour Vous.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	1
I. INTRODUCTION	2
I.1. Généralités sur la trisomie 21	
I.1.1. Bases génétiques	
I.1.2. Dépistage et diagnostic prénatal	
I.1.3. Diagnostic post-natal	
I.2. Predispositions	4
I.2.1. Cardiaques	
I.2.2. Neuro-sensorielles	
I.2.3. Immunité	
I.2.4. Digestive	
I.2.5. Fertilité	
I.2.6. Oncologie	
I.3. Risque leucémique et trisomie 21	8
I.3.1. Hématopoïèse fœtale	
I.3.2. Hématopoïèse néonatale	
I.3.3. Leucémies aiguës lymphoblastiques	
I.3.4. ML-DS	
I.4. Introduction au concept de TAM	11
I.4.1. Généralités	
I.4.2. Présentation initiale	
I.4.2.1. Signes cliniques	
I.4.2.2. Cytologie	
I.4.2.3. Cytométrie en flux	
I.4.2.4. Biologie moléculaire	
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE	17
III. MATERIEL ET METHODE	18
IV. RESULTATS	20
IV.1 Ensemble de la cohorte	20
IV.2. Population traitée	26
IV.3. ML-DS	29
IV.4. Seuil de blaste	30
V. DISCUSSION	39
VI. CONCLUSION	44
ANNEXES	45
REFERENCES	48

ABREVIATIONS

T21 : Trisomie 21

SG : Semaine de gestation

CPDPN : Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal

PHA : Phytohémagglutinine

TAM : Transient Abnormal Myelopoiesis

ML-DS: Myeloid Leukemia of Down Syndrome

JMML : Juvenile myelomonocytic Leukemia

MDS: Myélodysplasie

LA : Leucémie aiguë

LAM : Leucémie aiguë myéloblastique

LAL: Leucémie aiguë lymphoblastique

SFCE: Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent

COG: Children Oncology Group

BFM: Berlin-Frankfurt-Münster Oncology Group

OIDSC: Oxford-Imperial Down Syndrome Cohort

HCG: Human Chorionic Gonadotrophin

NGS : Next Generation Sequencing

PNDS: Protocole National de Diagnostic et de Soins

PNN : Polynucléaire neutrophile

Hb : Hémoglobine

PSL : Produit sanguin labile

CGR : Culot globulaire rouge

UTP : Unité de transfusion plaquettaire

LTS : Life-threatening symptoms

MRD: Maladie résiduelle mesurable

I) INTRODUCTION

I.1. Généralités sur la Trisomie 21

La trisomie 21 est la plus fréquente des anomalies chromosomiques dans le monde. En France, on estime son incidence entre 1 naissance/700 et 1 naissance/1000, soit environ 450 naissances vivantes/an (1).

La première description clinique de ces patients remonte à 1866 (2) sur la base d'observations de patients présentant un déficit intellectuel et une dysmorphie caractéristique. De nombreuses pathologies congénitales et acquises sont associées.

L'espérance de vie de ces patients n'a cessé de s'allonger ces dernières décennies, passant d'une douzaine d'années en 1940 à environ 60 ans aujourd'hui (3).

I.1.1. Bases génétiques

Le lien entre la clinique et la présence d'un troisième chromosome 21 est établi en 1959 (4).

Le diagnostic repose sur l'examen cytogénétique via la réalisation d'un caryotype sur lymphocytes circulants. Plusieurs types de trisomie 21 sont identifiables en cytogénétique (Tableau 1).

Anomalie cytogénétique	Description	Fréquence
T21 libre	Provient de la non dys-jonction méiotique de deux chromosomes 21, généralement maternels	95%
Translocation	Généralement entre un chromosome 21 et un chromosome 14, 21 ou 22	3%
Mosaïcisme	Nombre de cellules affectées variable entre les individus; grande variabilité phénotypique avec moins d'atteintes d'organe sévère et une moindre déficience intellectuelle.	1-2%
T21 partielle	Présence d'une portion de chromosome 21 surnuméraire.	<1%

Tableau 1 Bases chromosomiques de la T21, d'après Bull M, 2020 (5)

I.1.2. Dépistage et diagnostic prénatal

En France, la loi prévoit que toutes les femmes enceintes soient informées de la possibilité de réaliser un test de dépistage de la trisomie 21 au cours de leur grossesse.

Ce test non invasif se base sur 3 paramètres et permet de définir un risque de survenue de T21 :

- Mesure de la clarté nucale à l'échographie du premier trimestre (11-13 SA)
- Dosage β -HCG et PAPP-A
- Âge de la mère



Figure 1 Stratégie de dépistage de la T21 en France, issue du PNDS Trisomie 21 (8)

La sensibilité et la spécificité sont de 90%. En cas de risque $<1/1000$, la grossesse pourra être suivie normalement. En cas de risque entre $1/1000$ et $1/50$, on pourra proposer une étude de l'ADN libre circulant par prise de sang maternelle. En cas de positivité, le test doit être confirmé par un caryotype sur amniocentèse ou choriocentèse. En cas de risque $> 1/50$, la confirmation doit être apportée par un caryotype fœtal.

D'autres signes échographiques existent au 1^{er} trimestre : Absence ou hypoplasie des os propres du nez, angle fronto-maxillaire $> 95^{\text{ème}}$ percentile, anomalie doppler du canal d'Arentius, fuite tricuspide.

La confirmation d'une trisomie 21 après réalisation d'un caryotype fœtal autorise l'accès à une interruption médicale de grossesse, et ce quel que soit le terme de celle-ci.

I.1.3. Diagnostic post-natal

Le diagnostic peut ne pas avoir été évoqué en prénatal (faux négatif, grossesse mal suivie, refus de prélèvements invasifs après un dépistage positif), et sera alors fait par caryotype sur lymphocytes circulants.

Il peut être suspecté dans les situations suivantes :

- Hypotonie axiale
- Dysmorphie caractéristique
- Découverte d'une cardiopathie

La survenue d'une détresse respiratoire néonatale est également fréquente.

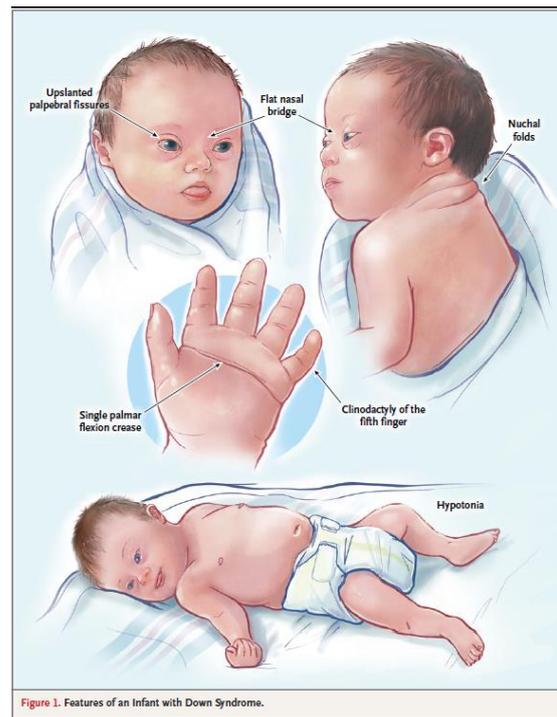


Figure 2 D'après Bull M, 2020 (5)

I.2. Prédispositions

I.2.1. Cardiaques

Les cardiopathies congénitales concernent 50% des patients porteurs d'une T21. La communication atrio-ventriculaire (CAV) est la plus fréquente de toutes (40%), suivie par les communications inter-auriculaires (CIA), inter-ventriculaires (CIV) et la tétralogie de Fallot. Les obstructions isolées du cœur gauche et les coarctations aortiques sont plus rares (6). Malgré une prise en charge chirurgicale précoce et une amélioration du pronostic ces dernières décennies, les cardiopathies congénitales restent la première cause de mortalité dans cette population (7). Pour ces raisons, le dépistage d'une cardiopathie congénitale en anténatal doit être systématiquement réalisée par un échographiste expérimenté rattaché à un CPDPN et, même si négatif, un contrôle en période néonatale par un cardio-pédiatre est systématique (8).

En revanche, la T21 semble protectrice vis-à-vis de l'athérosclérose et de l'HTA (9).

I.2.2. Neuro-sensorielles

La T21 est responsable d'une altération de la prolifération et de la différenciation neuronale, ayant de nombreuses répercussions neuro-intellectuelles (10).

Le déficit intellectuel de ces patients est souvent au premier plan clinique avec la dysmorphie, avec un QI moyen estimé à 50 (30-70)(11). Ils présentent également des retards dans

l'acquisition du langage et des fonctions exécutives, des déficits de l'attention (12), un déficit de la mémoire explicite à court et à long terme. Toutefois, la mémoire implicite est préservée (13).

Les troubles sensoriels concernent une grande proportion de patients. On estime que 30 à 70% des d'entre eux présentent une presbyacousie et que 80% des enfants entre 5 et 12 ans auront besoin d'une correction optique/ d'orthoptie en raison de troubles de la réfraction, de strabisme ou de nystagmus (14). La réalisation d'un examen ophtalmologique de dépistage est recommandée à 12 mois, puis tous les deux ans au minimum (8).

L'épilepsie est également plus fréquente que dans la population générale, concernant 5 à 13% des patients (15). Son incidence est bimodale : un premier pic avant l'âge de 3 ans et un second au-delà de 30 ans. Elle peut entraver le neurodéveloppement lorsqu'elle apparaît dans l'enfance (Syndrome de West notamment), ou accélérer le déclin cognitif à l'âge adulte.

La maladie d'Alzheimer est plus fréquente et plus précoce chez les patients porteurs d'une T21, atteignant une prévalence de 70% à l'âge de 50 ans. La surexpression du gène codant le peptide amyloïde β entraîne une atrophie hippocampique et corticale précoce via l'accumulation de plaques amyloïdes (16). D'autres mécanismes expliquent cette démence, notamment l'existence de nombreux gènes impliqués dans le neurodéveloppement sur le chromosome 21(14) ou encore la dégénérescence précoce du système cholinergique (17).

L'autisme est également plus fréquent, concernant jusqu'à 10% des porteurs d'une T21, aggravant là-encore le phénotype neurologique (18).

1.2.3. Immunité

Les dysthyroïdies (congénitales ou auto-immunes) concernent environ 50% des patients adultes, avec une révélation dans l'enfance une fois sur deux. La plus fréquente est la thyroïdite de Hashimoto. Ces troubles sont parfois infra-cliniques ou transitoires (19) mais justifient toujours un dosage précoce des hormones thyroïdiennes complémentaire au buvard du 3^{ème} jour, qui ne dose que la TSH.

La maladie coeliaque est également plus fréquente et précoce, mais le dépistage systématique chez ces patients n'a pas montré d'efficacité (20).

Le risque de survenue d'un diabète est augmenté d'un facteur 3 à 10, avec une apparition plus précoce que dans la population générale (21).

Ces patients sont également plus sujets au vitiligo, à l'alopecie et à l'arthrite juvénile idiopathique. Le gène AIRE -*Auto Immune Regulator*- semble être impliqué dans la physiopathologie et hypo-exprimé, bien que situé sur le chromosome 21 (21q22.3) soulignant le fait que la trisomie 21 est plus une rupture de l'homéostasie du génome qu'un simple excès

de paires de bases (22) en causant notamment une dérégulation épigénétique globale dont nous discuterons plus loin.

De plus, la T21 entraîne un déficit immunitaire. Les patients porteurs de T21 présentent une hypoplasie thymique associée à une lymphopénie globale. La lymphopénie T concerne les CD4 et les CD8 ; elle s'associe à une moins bonne réponse à la PHA (23). La lymphopénie B concerne principalement les B mémoires (24) et les déficits en IgA sont fréquents, responsables d'infections ORL/cutanées et digestives répétées dans la petite enfance sans infections graves.

1.2.4. Digestive

Plusieurs gènes sont impliqués dans l'agénésie ganglionnaire aboutissant à la maladie de Hirschsprung, mais aucun d'entre eux ne semble être situé sur le chromosome 21. Toutefois, on estime que 2 à 10% des cas de MH surviennent dans cette population (25). Il est probable que le mécanisme en cause soit également d'ordre épigénétique mais aucune étude ne l'a à ce jour formellement établi.

Les syndromes de VACTERL, les sténoses duodénales et les imperforations anales sont également fréquentes (26).

1.2.5. Fertilité

La puberté des hommes débute à un âge normal, puis la production de LH et FSH augmente entraînant une dysfonction des cellules de Leydig et de Sertoli. A l'âge adulte apparaissent donc azoospermie et oligospermie. Les femmes sont sujettes à l'insuffisance ovarienne précoce, mais la fertilité reste possible chez les patients des deux sexes (27).

1.2.6. Oncologie

L'épidémiologie des pathologies oncologiques est très différente de celle de la population générale, suggérant l'existence de mécanismes de carcinogénèse propres à cette population.

Chez l'enfant, les tumeurs embryonnaires (neuroblastome, néphroblastome, hépatoblastome, médulloblastome) sont globalement plus rares (28,29). Seule l'incidence du rétinoblastome - 1 enfant/15 000 – semble être identique à celle de la population générale (30).

Les tumeurs intra-cérébrales sont moitié moins fréquentes que dans la population générale, avec une distribution différente ; l'incidence des tumeurs germinales intracérébrales semble au moins égale à celle des patients non-T21 et celles-ci représentent 50% des tumeurs du SNC chez ces patients (31).

Une étude rétrospective de la SFCE rapportait un possible sur-risque de tératomes intra-abdominaux, de lymphomes et de sarcomes chez ces patients. Ces résultats étaient toutefois difficile à valider compte-tenu du faible nombre de patients (32).

L'incidence des cancers de la peau, du sein, du col de l'utérus et du poumon est significativement plus basse chez les adultes porteurs d'une T21(33). Les tumeurs germinales -notamment testiculaires- sont en revanche plus fréquentes (34).

Enfin, il existe un sur-risque d'hémopathie maligne dès la période néonatale : LAL, LAM, MDS et TAM. Ces éléments seront traités dans la partie suivante.

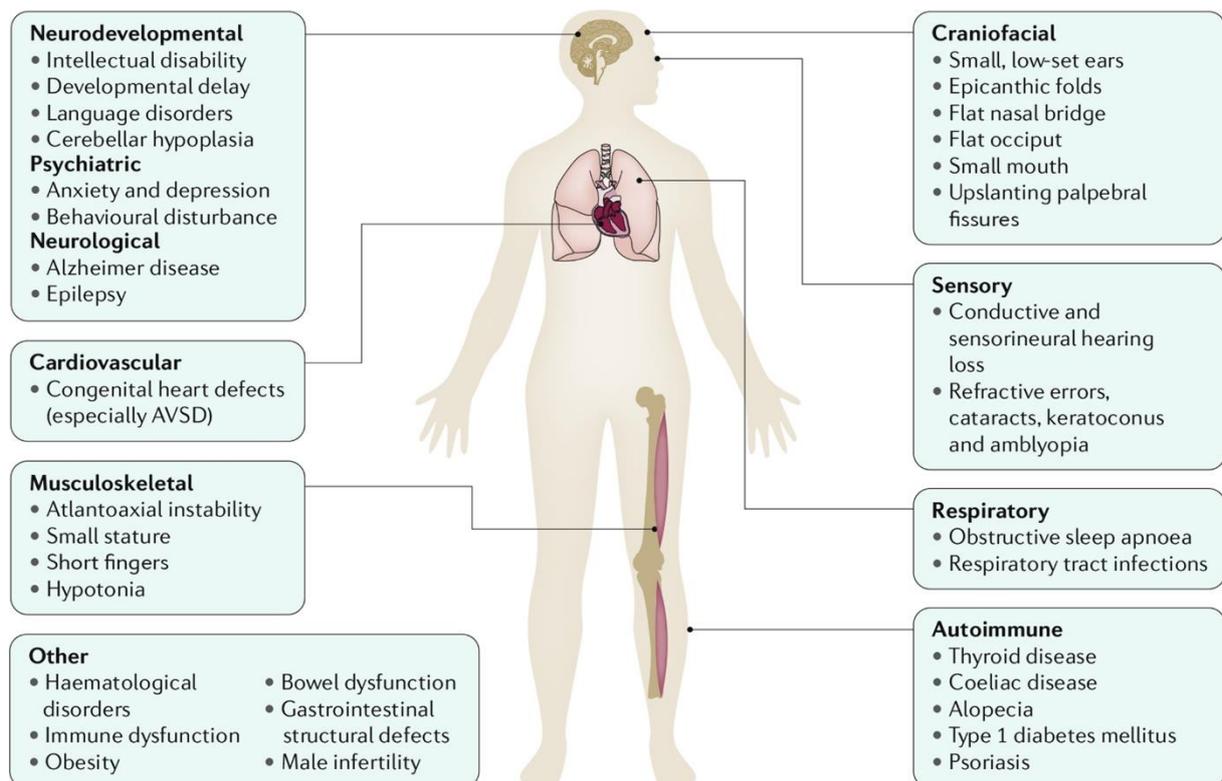
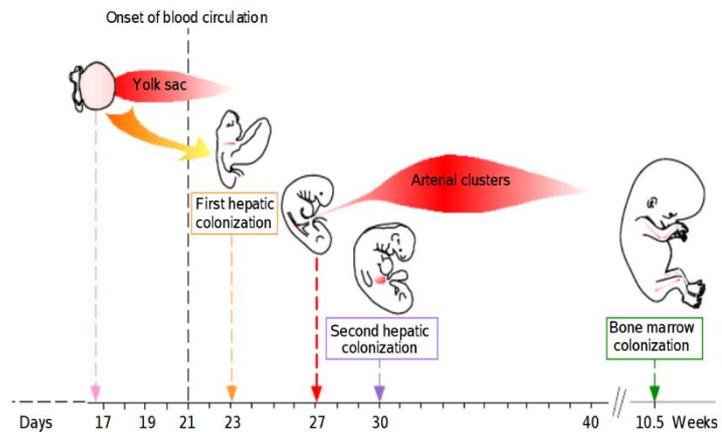


Figure 3 Pathologies liées à la trisomie 21, d'après Antonarakis et al. 2020

I.3. Risque leucémique et Trisomie 21

I.3.1. Hématopoïèse foetale

Chez un sujet sain, les premières cellules hématopoïétiques identifiables apparaissent autour de la 3^{ème} semaine de gestation (SG) dans le sac vitellin. L'activité hématopoïétique du sac vitellin chute à partir de la 5^e semaine de gestation coïncidant avec l'amplification initiale de progéniteurs hépatiques. Au cours de la 7^e SG, la différenciation en



masse d'érythrocytes fœtaux dans cet organe est suivie de leur libération dans le sang circulant, où ils deviennent majoritaires entre la 9^e et la 10^e SG. L'ébauche thymique est colonisée à la 8^e SG et acquiert sa structure anatomique et fonctionnelle définitive pendant le 4^{ème} mois de gestation. Dans la moelle osseuse (qui restera le seul organe hématopoïétique après la naissance) les premiers foyers d'érythropoïèse et de granulopoïèse apparaissent dès 10,5 SG. Les autres lignées cellulaires rencontrées dans la moelle adulte sont identifiables avant la 20^e SG. (35)

Chez les sujets T21, les progéniteurs mégacaryocytaires-érythroïdes sont plus nombreux et présentent de plus grandes capacités de prolifération dans le foie fœtal de ces patients, suggérant un rôle clé du chromosome 21 dans l'expansion hépatique anormale de ces deux lignées. Les cellules souches hématopoïétiques, plus en amont dans la différenciation cellulaire, sont également plus représentées avec une signature génétique particulière les orientant préférentiellement vers la voie érythrocytaire ou mégacaryocytaire, définissant le biais de lignage (36). Les précurseurs granuleux, monocytaires et lymphoïdes B sont moins nombreux en raison du biais de lignage décrit ci-dessus et illustré par la figure 5.

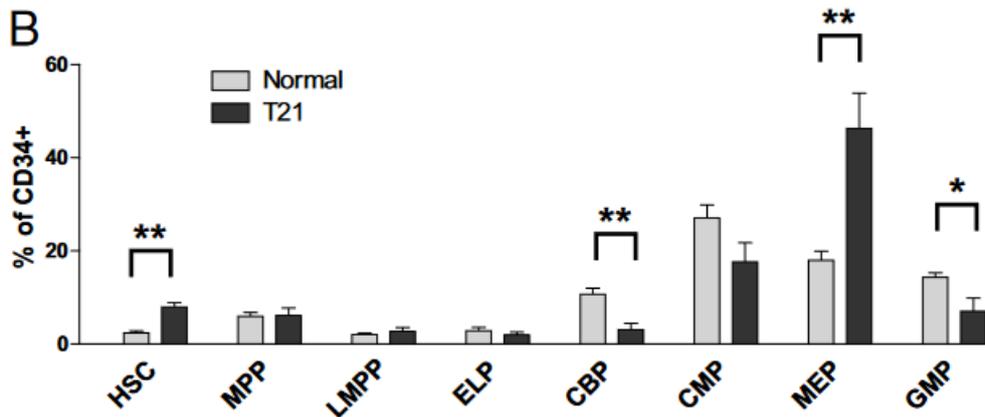


Figure 5 Biais de lignage au sein des cellules souches hématopoïétiques au second trimestre de grossesse chez les patients T21, d'après Roy et al.2012 (37).

HSC : Cellule souche hématopoïétique. CBP : Progéniteur B ; MEP : Progéniteur mégacaryocytaire-érythroïde ; GMP : Progéniteur macrophagique-granuleux.

1.3.3.Hématopoïèse néonatale

Les anomalies hématologiques à la naissance et au cours de la vie de ces patients résultent non seulement de la triplication du matériel génétique du chromosome 21, mais également d'une dérégulation de l'homéostasie globale du génome notamment par mécanisme épigénétique. Une équipe a montré de grandes variations de méthylation à l'échelle de l'ensemble du génome en comparant des cellules souches hématopoïétiques fœtales humaines T21+ et T21-. Ces anomalies étaient corrélées aux modifications du transcriptome de ces cellules. Fait notable, les gènes RUNX1 et FLI1 -gènes clés de l'hématopoïèse- étaient particulièrement concernés (38). Ces anomalies épigénétiques facilitent la survenue de mutations ultérieures et font le lit de pathologies hématologiques dont nous discuterons plus loin.

Ainsi, les numérations et frottis sanguins des nouveaux-nés T21 sont rarement normaux. Une polyglobulie, une érythroblastose circulante et une dysérythropoïèse (macrocytose, hématies en cibles) sont des situations fréquentes. Toutes les lignées leucocytaires ont tendance à être sur-représentées à l'exception des lymphocytes, qui ont tendance à être inférieurs à la normale.

Le Taux de plaquettes médian à la naissance des nouveaux-nés T21 est plus bas que chez les patients non atteints (148 000 vs 253000), et une thrombopénie modérée est fréquente.(39)

La présence de plaquettes géantes, de mégacaryocytes ou de fragments de ceux-ci circulants concerne la quasi-totalité des nouveaux-nés T21.

Généralement sans conséquences cliniques, ces anomalies témoignent encore une fois d'une dysmyélopoïèse anténatale (39).

1.3.3. Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL):

Il existe un sur-risque de LAL. A titre d'exemple, le risque de survenue d'une LAL B est multiplié par 33 (40). Ce sont principalement des LAL pré-B, très rarement des LAL-T.

Etonnamment, le caryotype des blastes est souvent normal (40% des cas) en dehors de la T21 constitutionnelle (41). Les mutations de JAK2, NRAS, KRAS, et CRLF2 sont fréquentes, de même que des délétions d'IKZF1 et de PAX 5 (42). Des études récentes suggèrent que la surexpression de gènes situés sur le chromosome 21 altère l'expression de gènes clés dans l'hématopoïèse ailleurs dans le génome via dérégulation épigénétique (38,43).

L'EFS et l'OS est plus basse en comparaison avec la population générale en raison d'un risque de rechute plus important et d'une toxicité liée au traitement plus lourde, notamment au méthotrexate et aux anthracyclines (41).

1.3.4. ML-DS (*Myeloid Leukemia of Down-Syndrome*)

La leucémie aiguë myéloïde du patient T21 présente des caractéristiques spécifiques différentes des leucémies myéloïdes de la population générale, et elle est maintenant une entité à part dans la classification des hémopathies malignes de l'OMS (44).

De nombreuses études se sont intéressées au risque leucémique chez ces patients, concluant à un taux de LAM 150 fois plus élevé chez les patients T21 avant 5 ans (45). Une récente étude de cohorte nord-américaine rétrospective évalue ce risque à 400 fois celui de la population générale entre 1 et 4 ans (46).

Ces leucémies se sont avérées être d'une grande chimio-sensibilité, mais présentant un sur-risque de décès toxique dans les premiers essais qui leur ont été consacrés notamment liée à l'utilisation de méthotrexate à haute dose et d'anthracyclines chez des patients souvent cardiopathes (47). L'EFS et l'OS à 5 ans se sont améliorées de manière spectaculaire – respectivement 87% et 89% dans l'essai MLDS-2006 du COG- grâce notamment à la réduction des doses de chimiothérapies et à l'utilisation d'aracytine à faible dose. Ces chiffres diminuent nettement lorsque la MLDS se déclare après l'âge de 4 ans (48,49) (50) (51).

Le pronostic reste sombre en situation de rechute ou de maladie réfractaire et n'est pas redressé par l'allogreffe de cellules souches (52).

La leucémogénèse est un processus complexe nécessitant une accumulation d'évènements génétiques pour aboutir à l'expansion d'un clone tumoral. La MLDS ne fait pas exception à cette règle et présente une spécificité singulière ; elle est liée à l'existence d'une aberration hématopoïétique néonatale spécifique à la T21, à la frontière entre la leucémie néonatale et la myélodysplasie, pouvant s'amender spontanément : le syndrome de myélopoïèse anormale transitoire ou TAM (Transient Abnormal Myelopoiesis).

I.4. Introduction au concept de TAM

I.4.1. Généralités

Le TAM est une pathologie unique restreinte à la période néonatale des patients atteints de trisomie 21 dans laquelle l'accumulation hépatique, médullaire et périphérique de mégacaryoblastes est responsable de symptômes variés. Comme la MLDS, cette pathologie occupe depuis 2008 une place particulière dans la classification OMS des hémopathies maligne, révisée en 2022 (53,54) (Annexe 2). Sa singularité vient de la variabilité des symptômes qu'elle entraîne et de sa disparition généralement spontanée.

La première description historique de cette pathologie fait état de nouveaux-nés atteints de trisomie 21 ayant présenté une leucémie en période néonatale de régression spontanée (55). Depuis, le niveau de connaissance que nous avons sur cette pathologie n'a cessé de croître grâce notamment à l'utilisation des outils récents de biologie moléculaire. Ces derniers ont permis de déterminer que la fréquence du TAM était plus importante que ce que l'on croyait jusqu'alors, concernant jusqu'à 30% des nouveaux-nés dans l'étude prospective de l'OIDSC (n=200) (39,56).

I.4.2. Présentation initiale

I.4.2.1. Signes cliniques

La présentation clinique d'un TAM est très variable, allant de la découverte fortuite à la numération jusqu'à la défaillance multiviscérale mortelle (10 à 20% des cas) (56). Aucun de ces signes n'étant spécifique, des explorations complémentaires sont essentielles afin de poser un diagnostic de certitude et de proposer le traitement et le suivi adéquat.

L'atteinte hépatique est souvent au premier plan, pouvant aller jusqu'à la fibrose. Son évolution est d'ailleurs souvent dissociée de l'évolution hématologique, pouvant mettre plusieurs mois avant de se normaliser, et elle représente l'une des premières indications de traitement. La splénomégalie isolée est rare, les adénopathies sont exceptionnelles.

Plusieurs études de cohorte se sont déjà intéressées à la présentation clinique et biologique des patients atteintes de TAM. Une cohorte prospective du COG (Children's Oncology Group) a pu rassembler 135 patients ; 78% des patients présentaient des symptômes d'intensité classée comme modérée. 58% des patients présentaient une hépatomégalie, 15% une « dysfonction hépatique ». 22% des patients ont nécessité un traitement. 16% des patients ont développé une ML-DS. L'OS à trois ans était de 77%, l'EFS de 68%(57).

Une autre étude prospective du BFM Oncology Group a recueilli 146 cas de TAM entre 1996 et 2006. 30% des patients ont nécessité un support ventilatoire, 32% des patients ont présenté une insuffisance hépato-cellulaire, 6% une insuffisance rénale. Des épanchements pleuraux, péricardiques ou de l'ascite étaient présents chez respectivement 24%, 17% et 12% des

patients. Une cholestase était présente dans 16% des cas. L'OS à 5 ans était de 85%, l'EFS de 63% (58).

La présentation clinico-biologique au diagnostic est résumée dans le tableau 2.

Symptôme	Fréquence (en %)
Hépatomégalie	40-60
Splénomégalie	30-45
Eruption cutanée	10
Ictère	70
Adénopathies	<5
Hydrops fetalis	5-10
Epanchement pleuraux/péricardiques ou ascite	10-20
Thrombopénie < 100000/mm ³	50
Cholestase	15%
Insuffisance respiratoire	30
Insuffisance rénale	5
Insuffisance circulatoire	Inconnue
Dysfonction hépatique*	30
Syndrome hémorragique	10

Tableau 2 Signes cliniques et biologiques au diagnostic de TAM. D'Après Klusmann et al. 2008 (58), Gamis et al. 2011 (57) Bhatnagar et al. 2016 (56)

*Regroupe généralement l'insuffisance hépatocellulaire, l'élévation des transaminases et la cholestase.

1.4.2.2. Examen cytologique :

Le frottis sanguin peut révéler des éléments propres aux patients T21 déjà cités plus haut : plaquettes géantes, fragments mégacaryocytaires. Les blastes sont de grosses cellules à rapport nucléo-cytoplasmique élevé, très basophiles, volontiers peu différenciés comme on peut les voir dans les LAM0 de la classification FAB (French-American-British). Ce sont parfois uniquement des mégacaryoblastes, semblables à ce que l'on voit dans les LAM7.

1.4.2.3. Cytométrie en flux

L'immunophénotypage retrouve des cellules exprimant des marqueurs d'immaturité propres aux cellules souches hématopoïétiques comme le CD34.

Les marqueurs mégacaryocytaires notamment le CD36, le CD41 et le CD61 dont également fréquents, de même que les marqueurs érythrocytaires, concordants avec les biais de lignage précédemment décrit.

Fait notable, les blastes de TAM expriment régulièrement des marqueurs aberrants propres aux lignées lymphoïdes tels que le CD 4 et le CD 7 (lignée T) et le CD56 (lignée NK) (59).

Toutes ces données peuvent être recueillies sur des prélèvements sanguins, sans plus-value d'une étude médullaire.

Marqueurs d'immaturation	CD 33, CD 34, CD 117
Marqueurs mégacaryocytaires	CD 36 CD 41 CD 42b CD 61
Marqueurs érythrocytaires	CD 235a, Glycophorine A
Marqueurs aberrants	CD4, CD 7, CD56

Tableau 3 Marqueurs les plus fréquemment retrouvés à la surface des blastes de TAM, d'après Webb D. et al. 2007

1.4.2.4. Biologie moléculaire

Une révolution dans notre compréhension de cette pathologie a eu lieu à lors de l'identification d'un gène appartenant à la famille GATA dont les mutations sont hautement spécifiques du TAM et de la ML-DS (60).

Le gène GATA-1 situé sur le chromosome X code pour un facteur de transcription clé de l'hématopoïèse, impliqué notamment dans la mégacaryopoïèse et dans la transition de l'hémoglobine foetale vers l'hémoglobine A2 (61). Il est également exprimé dans les éosinophiles et les mastocytes.

Il présente trois domaines fonctionnels : deux doigts de Zinc et un domaine de transactivation à son extrémité N-terminale. Le doigt de zinc en C-Ter permet la liaison à l'ADN ; celui en N-ter permet de stabiliser cette liaison en regard de sites spécifiques. Le domaine de transactivation permet la liaison à la protéine partenaire de GATA1, FOG1 (*Friend Of GATA*).

Des études in vitro montrent qu'une faible expression mégacaryocytaire de GATA-1 entraîne une prolifération accrue de précurseurs myéloïdes et une accumulation préférentiellement hépatique (62).

Le KO de GATA-1 est létal chez la souris, qui décède d'anémie sévère in utero (63). Chez l'Homme, des mutations constitutionnelles ont été identifiées comme responsables de dysérythropoïèse congénitale ou de dysmégacaryopoïèse(64). En 2003 de nouvelles mutations acquises des exons 2 et 3 entraînant un décalage du cadre de lecture et aboutissant à l'expression d'une forme tronquée de GATA-1 ont été décrites chez l'Homme. Elles sont présentes exclusivement dans les leucémies myéloïdes (notamment les ML-DS)(65) et dans les TAM (60,66).

Cette approche moléculaire a permis d'élargir le diagnostic de TAM à des patients peu voir asymptomatiques. Ainsi, dans une étude prospective, le TAM était défini par une mutation acquise de GATA-1 et un taux de blastes > 10% tandis qu'une mutation associée à un taux de blaste < 10% définissait la forme silencieuse de TAM. Les patients « Silent TAM » semblaient moins symptomatiques.

Cette définition récente met en lumière la fréquence importante de cette mutation chez les patients porteurs d'une trisomie 21 (30%) et rend compte du sur-risque de leucémie aiguë ultérieure chez tous ces patients (56).

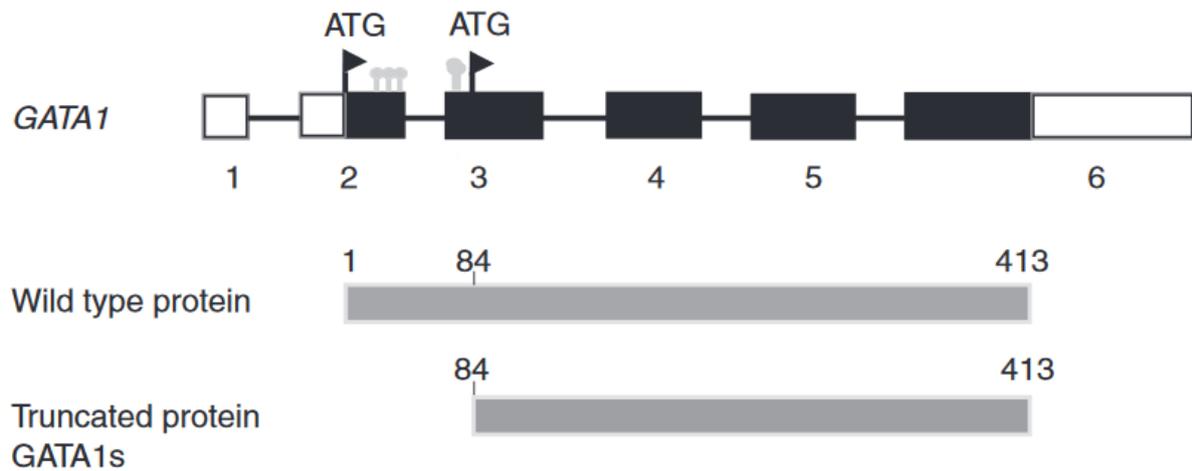


Figure 6 Localisation et conséquence des mutations de GATA-1 dans les TAM et les ML-DS (points gris) d'après Roy et al. 2009

1.4.3. Evolution

Une fois le diagnostic posé, on peut distinguer quatre situations évolutives différentes (57,58) :

- La régression spontanée en période néonatale qui représente la majorité des cas, environ 80%, médiane 36 jours (57)

- La nécessité d'un traitement en période néonatale, dont l'échange transfusionnel était la technique historique, aujourd'hui remplacé par l'aracytine à faible dose. L'indication du traitement repose sur l'identification de facteurs de risque de mortalité et/ou de symptômes menaçant le pronostic vital (ou Life threatening-symptoms, LTS) : Prématurité, hyperleucocytose > 100 000/mm³, atteinte hépatique sévère, hydrops fœtal, CIVD avec syndrome hémorragique, insuffisance rénale, défaillances cardio-respiratoires (épanchements péricardiques/pleuraux)(58,67) (Annexe 3).

- Décès en période néonatale : Concerne entre 10 et 20% des patients. Les facteurs de risque identifiés dans l'étude du BFM et du COG étaient la prématurité, la présence d'épanchements sévères, l'insuffisance rénale, l'hyperleucocytose, la thrombopénie < 100 000/mm³ et la survenue d'un syndrome hémorragique. Les patients présentant une fibrose hépatique étaient particulièrement à risque (n=7 dans l'étude du COG, tous décédés) (57,58).

- Survenue d'une LAM (ou ML-DS) ultérieure, dont le risque varie selon les études (5% dans une série prospective contre 30% dans les cohortes rétrospectives), avec un risque multiplié par 150 par rapport à la population générale avant l'âge de 5 ans (39,57). Aucune donnée clinique ne permet de prédire le risque de transformation à ce jour.

Il a été démontré que lorsqu'un enfant présente un TAM avec une mutation spécifique de GATA-1, celle-ci est systématiquement présente en cas de survenue de ML-DS ultérieure (68,69). Le TAM est donc bel et bien une maladie clonale qui fait le lit des leucémies myéloïdes de ces patients, et représente un parfait exemple du *multiple hits* en oncologie (66) (Figures 7 et 8).

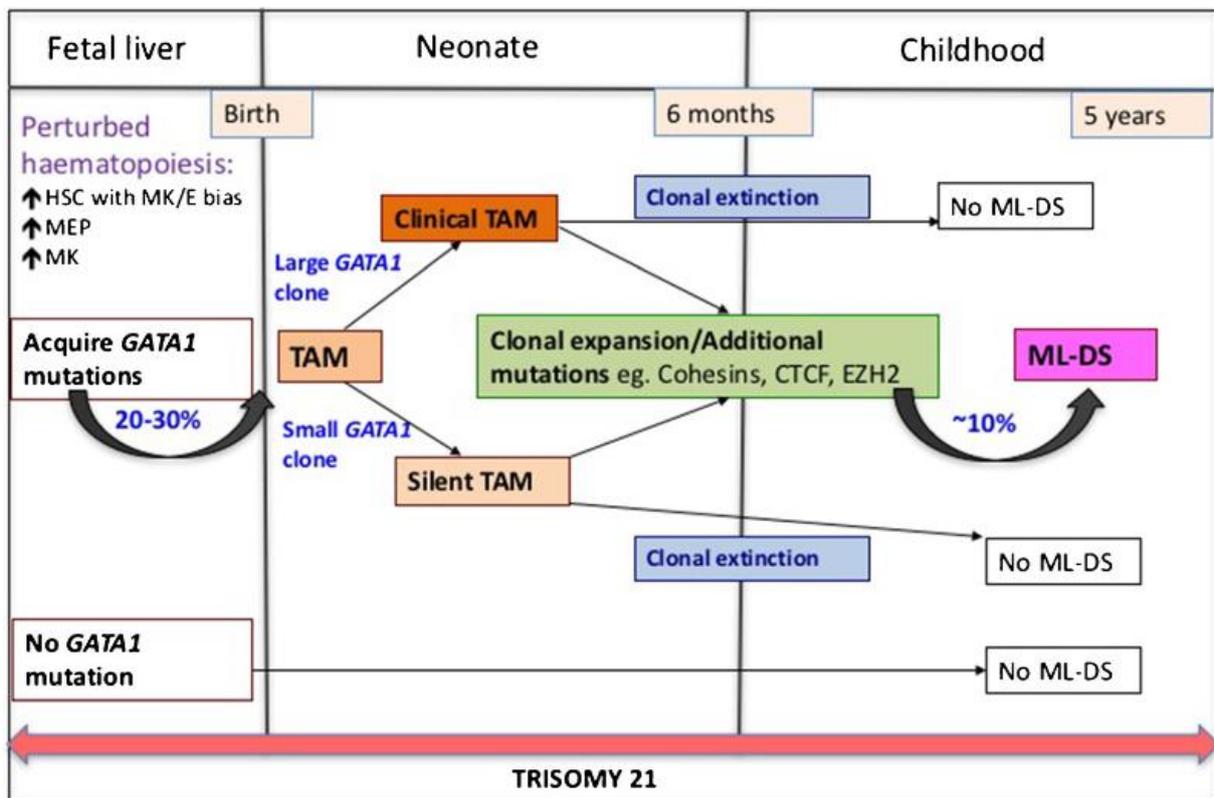


Figure 7 Histoire naturelle du TAM et de la ML-DS. D'après Bhatnagar et al, 2016 (56)
 HSC = Hematopoietic Stem Cell, MEP = Megakaryoblastic-erythroid Progenitor, MK = Megakaryoblasts

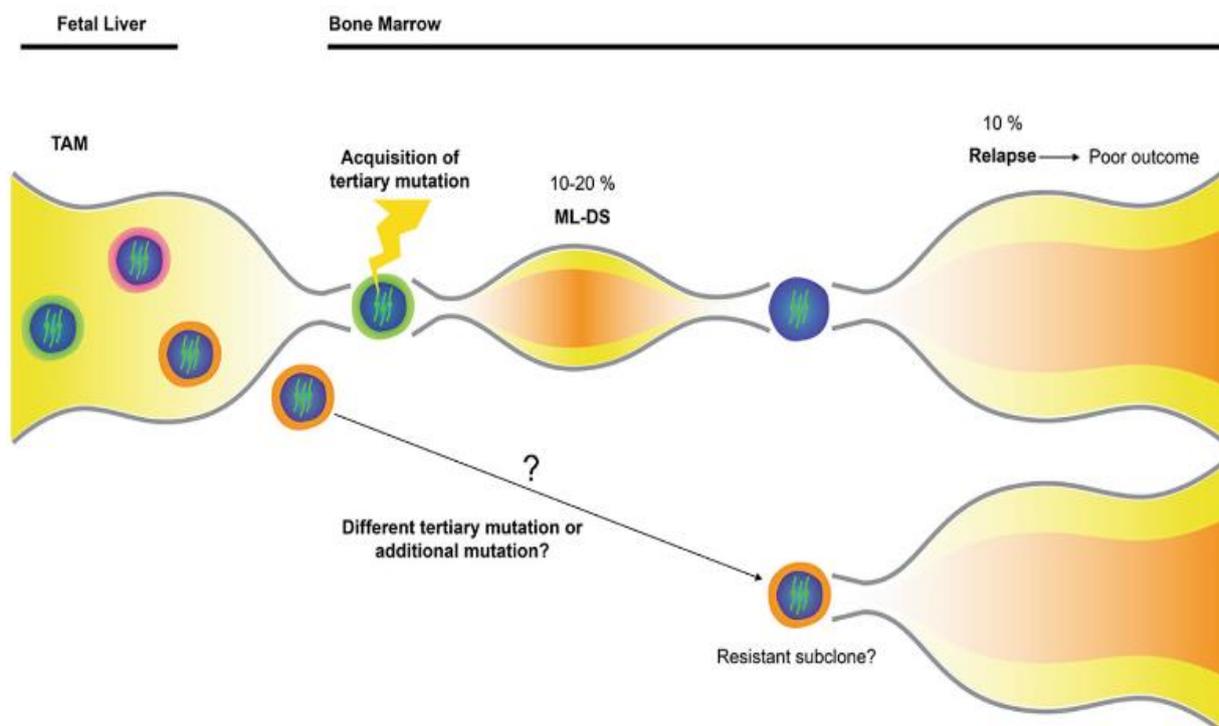


Figure 8 Evolution clonale de la ML-DS d'après Boulanger et al, 2020. Les cellules oranges, roses et vertes représentent différentes mutations de GATA-1

Ainsi, nos connaissances et notre compréhension du TAM ont considérablement évolué notamment ces vingt dernières années grâce à la mise en cause d'un gène spécifique. Le traitement et les modalités de suivi sont de plus en plus codifiés et les pédiatres, néonatalogues et généticiens de plus en plus aptes à prendre en charge correctement ces patients.

En 2020, des recommandations ont été proposées à la Société française des Cancers de l'Enfant portant sur le diagnostic, l'indication du traitement en néonatalogie et les modalités de suivi de ces patients (Annexe 3).

Toutefois plusieurs questions subsistent ; le rôle du chromosome 21 reste encore inconnu à ce jour, bien qu'il soit probablement en cause dans la survenue d'une mutation de GATA-1. Pourquoi certains patients sont asymptomatiques alors que d'autres présentent un tableau gravissime ? Pourquoi certains TAM sont si fugaces alors que d'autres évoluent d'emblée vers la myélodysplasie ou la ML-DS ? Faut-il traiter tous les patients en période néonatale pour éviter la survenue d'une leucémie myéloblastique ? Quelles sont les modalités de suivi optimales ?

II) OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de l'étude était de décrire le phénotype clinico-biologique au diagnostic et au cours du suivi de ces patients

Les objectifs secondaires étaient

- 1) De savoir si ces patients étaient correctement détectés et suivis en période néonatale*
- 2) De décrire la tolérance du traitement en période néonatale*
- 3) D'évaluer la pertinence du seuil de 10% de blastes pour définir un Silent TAM*

III) MATERIEL ET METHODE

Type d'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte multicentrique rétrospective dans les 34 centres de la SFCE. Afin de croiser les données et être le plus exhaustif possible, un appel à collaboration ciblant les médecins généticiens a été lancé sur la plateforme Anddi-Rare (filiale de santé nationale maladies rares dédiée aux maladies avec anomalie du développement).

Population étudiée

Les critères d'inclusion étaient :

- Naissance entre le 1^{er} Janvier 2010 et le 31 Décembre 2020
- Diagnostic anté ou post-natal de trisomie 21
- Diagnostic de TAM avant J30 de vie

Les critères d'exclusion étaient :

- Diagnostic de LAL ou de JMML
- Opposition des parents

Recueil de données

Cette étude entre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine et est donc hors loi Jardé, couverte par la CNIL selon la méthodologie de référence MR004.

Les données cliniques et biologiques ont été recueillies rétrospectivement dans les dossiers médicaux des patients sur place ou par correspondance : comptes-rendus d'hospitalisation, comptes-rendus de consultations, comptes-rendus d'examen de biologie et d'anatomopathologie.

En période néonatale, les données recueillies étaient le terme de naissance, les mensurations de naissance, le type de T21, les comorbidités, les signes cliniques de TAM au diagnostic, la numération/la biochimie et l'hémostase au diagnostic, la recherche de mutation GATA-1, le myélogramme s'il avait été réalisé, les besoins transfusionnels, le traitement réalisé.

Pour le suivi, les données récoltées étaient le délai de normalisation des signes cliniques et biologiques de TAM, la survenue d'une LA ultérieure (et le cas échéant, le type de LA, le myélogramme au diagnostic et le protocole de traitement), et les bilans biologiques de surveillance.

Sous-groupes identifiés

Nous avons choisi de catégoriser les patients selon trois variables : la nécessité d'un traitement néonatal, la survenue d'une leucémie ultérieure dans l'enfance, et le taux de blastes circulants au diagnostic supérieur ou inférieur à 10%.

Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec GraphPad Prism v8.0.2.

Les variables quantitatives présentant une répartition asymétrique, elles ont été décrites par leur médiane et leur étendue et testées par t-test non paramétrique.

Les variables qualitatives (Sexe, type de T21...) sont décrites par fréquence ou pourcentage et ont été testées par Chi² ou test exact de Fischer selon les cas.

Les tests statistiques ont été réalisés selon une approche bilatérale avec un risque d'erreur alpha de 5%. Pour tous les tests utilisés, le résultat a été considéré comme significatif si $p \leq 0,05$.

IV) RESULTATS

Les 34 centres SFCE ont été contactés. Parmi eux, 5 n'ont pas répondu. 13 n'avaient pas de cas de TAM à inclure.

16 ont répondu avoir des cas. 52 patients ont été sélectionnés ; 2 ont été exclus en raison de leur âge au moment du recueil, 1 car la suspicion de TAM s'est avérée être une LAL néonatale.

L'appel à collaboration auprès des généticiens a permis de recueillir 2 cas supplémentaires.

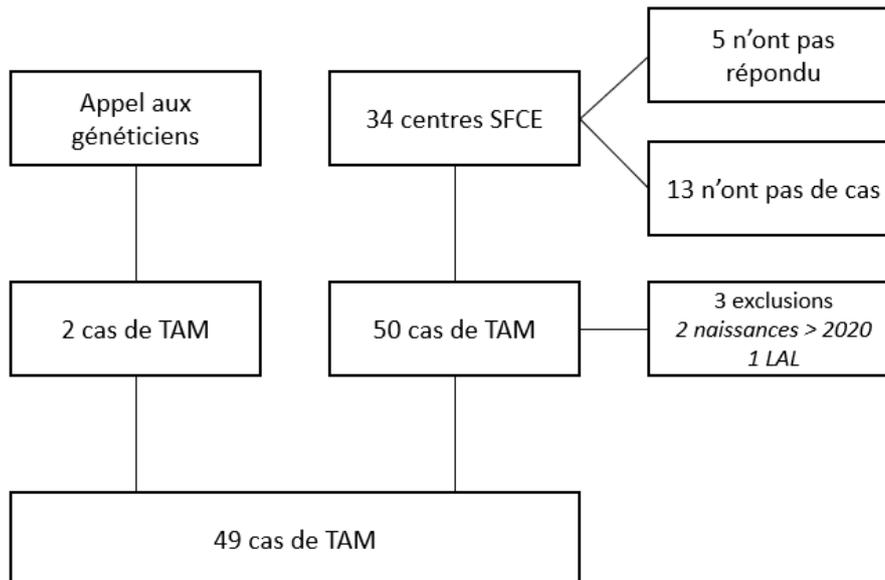


Figure 9 – Recrutement des patients

IV.1. Ensemble de la cohorte

IV.1.1. Données démographiques, cytogénétique constitutionnelle et comorbidités

L'âge médian de la première NFS était de 1 jour, de même que l'âge médian au diagnostic.

Le terme médian des patients était de 37 SA + 1 jour.

Au caryotype, 40 (80%) étaient des T21 libres, 5 étaient des mosaïques (8%), 4 étaient des translocations (8%)

Le sex-ratio était équilibré avec 27 garçons (55%) pour 22 filles (45%).

19 patients (39%) étaient porteurs d'une cardiopathie congénitale, 9 patients présentaient une hypothyroïdie (18%).

Un seul patient n'a présenté ni signe clinique ni cytopénie. 8 patients ont été traités (16%), 18 ont évolué vers la ML-DS (37%).

Données démographiques et comorbidités	
Terme (médiane, étendue)	37.14 (31.71-41.28)
Poids en percentile (médiane, étendue)	48.5 (1-99)
Taille en percentile (médiane, étendue)	45 (2-96)
PC en percentile (médiane, étendue)	27 (1-86)
T21	
Libre (n, %)	40 (82%)
Translocation (n, %)	4 (8%)
Mosaïque (n, %)	5 (10%)
Sexe (H :F)	27 :22
Comorbidités (n, %)	
Cardiopathies	19 (39)
T4F	1 (2)
CIV	7 (14)
CAV	6 (12)
Abouchement cave ectopique	1 (2)
Bicuspidie aortique	1(2)
Sténose pulmonaire	1 (2)
Persistance du canal artériel	2 (4)
Valves de l'urètre postérieur	1 (2)
Syndrome de West	1 (2)
Hypothyroïdie	9 (18)
Trachéomalacie	1 (2)
Sténose trachéale	1 (2)
Sténose sigmoïdienne	1 (2)
Atrésie duodénale	1 (2)

Tableau 4 Caractéristiques démographiques, cytogénétiques et comorbidités de l'ensemble de la cohorte

IV.1.2. Signes cliniques au diagnostic de TAM :

L'ictère était le symptôme le plus fréquent (n=28, 57%) suivi par l'hépatomégalie (22/49, 45%) et la splénomégalie (15/49, 31%). Les adénopathies sont rares (n=3, 6%), la fièvre exceptionnelle (n=2, 4%).

9 (18%) patients présentaient au moins un épanchement dans une cavité séreuse. On retrouvait 5 épanchements péricardiques et 5 épanchements péritonéaux (10%), 4 épanchements pleuraux (8%). Aucun n'a nécessité de ponction ou de drainage.

13 patients (27%) ont présenté au moins une défaillance d'organe attribuée au TAM : 5 insuffisances circulatoires (10%), 8 insuffisances respiratoires (16%), 5 insuffisances hépatocellulaires (10%), 3 insuffisances rénales (6%).

26 patients (53%) ont nécessité la transfusion d'au moins 1 PSL : 18(37%) ont nécessité la transfusion d'au moins 1 CGR, 18 patient (37%) d'au moins une UTP,, et 10 patients (20%) ont bénéficié de CGR et d'UTP.

6 patients (12%) étaient totalement asymptomatiques au moment du diagnostic. Parmi eux, seulement 1 patient n'a présenté ni symptôme clinique ni cytopénie au cours de son suivi.

Présentation clinique initiale			
Hydrops Fetalis (n, %)	3 (6)	Défaillance d'organe (n, %)	
Hépatomégalie (n, %)	22 (45)	Quelconque	13 (27)
Splénomégalie (n, %)	15 (31)	Hémodynamique	5 (10)
Adénopathies (n, %)	3 (6)	Respiratoire	8 (16)
Ictère (n, %)	28 (57)	Hépatique	5 (10)
Fièvre (n, %)	2 (4%)	Rénale	3 (6)
Epanchement (n, %)		Transfusion de produits sanguins labiles (n, %)	
Quelconque	9 (18)	Quelconque	26 (53)
Pleural	4 (8)	CGR	18 (37)
Péricardique	5 (10)	UTP	18 (37)
Péritonéal	5 (10)	CGR ET UTP	10 (20)

Tableau 5 Présentation clinique initiale

IV.1.3. Biologie au diagnostic du TAM

IV.1.3.1. Première NFS :

Le taux médian d'hémoglobine au diagnostic était de 15.9 g/dL (6-21.8). Le VGM médian était de 108 fL (92-137).

Le taux médian de plaquettes était de 128 000/mm³ (13000 – 2228000). 25 patients (51%) ont présenté une thrombopénie <150 000/mm³ dès leur première NFS. 3 patients ont présenté une thrombocytose dont deux majeures (> 1 000 000/mm³)

Les taux médians de leucocytes, de PNN et de lymphocytes étaient respectivement de 26500/mm³ (2330-138500), 10000/mm³ (610 – 22650), 5625/mm³ (1000 – 13500).

Un seul patient n'a présenté aucune cytopénie, malgré un taux de blaste initial supérieur à 10%.

29 myélogrammes ont été réalisés. Enfin, le pourcentage de blastes périphérique médian était de 26% (1.5% – 79%).

IV.1.3.2. Immunophénotypage des blastes:

25 immunophénotypages (sanguins ou médullaires) étaient disponibles.

Les marqueurs les plus fréquents étaient les marqueurs myéloïdes CD 33 (n=21/25, 84%) et CD 117 (n=23/25, 92%), le marqueur lymphocytaire CD7 (14/25, 56%) et le marqueur d'imaturité CD34 (15/25, 60%).

Immunophénotypage			
Marqueur n,(%)			
Lymphocytaire		Myéloïde	
CD4	6 (24)	CD13	2 (8)
CD7	14 (56)	CD33	21 (84)
CD 56	7 (28)	CD 117	23 (92)
Mégacaryocytaire		Immature	
CD 36	11 (44)	CD 34	15 (60)
CD 41	12 (48)		
CD 42a	8 (32)		

Tableau 6 Données de cytométrie en flux de l'ensemble de la cohorte

IV.1.3.3. Mutation GATA-1 :

Une recherche spécifique de mutation GATA-1 a été réalisée chez 34 (69%) des patients ; 31 d'entre elles ont permis d'identifier au moins un variant pathogène, 3 recherches sont revenues négatives dont 2 prélevées après disparition des blastes périphériques.

Toutes concernent l'exon 2 de GATA-1 ; 10 délétions, 8 insertions, 6 transitions/substitutions et 3 duplications. 4 patients sont dit « mutés » sans plus de précision. Les fréquences alléliques n'étaient rapportées que dans 11 cas (32%) ; la fréquence allélique médiane était de 10% (2-100%).

IV.1.3.4. Atteintes hépatiques, rénales et hémostase :

22 bilans hépatiques complets au diagnostic étaient disponibles. Parmi eux, 9 patients présentaient une élévation des ASAT (41%), 10 des ALAT (45%), et 13 des GGT (59%). Les valeurs médianes respectives étaient de 61.5UI/L (25-439), 65 UI/L (9-267) et 215 UI/L (50-664) soit systématiquement au-dessus des normes pour l'âge (70).

Un patient présentait des calcifications hépatiques en anté-natal, retrouvées en postnatal, sans hépatomégalie clinique. Il présentera rapidement un ictère cholestatique d'évolution favorable, puis évoluera vers la myélodysplasie et la ML-DS.

3 biopsies hépatiques ont été réalisées à 1 ou 2 mois de vie chez des enfants présentant une hépatomégalie avec cholestase ictérique persistante après traitement par aracytine. La blastose sanguine avait systématiquement régressée. Deux biopsies retrouvent une paucité des voies biliaires sans fibrose ni inflammation associée à une métaplasie myéloïde où prédominent des précurseurs mégacaryocytaires et/ou érythrocytaires. La troisième biopsie réalisée retrouve une fibrose portale d'intensité modérée. 2 de ces patients ont bénéficié d'un panel génétique « cholestase » par NGS, négatif. Aucune recherche de GATA-1 sur la biopsie n'a été réalisée.

Parmi les 15 bilans d'hémostase recueillis, 8 comportent des stigmates de CIVD (53%) avec un taux de fibrinogène <0.5 g/L.

Sur le plan rénal et ionique, la créatininémie médiane était de 69 µmol/L (22-146). 3 patients ont présenté une insuffisance rénale. 1 patient a présenté un syndrome de lyse spontané en néonatalogie, traité par kayexalate et rasburicase d'évolution favorable.

Le tableau 7 résume les caractéristiques biologiques au diagnostic de TAM.

Données biologiques au diagnostic			
Médiane, (étendue)			
Âge 1 ^{er} bilan en jours (médiane, étendue)	1 (0-26)	Âge de diagnostic en jours (médiane, étendue)	1 (0-26)
NFS			
Hb (g/dL)	15.9 (6-21.8)	PNN (/mm ³)	10000(610-22650)
VGM (fL)	108 (92-137)	Lymphocytes (/mm ³)	5625 (1000-13500)
Plaquettes (/mm ³)	128000 (13000-2280000)	Blastes (/mm ³)	7015 (80-88600)
Leucocytes (/mm ³)	26570 (2330-138500)	Taux de blastes (%)	26 (1.5-79)
Biochimie et Hémostase			
ASAT (UI/L)	61.5 (25-439)	TP (%)	67 (17-100)
ALAT (UI/L)	65 (9-267)	TCA	1.325 (1.15-2.41)
PAL (UI/L)	223 (66-577)	Fibrinogène (g/L)	1.96 (0.44-4.32)
GGT (UI/L)	215 (50-664)	D-Dimères (UI/L)	1670 (58-4400)
Bilirubine totale (µmol/L)	115 (29-277)	LDH (UI/L)	1360 (697-2905)
Bilirubine conjuguée (µmol/L)	12.5 (5-92)	Créatininémie (µmol/L)	69 (22-146)

Tableau 7 Paramètres biologiques au diagnostic de l'ensemble de la cohorte

IV.1.4. Evolution :

IV.1.4.1 Atteinte hématologique et hépatique

22 (45%) patients présentaient un syndrome tumoral au diagnostic. Le délai médian de résolution était de 120 jours (30-600).

Le délai médian de normalisation du bilan hépatique lorsque celui-ci présentait des anomalies au diagnostic était de 90 jours (5-180).

La figure 9 montre l'évolution des paramètres de la numération. Le délai médian de normalisation de la NFS (disparition des blastes et des cytopénies) était de 60 jours (20-360). 2 enfants n'ont jamais normalisé leur numération avant diagnostic de myélodysplasie ou de ML-DS, un enfant a été perdu de vue avant normalisation.

Aucun patient n'a présenté de séquelle hématologique du TAM à distance. Les taux médians d'hémoglobine, de leucocytes, de PNN et de plaquettes étaient sensiblement normaux.

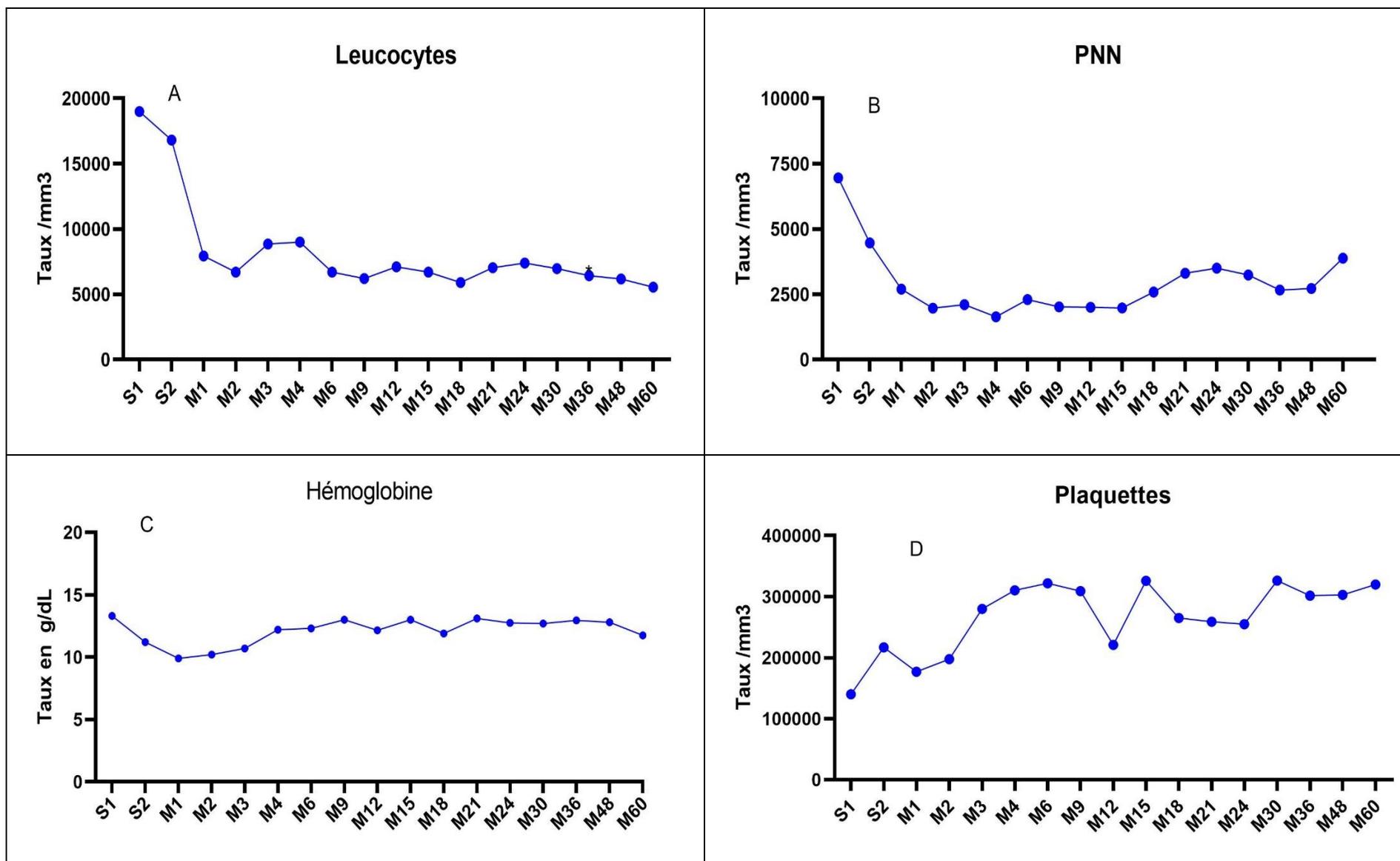


Figure 9 Evolution des taux de leucocytes (A), de PNN (B), d'hémoglobine (C) et de plaquettes (D) chez l'ensemble des patients.

IV.1.4.2. Suivi hématologique et statut aux dernières nouvelles :

La durée médiane de suivi était de 39 mois (2 jours – 132 mois).

L'EFS à 5 ans était de 56%, l'OS était de 82% (Figure 10).

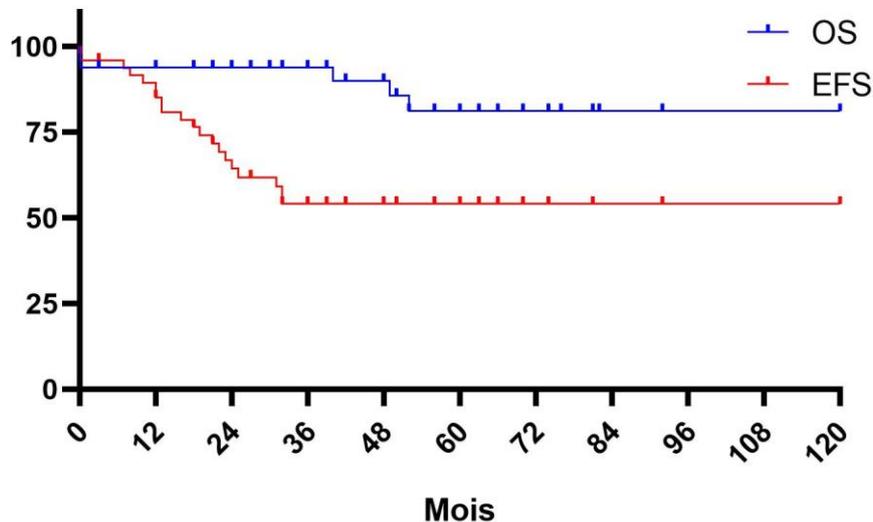


Figure 10: Survie sans évènement et survie globale au sein de la cohorte

18 patients (37%) ont évolué vers la ML-DS.

6 patients (12%) sont décédés.

3 décès sont attribuables au TAM, ils étaient dus à une défaillance multi-viscérale néonatale. Les trois patients présentaient un taux de blaste > à 30% au diagnostic.

Les autres décès sont survenus après diagnostic d'hémopathie ultérieure. 1 patient est décédé ultérieurement d'une LAM réfractaire. 2 patients sont décédés de choc septique ; l'un à 4 ans et 4 mois lié à une rechute précoce de LAM post allogreffe, l'autre à 4 ans et 1 mois d'un choc septique à Streptococcus Pneumoniae alors qu'il était en rémission de sa LAM.

Aucun des patients vivants n'a développé de séquelles attribuables au TAM ou à son traitement.

IV.2. Population traitée :

IV.2.1. Clinique et Biologie

8 patients (16%) ont été traités en période néonatale, tous par de l'aracytine à faible dose.

L'âge médian d'initiation du traitement était de 18 jours (2-50).

La durée médiane de traitement était de 6 jours et la dose médiane d'aracytine était de 1.25 mg/kg/j (0.65-3).

Les caractéristiques générales des patients traités étaient sensiblement les mêmes que les patients non traités, à l'exception de la cytogénétique (plus de T21 en mosaïque dans le groupe non traité, $p=0.0002$, tableau 9).

Tous les signes cliniques étaient plus fréquents chez les patients traités mais seules les différences de fréquence d'hépatomégalie (87% vs 35%, $p=0.016$), d'épanchements (50% vs 12%, $p=0.028$), d'insuffisance hépatique (37% vs 5% $p=0.026$) et de transfusions en CGR et UTP (50% vs 17% $p=0.044$) étaient significatives (tableau 10).

Les patients traités présentaient une hyperleucocytose plus importante (43 000/mm³ vs 24 000/mm³, $p=0.037$) mais la différence entre les pourcentages de blastes n'était pas significative. Les autres paramètres de numération, de biochimie et d'hémostase n'étaient pas significativement différents (tableaux 11 et 12).

Le taux de blastes au myélogramme et le résultat de l'immunophénotypage n'étaient pas non plus significativement différents.

IV.2.2. Complications liées au traitement par aracytine

Dans les suites du traitement 6 patients ont présenté une thrombopénie. 5 patients ont présenté une neutropénie <500/mm³ imputée au traitement.

2 patients ont présenté une bactériémie à *Staphylococcus Epidermidis*; 2 autres patients ont été traités par antibiotiques pour une aplasie fébrile sans documentation.

La prévention du syndrome de lyse par hyperhydratation était systématique mais adaptée à la clinique des patients. 1 seul patient a présenté des stigmates de lyse biologique (hyperkaliémie, hyperuricémie) traité par kayexelate et rasburicase.

IV.2.3. Suivi

Seul le taux de leucocyte à 1 semaine du diagnostic était significativement différent entre les deux groupes. La figure 11 montre l'évolution des paramètres de numération au cours du suivi.

Le délai médian de normalisation de la NFS (disparition totale des blastes et des cytopénies) était significativement plus court chez les patients traités (30 jours vs 60 jours, $p=0.0124$, tableau 14).

1 seul patient a nécessité une seconde cure en raison d'une cholestase ictérique et d'une hépatomégalie entravant la dynamique respiratoire.

Il n'y avait pas de différence de survenue de LA entre les deux groupes (3/8 37% ; 15/41 36%, tableau 14)

Enfin 2 patients traités sont décédés ; l'un d'une défaillance multiviscérale à J4 de vie au lendemain de l'instauration du traitement, l'autre à 4 ans et 4 mois d'un sepsis au décours d'une rechute de LAM post allogreffe.

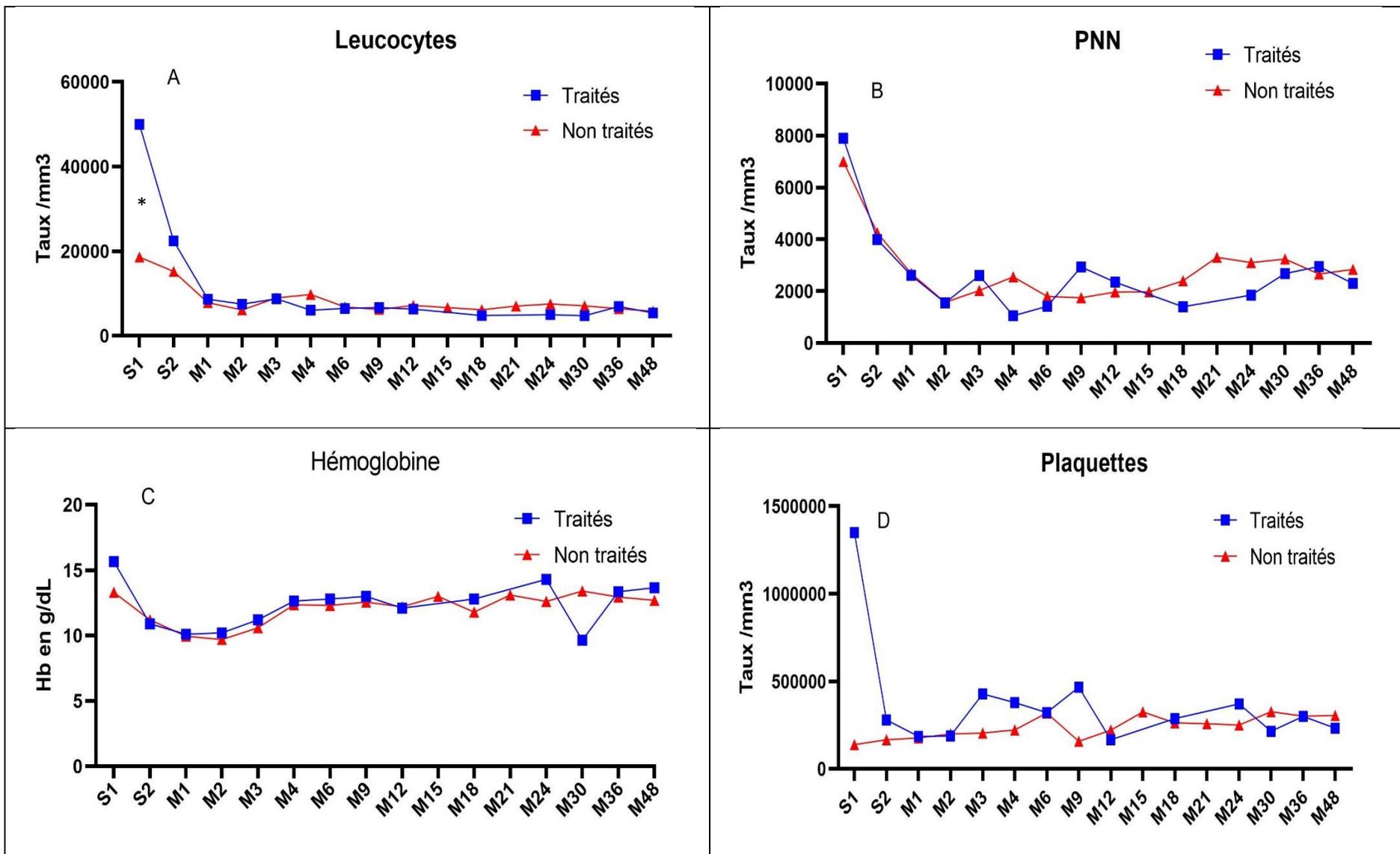


Figure 11: Evolution au cours du temps des taux de leucocytes (A), de PNN (B), d'hémoglobine (C) et de Plaquettes (D) chez les patients traités et non traités. Une (*) indique un résultat significatif.

IV.3. ML-DS

18 patients ont évolué vers une Leucémie aiguë, majoritairement des LAM 7 (83%). Les autres leucémies étaient une LAM0, une LAM 1, une LAM2. L'âge médian de diagnostic était de 18 mois (7-32).

Tous les patients sauf un ont été dans ou selon le protocole MLDS06 (Annexe 4). Un patient qui présentait également un syndrome de West a été traité hors protocole après avis en RCP nationale.

Une LAL a également été diagnostiquée et initialement traitée selon le protocole EORTC ; un myélogramme après une cure retrouvait une infiltration blastique finalement en faveur d'une LAM7, le traitement a été modifié selon le MLDS06.

ML-DS	
Âge survenue	18 (7-32)
Type de LA	
LAM 0	1 (6%)
LAM 1	1 (6%)
LAM 2	1 (6%)
LAM 7	15 (83%)
MDS	2
Protocole	
EORTC	1 (6%) (<i>puis MLDS</i>)
MLDS	17 (94%)
Hors protocole	1 (6%)

Tableau 8 Type de leucémie, âge de survenue et protocole de traitement

Deux diagnostics de myélodysplasie ont été posés chez des patients qui ont évolué vers la ML-DS l'année suivante. Les moëlles osseuses étaient pauvres et la BOM a systématiquement été réalisée pour parvenir au diagnostic.

Les immunophénotypes des blastes de ML-DS étaient similaires à ceux des blastes de TAM.

Sur le plan cytogénétique, 13 caryotypes étaient disponibles. 5 d'entre eux ne retrouvaient aucune anomalie surajoutée à la T21. Il y avait 4 caryotypes complexes, 1 del 13q, 1 inversion-délétion du 5, une trisomie 8, une trisomie 11.

Sur le plan moléculaire, 5 patients ayant évolué vers la MLDS n'avaient pas bénéficié d'une recherche de GATA-1 au diagnostic de TAM. Chez les 13 autres patients, toutes les recherches avaient mené à l'identification d'au moins une mutation. La mutation de GATA-1 au diagnostic de MLDS apparaissait dans 5 dossiers/18. La mutation identifiée était toujours identique à celle présente au diagnostic de TAM. Les mutations additionnelles concernaient GATA-1 dans un cas, EZH2 dans 2 cas.

Un patient a développé une LAM7 réfractaire à l'âge de 31 mois après 2 ans d'anémie et de thrombopénie fluctuantes inexplicables (absence d'excès de blaste à trois myélogrammes consécutifs, absence de myélodysplasie à la première BOM). Ce patient avait développé une deuxième mutation de GATA-1 associée aux érythroblastopénies au sein d'un clone tumoral ; il décèdera d'un choc septique en situation de rechute post allogreffe.

Aucune caractéristique clinique ou biologique au diagnostic de TAM n'était associée à l'évolution en LAM (Tableaux 10 à 12). Seul le délai de normalisation du syndrome tumoral semblait être plus court dans le groupe ayant évolué vers une LA (55 jours vs 137 jours, $p=0.032$, tableau 14).

En revanche, le taux de plaquettes au cours du suivi était globalement plus bas chez les patients qui présenteront une ML-DS et une thrombopénie isolée était un signe avant-coureur dans 15 cas sur 18 (83%) (Figure12).

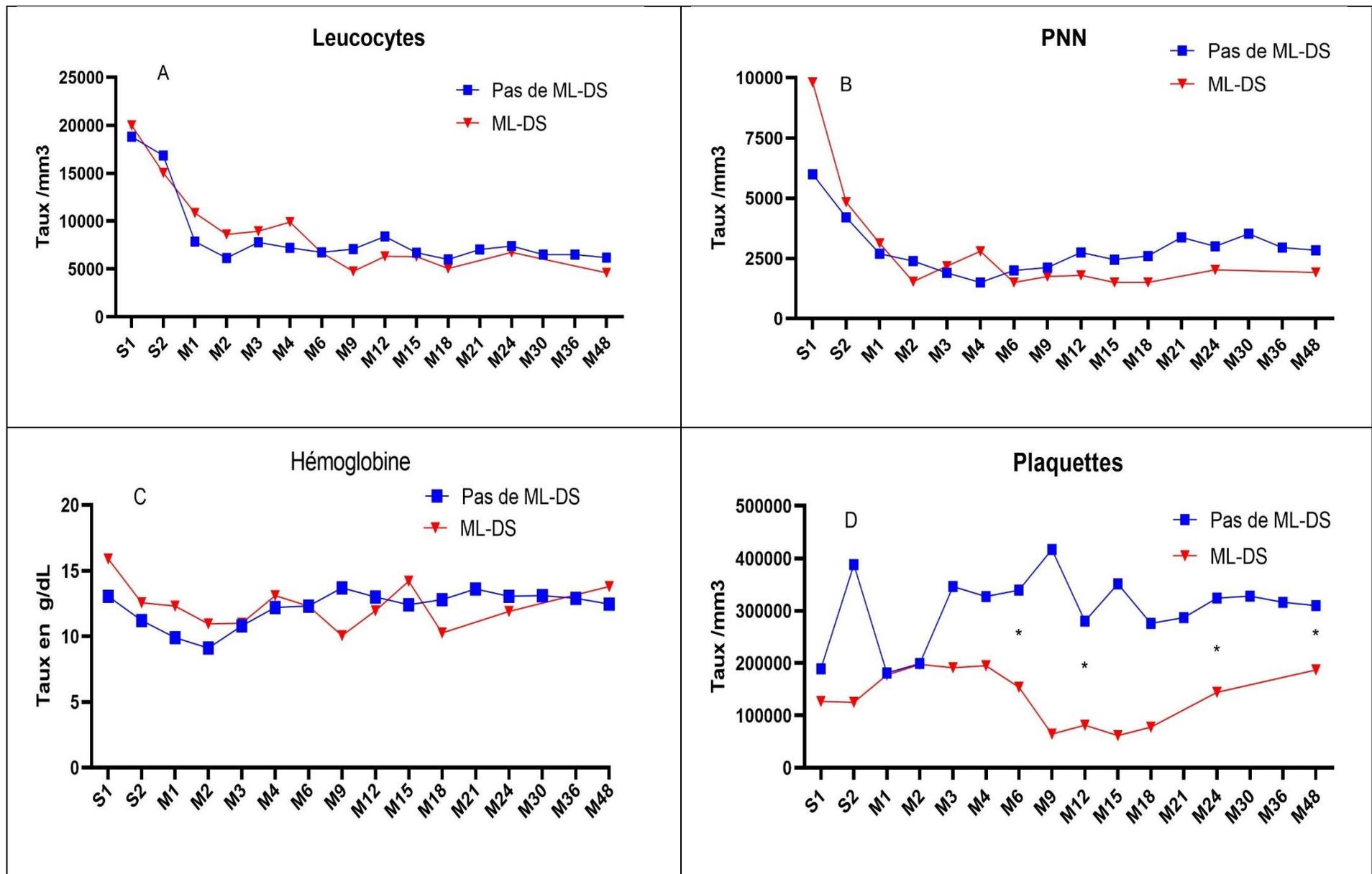


Figure 12 Evolution des taux de leucocytes (A), de PNN (B), d'Hémoglobine (C) et de Plaquettes (D) chez les patients ayant évolué vers la ML-DS ou non. Une (*) indique une différence significative

IV.4. Seuil de blastes

11 patients avaient un taux de blaste au diagnostic inférieur ou égal à 10%. Tous ces patients ont présenté au moins un signe clinique de TAM et/ou une cytopénie.

Ils étaient d'un terme significativement plus élevé que les patients avec un taux de blaste supérieur à 10% (36.93 vs 38.86, $p=0.015$). En revanche les mensurations de naissance n'étaient pas différentes (tableau 9).

Tous les symptômes hormis l'ictère étaient plus fréquents chez les patients ayant un taux de blaste supérieur à 10% mais aucune différence n'était statistiquement significative (tableau 10).

Les cytopénies n'étaient ni plus fréquentes ni plus profondes dans le groupe ayant plus de 10% de blastes (tableau 11).

Parmi les patients ayant moins de 10% de blastes, 5 n'ont pas eu de recherche de mutation GATA-1. 2 recherches étaient négatives. La fréquence allélique du variant de GATA-1 chez les 4 patients testés positifs variait de 2 à 4%.

Les données biologiques au cours du suivi n'étaient pas significativement différentes (figure 13).

Le risque de survenue d'une ML-DS et l'âge au diagnostic ne semblait pas différer entre les deux groupes (tableau 14).

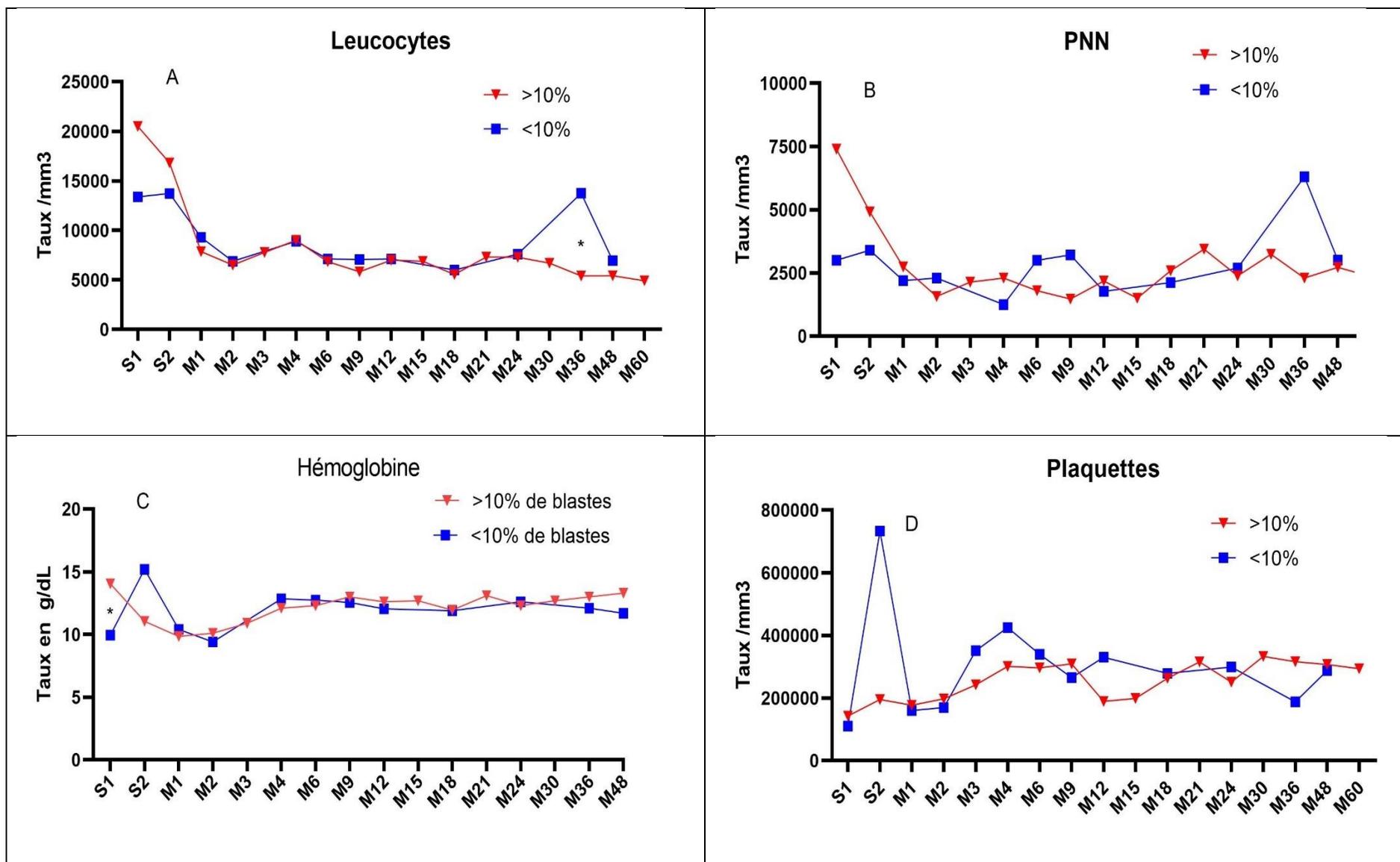


Figure 13 Evolution des taux de leucocytes (A), de PNN (B), d'hémoglobine (C) et de plaquettes (D) au cours du temps selon le taux de blaste au diagnostic. Une (*) indique une différence significative.

	Traités (n=8)	Non traités (n=41)	P value	LA (n=18)	Pas de LA (n=31)	P value	Blastes <10% (n=11)	Blastes >10% (n=38)	P value
Terme (médiane, étendue)	36.29 (31.7-40)	37.28 (32.71-41.28)	0.247	37 (34.57-39.28)	37.43 (31.71-41.28)	0.567	38.86 (35.86-41.28)	36.86 (31.7-40.14)	0.015
Poids en percentile (médiane, étendue)	63 (4-98)	40.5 (1-99)	0.329	51.5(1-98)	41.5 (3-99)	0.74	34 (8-87)	58 (1-99)	0.155
Taille en percentile (médiane, étendue)	59 (0.3-79)	38 (2-96)	0.661	45 (5-96)	45 (0.3-95)	0.636	33.5 (2-72)	47.5 (0.3-96)	0.331
PC en percentile (médiane, étendue)	32(10-61)	27 (1-86)	0.707	20 (1-70)	29 (5-86)	0.164	28 (3-61)	25.5 (1-86)	0.704
T21 (n, %)									
Libre	6 (75)	34 (83)	0.628	13 (72)	27 (87)	0.259	10 (91%)	30 (79)	0.662
Translocation	0	4 (10)	0.0002	3 (16)	1 (3)	0.1338	0	4 (11)	0.999
Mosaïque	2 (25)	3 (7)	0.522	2 (12)	3 (10)	0.999	1 (9)	4 (11)	0.999
Sexe (H :F)	3 :5	24 :17	0.442	8 :10	19 :12	0.372	8 :3	19 :19	0.303

Tableau 9 Caractéristiques démographiques des trois groupes

	Traités (n=8)	Non traités (n=41)	P value	LA (n=18)	Pas de LA (n=31)	P value	Blastes <10% (n=11)	Blastes >10% (n=48)	P value
Hydrops Fetalis	1(12.5)	2 (5)	0.42	0	3(10)	0.288	0	3 (8%)	0.999
Hépatomégalie	7(87.5)	15(36)	0.016	6 (33)	16 (52)	0.215	3 (27%)	19 (50%)	0.303
Splénomégalie	4 (50)	11 (27)	0.227	4 (22)	11 (35)	0.52	1 (9%)	14 (37%)	0.137
Adénopathies	2 (12)	1 (2)	0.065	0	3	0.288	0	3 (7.9%)	0.999
Ictère	7 (87.5)	21 (51)	0.115	11 (61)	17 (55)	0.092	8 (72%)	20 (52%)	0.310
Fièvre	1 (12.5)	1 (2.4)	0.999	0	2 (6.5)	0.288	0	2 (5.3%)	0.999
Epanchement									
Quelconque	4 (50)	5 (12)	0.028	2 (11)	7 (23)	0.455	1 (9%)	8 (21%)	0.662
Pleural	1 (12.5)	3 (7)	0.522	0	4 (13)	0.282	0	4 (10%)	0.244
Péricardique	2 (25)	3 (7)	0.182	1 (6)	4 (13)	0.639	1 (9%)	4 (10%)	0.999
Péritonéal	2 (25)	3 (7)	0.182	1 (6)	4 (13)	0.639	0	5 (13%)	0.574
Défaillance									
Quelconque	4 (50)	9 (22)	0.183	5 (28)	8 (26)	0.88	1 (9%)	12 (32%)	0.426
Hémodynamique	2 (25)	3 (7)	0.182	0	5 (16)	0.072	1 (9%)	4 (10%)	0.999
Respiratoire	3 (37.5)	5 (12)	0.110	3 (17)	5 (16)	0.960	0	8 (21%)	0.172
Hépatique	3 (37.5)	2 (5)	0.026	2 (11)	3 (10)	0.999	0	5 (13%)	0.574
Rénale	1 (12.5)	2 (5)	0.42	0	3 (10)	0.288	0	3 (8%)	0.999
Transfusion									
Quelconque	6 (78)	20 (49)	0.254	11 (61)	15 (48)	0.390	4 (36%)	22 (58%)	0.306
CGR	5 (62.5)	13 (32)	0.124	7 (39)	11 (35)	0.812	2 (18%)	16 (42%)	0.178
UTP	5 (62.5)	13 (32)	0.124	8 (44)	10 (32)	0.394	2 (18%)	14 (36%)	0.3
CGR et UTP	4 (50)	6 (17)	0.044	4 (22)	6 (19)	0.999	2 (18%)	8(21%)	0.999

Tableau 10 Présentation clinique initiale dans les trois groupes

	Traités (n=8)	Non traités (n=41)	P value	LA (n=18)	Pas de LA (n=31)	P value	Blastes <10% (n=11)	Blastes >10% (n=48)	P value
Hb (g/dL)	17.5 (12.1-21)	15.8 (6-21.8)	0.368	16.3 (7.6-21.8)	15.8 (6-21)	0.232	15.2 (7-21)	16.15 (6-21.8)	0.489
VGM (fL)	110.5 (99-128)	107 (92-137)	0.405	110 (92-128)	107 (92-137)	0.93	110(92-123)	108 (96-137)	0.62
Leucocytes (/mm3)	43000 (21300-138500)	24000 (2330-87100)	0.037	30235 (5600-138500)	25500 (2330-104000)	0.782	9970 (2300-46200)	29590 (9170-138500)	0.0027
PNN (/mm3)	12600 (5350-19000)	9200 (610-22646)	0.336	8600 (1320-19400)	10620 (610-22640)	0.854	4900 5610-18500)	10900 (18300 – 22500)	0.078
Lymphocytes (/mm3)	9400 (4600-13500)	5180 (1000-12730)	0.0135	4400 (1000-10520)	5910 (1490-13500)	0.159	4200 (1400-13500)	5700 (1000-11300)	0.858
Plaquettes (/mm3)	212500 (82000-2280000)	110000 (13000-1846000)	0.119	111000 (13000-348000)	194500 (21000-2280000)	0.126	95000 (30000-1846000)	167000 (13000-2280000)	0.92
Thrombopénie	3 (37.5%)	22 (54%)	0.464	12 (67%)	13 (42%)	0.140	7 (64%)	18 (47%)	0.496
Blastes sanguins (/mm3)	15650 (2300 – 88600)	6095 (80-35000)	0.15	9985 (80-88600)	6095 (100-82000)	0.419	775(80-3150)	9300(1500-88600)	<0.0001
Blastes sanguins (%)	45 (8-66)	25.5 (1.5-69)	0.372	30 (1.5-66)	25.5 (2-79)	0.486	(1.5-10)	(11-79)	
Blastes médullaires (n=22, %)	22 (4-40)	9.5 (0-71)	0.882	7 (0-40)	14 (2-71)	0.589	10	9.5	0.793

Tableau 11 NFS et taux de blaste médullaire au diagnostic dans les trois groupes

	Traités (n=8)	Non traités (n=41)	P value	LA (n=18)	Pas de LA (n=31)	P value	Blastes <10% (n=11)	Blastes >10% (n=48)	P value
ASAT (UI/L)	115 (29-439)	58.5 (25-149)	0.271	62 (27-124)	61 (25-439)	0.865	61 (22-87)	62 (25-439)	0.602
ALAT (UI/L)	110 (65-153)	45 (9-267)	0.210	55 (12-131)	65 (9-267)	0.695	29 (20-30)	85 (9-267)	0.132
PAL (UI/L)	280 (212-577)	210 (66-577)	0.058	203 (143-577)	223 (66-577)	0.677	279 (143-411)	221 (66-577)	0.782
GGT (UI/L)	197 (127-294)	215 (50-664)	0.797	127 (50-309)	219 (50-664)	0.316	169 (144-309)	219 (50-664)	0.819
Bilirubine totale (μmol/L)	108 (49-219)	121 (29-277)	0.660	114 (43-277)	116 (29-240)	0.982	123 (29-180)	115 (31-177)	0.781
Bilirubine conjuguée (μmol/L)	20 (5-92)	10 (5-49)	0.286	13 (5-34)	12 (5-92)	0.417	16 (5-54)	11 (5-92)	0.819
TP (%)	58 (17-100)	67 (28-100)	0.97	71 (30-100)	62 (17-100)	0.437	80	62 (17-100)	
TCA	1.84 (1.27-2.41)	1.325 (1.15-2.4)	0.719	1.3 (1.15-1.6)	1.38 (1.24-2.41)	0.156	1.24	1.33 (1.15-2.41)	
Fibrinogène (g/L)	1.3 (1.1-1.5)	2.2 (0.44-4.32)	0.310	1.66 (0.5-4.32)	2.2 (0.44-3.97)	0.657	2.3	1.72 (0.44-4.32)	
D-dimères (μg/L)	4115 (3830-4400)	1425 (58-1889)	0.095	4400 N=1	1547 (58-3830)			1670 (58-4400)	
LDH (UI/L)	1086 (697-1570)	1598 (1000-2905)	0.25	697 N=1	1570 (1000 - 2905)		1000	1570 (697-2905)	
Créatinine (μmol/L)	84 (22-146)	65 (26-101)	0.175	69 (46-110)	64 (22-146)	0.166	55 (44-146)	69 (22-110)	0.503

Tableau 12 Paramètres de biochimie et d'hémostase au diagnostic dans les trois groupes

	Traités	Non traités	P value	LA	Pas de LA	P value	Blastes <10%	Blastes >10%	P value
Marqueurs lymphocytaires									
CD4	1 (17%)	5 (26%)	0.999	3 (30%)	3 (20%)	0.65	2 (50%)	4(19%)	0.234
CD7	2 (33%)	12 (63%)	0.35	5 (50%)	9 (60%)	0.697	4 (100%)	10 (47%)	0.105
CD56	2 (33%)	5 (26%)	0.999	2 (20%)	5 (33%)	0.659	2 (50%)	5 (24%)	0.549
Marqueurs myéloïde									
CD13	0	2 (10%)	0.999	2 (20%)	0	0.15		2 (9%)	0.999
CD33	4 (67%)	17 (89%)	0.234	10 (100%)	11 (73%)	0.125	4 (100%)	17 (81%)	0.999
CD117	6 (100%)	17 (89%)	0.558	10 (100%)	13 (87%)	0.5	4 (100%)	19 (90.%)	0.999
Marqueurs mégacaryocytaires									
CD 36	3 (50%)	8 (42%)	0.999	4 (40%)	7 (47%)	0.999	1 (25%)	10 (48%)	0.604
CD41	3 (50%)	9 (47%)	0.999	3 (30%)	9 (60%)	0.226	1 (25%)	11 (42%)	0.593
CD42a	1 (17%)	7 (37%)	0.365	4 (40%)	4 (27%)	0.667	2 (50%)	6 (29%)	0.57
CD61	1 (17%)	4 (21%)	0.999	1 (10%)	4 (27%)	0.615	1 (25%)	4 (19%)	0.999
Marqueur d'immaturation									
CD34	3 (50%)	12 (63%)	0.653	6 (60%)	9 (60%)	0.999	2 (50%)	13 (62%)	0.999

Tableau 13 Immunophénotypage au diagnostic dans les trois groupes

	Traités (n=8)	Non traités (n=41)	P value	LA (n=18)	Pas de LA (n=31)	P value	Blastes <10% (n=11)	Blastes >10% (n=38)	P value
Syndrome tumoral	96 (37-600)	135 (30-360)	0.732	55 (30-180)	137 (60-600)	0.032	120 (55-150)	122 (30-600)	0.615
NFS	30 (2-60)	60 (20-360)	0.0124	45 (2-180)	60 (21-360)	0.212	45 (21-180)	60 (2-360)	0.34
Bilan hépatique	60 (1-125)	90 (5-180)	0.869	90 (30-180)	90 (5-120)	0.457	90 (5-125)	90 (1-180)	0.860
Survenue MLDS	3 (37.5%)	15 (37%)	0.999				3 (27%)	15 (39%)	0.728

Tableau 14 Délai de normalisation en jours et survenue ML-DS dans les trois groupes

V) DISCUSSION

La survenue d'un TAM chez un nouveau-né porteur d'une trisomie 21 est une situation relativement fréquente pouvant mettre en jeu le pronostic vital de l'enfant à court terme et l'exposant au risque leucémique dans l'enfance.

V.1. Biais et limitations

Notre cohorte est la première cohorte de TAM française mais souffre de plusieurs biais.

Selon les chiffres donnés en introduction, il y aurait sur notre période d'inclusion au moins dix fois plus de cas que ce que nous avons effectivement pu recueillir. Cela s'explique d'abord par le fait que tous les centres n'ont pas pu répondre à notre sollicitation, et que certains patients ont pu ne pas être signalés par les centres répondants.

Ensuite, nombre de ces enfants ne sont pas suivis par des hématologues pédiatres, raison pour laquelle nous avons essayé d'étoffer notre effectif en contactant les généticiens par une plateforme dédiée. Une solution aurait été la sollicitation des services de néonatalogie, difficile à mettre en place en raison du nombre de ceux-ci.

Enfin, il est probable que le TAM soit une pathologie sous-diagnostiquée car méconnue et volontiers peu symptomatique. Notre recrutement ayant eu lieu au sein des services d'hématologie, il est logique que les patients les moins sévères ne nous aient pas été signalés. Dans l'étude OIDSAC ayant recueilli 436 nouveaux-nés trisomiques 21, 133 cas de TAM ont été détectés par recherche systématique de mutation GATA-1 (28%). 72 d'entre eux présentaient moins de 10% de blastes et étaient qualifiés de « Silent TAM ». A contrario, un seul de nos patients n'a présenté ni cytopénie ni signe clinique de TAM et seulement onze d'entre eux (22%) présentaient un taux de blaste inférieur à 10% au diagnostic (56). La définition du TAM dans cette étude reposait sur l'identification d'une mutation de GATA-1, qui n'a pas été faite de manière aussi exhaustive dans notre cohorte.

Afin de pallier à ces biais, nous comptons relancer certains centres et solliciter les laboratoires de biologie moléculaire.

V.2. TAM et données démographiques, comorbidités

Le sex-ratio était équilibré et le terme de naissance médian de notre cohorte était de 37 SA + 1 jour.

Ces nouveaux-nés n'étaient pas particulièrement hypotrophes. Toutefois, le terme était significativement plus petit chez les patients ayant > 10 % de blastes à leur premier frottis (36.86 vs 38.86, $p = 0.015$, tableau 9, fait non retrouvé dans les cohortes prospectives existantes (39,58) qui pourrait être expliqué par une maladie plus active in utero. Plusieurs études ont montré un lien entre TAM et anomalies placentaires aspécifiques (immaturité villositaire, placentomégalie, thromboses) et spécifiques (infiltration blastiques des parois

vasculaires, extravasation blastique) suggérant un intérêt d'un examen anatomopathologique placentaire chez ces nouveaux-nés lorsque le diagnostic de T21 est suspecté en anté-natal, à fortiori en cas de naissance prématurée (71).

V.3. Significativité des signes cliniques au diagnostic de TAM

L'ictère était le signe clinique le plus fréquent (57%) mais est également très fréquent chez les nouveaux-nés T21 hors situation de TAM (54%) (56). La fréquence du syndrome tumoral était cohérente avec les données de la littérature avec une prépondérance de l'hépatomégalie (45%) et une rareté d'adénopathies périphériques (n=3, 6%). 30% de nos patients présentaient une splénomégalie au diagnostic. Aucun d'entre eux n'était exempt d'hépatomégalie, ce qui est notable et peut aider le clinicien. Le mécanisme de cette atteinte est mixte, d'une part lié à l'hématopoïèse intra-splénique et d'autre part à l'hypertension portale secondaire à l'atteinte hépatique (72). Deux des trois biopsies hépatiques réalisées retrouvaient une hématopoïèse intra-hépatique sans fibrose ; la troisième biopsie montre des signes de fibrose portale sans métaplasie myéloïde. Cette patiente sera la seule à nécessiter deux cures d'aracytine en raison de son atteinte hépatique et évoluera vers la myélodysplasie puis la ML-DS à l'âge de 12 mois. Son statut GATA-1 n'est malheureusement pas connu, même si on le suspecte positif.

9 patients (18%) ont présenté au moins un épanchement dans une cavité séreuse ce qui semble être plus fréquent que dans les dernières cohortes publiées, et probablement lié à notre recrutement de patients plus symptomatiques (67,73). Aucun de ces liquides n'a été analysé. La présence d'un épanchement quelconque était témoin de la sévérité du TAM donc logiquement associée à la nécessité d'un traitement, et en posait l'indication chez deux patients. Tous les patients décédés en période néonatale présentaient au moins un épanchement dans une cavité séreuse, témoignant de la gravité de ce signe clinique.

Nous avons également recueilli le besoin transfusionnel comme un symptôme de TAM, qui concernait 26 patients soit 53% de notre cohorte. Les indications principales étaient l'anémie symptomatique et la CIVD biologique. Toutefois, certaines transfusions de CGR ont pu être liées à la spoliation sanguine liées aux bilans répétés comme cela peut être le cas lors de la prise en charge de nouveaux-nés nécessitant une surveillance biologique rapprochée hors contexte de TAM. De plus la présence d'un saignement avéré était rarement spécifiée dans les dossiers recueillis mais deux patients ont présenté une hémorragie digestive haute néonatale spontanée, dont une a mené au décès conjointement à la survenue d'une défaillance multiviscérale. La transfusion conjointe de CGR et de plaquettes était corrélée à la nécessité d'un traitement (p=0.044).

Les données issues des numérations étaient concordantes avec celles de la littérature, avec une tendance à la thrombopénie connue chez ses patients alors que peu d'entre eux sont anémiés dès la naissance. Le taux de blaste médian était de 26%, et moins de la moitié de notre cohorte présentait un taux inférieur à 10%.

Les taux médians de transaminases et de gamma-GT au diagnostic étaient supérieurs aux normes néonatales mais moins de la moitié des nouveaux-nés avaient eu un bilan hépatique complet au diagnostic. De même les bilans d'hémostase étaient disponibles pour les enfants les plus symptomatiques et les signes de CIVD n'étaient ni systématiquement recherchés au diagnostic ni systématiquement suivis lors des bilans de surveillance.

En revanche les numérations étaient contrôlées régulièrement dans la quasi-totalité de nos cas, faisant écho aux recommandations françaises proposées en 2020. Elles permettaient de déceler l'apparition de la MLDS dont la thrombopénie était un point d'appel dans 15 cas sur 18 (83%).

V.4. Traitement du TAM, suivi et séquelles

20% de notre cohorte a bénéficié d'un traitement ; 1 seul patient traité est décédé en période néonatale en raison de la sévérité du TAM. La mise en place du traitement était corrélée à une normalisation plus rapide de la numération ($p=0.0124$).

L'atteinte hépatique était une des principales indications de traitement. Aucune atteinte hépatique n'est apparue à distance de la résolution du TAM, et la réponse dissociée entre la numération et le syndrome tumoral était bien observée chez les patients traités comme chez les non traités, avec un délai médian de 60 jours pour la NFS contre 120 jours pour le syndrome tumoral (tableau14). Les trois biopsies hépatiques ont été réalisées après disparition des blastes circulants en raison de la persistance d'anomalies hépatiques ; leur analyse n'a pas entraîné de modification de la prise en charge des patients, et l'étiologie retenue aux anomalies hépatiques était systématiquement le TAM.

Les complications notables étaient la thrombopénie et la neutropénie, mais non compliquées d'infections sévères. 2 aplasies fébriles sans documentation ont été rapportées ainsi que 2 bactériémies à staphylocoque blanc, qui sont des situations fréquentes en néonatalogie. Le traitement du TAM par Aracytine n'a entraîné ni décès ni séquelle dans notre cohorte.

Les modalités de traitement en néonatalogie évoluent avec les connaissances que nous avons sur le TAM, la forte sensibilité à l'aracytine des blastes de TAM étant décrite depuis plus de 20 ans (74,75). Toutefois, ces modalités ne sont pas unanimes. Ainsi dans l'essai du COG, la dose moyenne d'aracytine était de 3.33 mg/kg/j en perfusion continue pendant 5 à 7 jours. L'OS des patients traités était de 51% et la toxicité était notable, avec des grades III et IV présents chez 96% des patients. Dans l'essai du BFM, les doses d'aracytine étaient de 0.5 à 1.5 mg/kg/j en deux doses durant 3 à 12 jours. La toxicité était moindre et l'efficacité comparable ; c'est donc ce schéma qui a été retenu pour les recommandations de prise en charge en France (Annexe3) (58).

Alors que le taux de mortalité dans les 6 premiers mois de vie atteint 15 à 20% dans certaines séries (58,76) mais que la résolution spontanée concerne une majorité de patients, que la chimiothérapie néonatale semble améliorer la survie mais n'empêche pas l'évolution vers la ML-DS, poser l'indication d'une chimiothérapie chez un nouveau-né n'est pas chose aisée. Cette responsabilité revient à l'équipe prenant en charge l'enfant et la décision de traiter

repose souvent plus sur un faisceau d'arguments que sur un signe clinique ou biologique précis, justifiant la discussion de ces cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (tableau 16).

V.5. Risque d'évolution vers une hémopathie myéloïde avérée : ML-DS

Le risque leucémique de ces patients avant 5 ans est multiplié par un facteur 150 en comparaison aux enfants de la population générale. 18 patients (37%) ont évolué vers la ML-DS ce qui est un peu haut comparé aux séries existantes qui retrouvent habituellement une incidence autour de 20 à 30% (57,58,66), en lien avec notre biais de recrutement précédemment décrit. Aucune donnée clinique ou biologique au diagnostic n'était associée à la survenue d'une leucémie ultérieure, ce qui est bien décrit dans ces mêmes séries.

Comme nous l'avons dit, 83% des cas de ML-DS ont été dépistés par des NFS de surveillance sans franc point d'appel clinique et les taux de plaquettes au cours du suivi de ces patients étaient significativement inférieurs à ceux des autres. La réalisation de numérations régulières est donc une stratégie efficace pour détecter rapidement une évolution en LAM sous réserve de réaliser un myélogramme en cas de thrombopénie persistante, qui est un signe d'alerte majeur.

Dans notre cohorte, toutes les ML-DS étaient diagnostiquées avant l'âge de 3 ans. Nous pensons donc que le suivi devrait être plus rapproché durant ces trois premières années de vies, pour s'espacer jusqu'à l'âge de 5 ans.

L'essai « TMD prevention 2007 » a inséré la notion de MRD (*Minimal Residual Disease*) dans la prise en charge des TAM ; l'instauration d'un traitement par aracytine ou son renouvellement pouvait être conditionnée par la persistance d'une maladie détectable par cytométrie en flux ou biologie moléculaire à 8 semaines du diagnostic, dans l'espoir de diminuer l'incidence de la ML-DS par rapport à une cohorte historique. L'instauration du traitement n'entraînait pas de baisse d'incidence de la ML-DS, mais semblait améliorer la survie dans le groupe traité, coïncidant avec les données du COG (57,77). Une MRD positive à 3 mois était associée à un risque accru d'ML-DS.

Une équipe japonaise retrouvait une amélioration significative de la survie chez les patients hyperleucocytaires traités en comparaison aux non traités. Leur étude ne retrouvait pas non plus d'effet du traitement néonatal du TAM sur la survenue de la ML-DS. En revanche, il existait également une association entre une MRD positive en CMF à 3 mois du traitement ou du diagnostic et la survenue d'une ML-DS ultérieure (78). Le suivi de la maladie résiduelle semble être une option viable afin d'identifier les patients au plus haut risque leucémique et de les suivre de manière plus rapprochée.

Gamis et al, COG (57) (et recommandations SFCE)	Klusmann et al, BFM (58)
Défaillance multi-viscérale	Thrombopénie
Hyperleucocytose > 100 000/mm ³ ou leucostase	Hyperleucocytose > 50 000/mm ³
Hépatopathie (Bilirubine conjuguée > 83 µmol/L, ascite ou hépatomégalie massive)	Défaillance hépatique
Hépto-splénomégalie entravant la dynamique respiratoire	Cholestase
Hydrops fetalis	
Epanchement péricardique ou pleural	
Insuffisance rénale	
CIVD clinique/syndrome hémorragique	

Tableau 15 Indications de traitement du TAM dans les études du COG et du BFM

V.6. Traitement des ML-DS

Le pronostic de ces leucémies s'est considérablement amélioré ces dernières décennies, avec des taux d'EFS et d'OS approchant les 90% (48,79) grâce notamment à une réduction des doses de chimiothérapie et à l'utilisation d'aracytine. Les situations de rechute sont en revanche catastrophiques avec une OS inférieure à 20% post allogreffe liée à la fréquence des rechutes et à la mortalité liée au traitement (Treatment related mortality, TRM) (80). Deux de nos patients ont été allogreffés en 2^{ème} ligne de traitement ; l'un est décédé à distance d'un choc septique alors qu'il était en rémission, l'autre est décédé d'une rechute précoce.

A l'image de plusieurs cancers de l'enfant, le but est maintenant de traiter avec une moindre toxicité en 1^{ère} ligne et une plus grande efficacité dans les cas de maladie réfractaires ou de rechutes. Ces avancées ne sauraient se faire sans une meilleure compréhension des maladies en cause, et le TAM en est un parfait exemple via la découverte des mutations de GATA-1. Leur identification repose sur l'utilisation de techniques très sensibles telles que la NGS, au risque de ne pas les déceler avec des techniques moins performantes telles que la chromatographie liquide (39,56). Plusieurs publications montrent que ces mutations somatiques sont acquises très tôt et sont présentes dans tous les cas de ML-DS (56,81). L'intérêt de déceler ces mutations est donc majeur afin d'identifier précocement les patients à haut risque leucémique. Une équipe brésilienne a récemment développé un protocole semblant plus rapide, moins coûteux et aussi sensible que la NGS basée sur l'immunophénotypage, la fusion à haute résolution de l'ADN et le séquençage des exons 2 et 3 de GATA-1 par technique de Sanger (82).

Nous pensons donc que la recherche de ces mutations devrait être systématique chez tout nouveau-né atteint de trisomie 21.

V.7. Seuil de blastes et définition

L'étude OISDC utilisait une définition simplifiée du « Silent TAM » reposant sur l'identification d'une mutation de GATA-1 associée à un taux de blaste < 10%. La présentation clinique des patients « Silent TAM » n'était pas différente de celle des patients sans mutation GATA-1, et

l'incidence de la ML-DS était plus faible que chez les cas de « classical TAM » (56) ce qui n'était pas le cas de notre cohorte (27% vs 39%, $p=0.724$). Nos patients ne présentaient pas non plus de différence clinico-biologique significative selon leur taux de blaste au diagnostic de TAM

Isolé, le seuil de blaste ne semble donc pas être une donnée pertinente à intégrer dans les stratégies diagnostiques et thérapeutiques, ni dans les modalités de suivi. Encore une fois, la recherche systématique d'une mutation de GATA-1 semble être la technique la plus pertinente pour poser le diagnostic de TAM chez un plus grand nombre de nouveaux-nés et leur assurerait un suivi et une prise en charge adéquats.

VI) CONCLUSION

Le TAM est une pathologie fréquente chez le nouveau-né atteint de trisomie 21, régressant généralement spontanément mais pouvant menacer le pronostic vital à court terme. Il justifie à ce titre un dépistage, une surveillance et si besoin une prise en charge active.

Notre étude représente la première cohorte nationale française de TAM. Elle ne contient qu'un seul « silent TAM », très en dessous de son incidence réelle. Indépendamment de la méthodologie de notre étude, nous pensons que le TAM est une pathologie sous-diagnostiquée. Or sa détection implique des conséquences sur le devenir de l'enfant vis-à-vis de son risque leucémique, et alourdit significativement son suivi hématologique.

Le traitement du TAM a été bien toléré. Les toxicités hématologiques étaient attendues et aucun décès lié au traitement n'a été rapporté. L'aracytine est un traitement simple de mise en place, relativement court, et entraînant une diminution rapide de la blastose circulante. La normalisation du syndrome tumoral peut être plus lente et ne justifie pas en elle-même une seconde cure. L'intégration d'outils de cytométrie de flux ou de biologie moléculaire pour suivre la MRD de ces patients mérite d'être plus étudiée dans une étude prospective.

Tous nos patients présentant moins de 10% de blastes au diagnostic ont présenté des signes cliniques ou biologiques de TAM. Ils ont également évolué de la même manière vers la ML-DS et, à ce titre, ne pouvaient pas être catégorisés comme « Silent TAM ». Sous réserve de notre effectif limité, le taux de blaste au diagnostic ne semble pas devoir modifier les modalités de suivi de ces patients, et leur prise en charge néonatale devrait être guidée par la clinique.

La réalisation d'une NFS chez les patients T21 est systématique en période néonatale. Nous insistons sur l'importance du bilan hépatique complet et d'un bilan d'hémostase afin de déceler des stigmates de TAM. Enfin, compte tenu du caractère potentiellement silencieux du TAM, nous pensons que la recherche d'une mutation somatique de GATA-1 devrait être systématique chez les patients présentant une trisomie 21 et ce dès la naissance. En plus d'un examen clinique régulier à la recherche de signes évocateurs de leucémie, le suivi devrait comporter des numérations régulières au moins trimestrielles les trois premières années de vie, puis semestrielles jusqu'à l'âge de cinq ans, ainsi qu'un suivi de la maladie résiduelle. La découverte d'une thrombopénie même isolée ne doit pas être prise à la légère et doit facilement entraîner la réalisation d'un bilan médullaire.

Pr PASQUET Marlène
Immuno Hématologie - Hôpital des Enfants
330 Av. de Grande Bretagne - 31052 TOULOUSE
RPPS 0010037950
Tél: 05 34 55 86 43

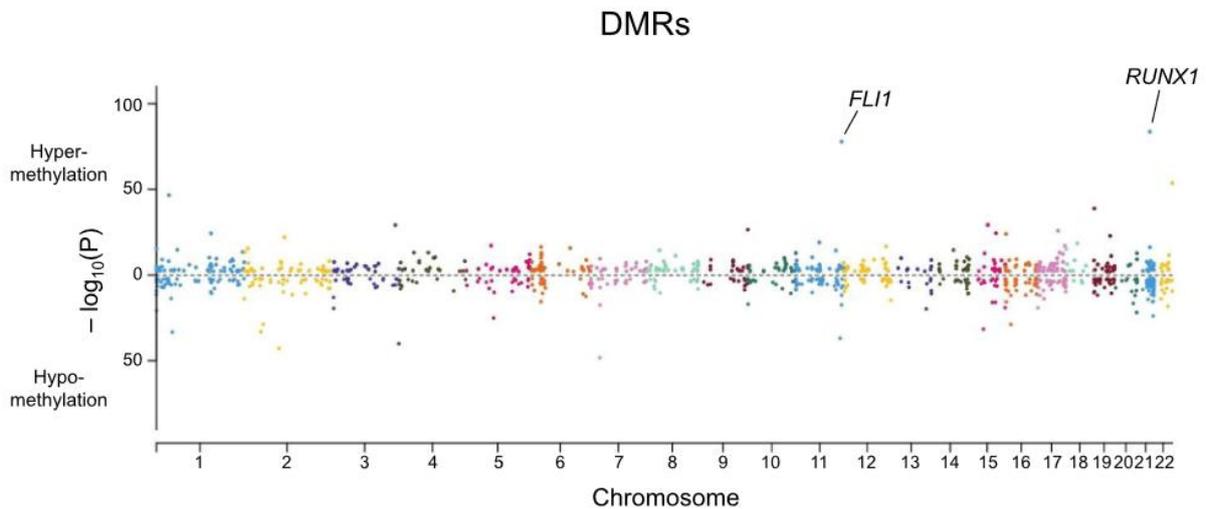
le 05/09/2023

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par déléation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY

ANNEXES

Annexe 1: Variation de méthylation entre cellules souches hématopoïétiques T21+ et T21-. D'après Muskens et al., nature communication, 2021. *DMR* = *Differentially Methylated Regions*



Annexe 2: Classification OMS des hémopathies myéloïdes avec prédisposition germinale (54)

Myeloid neoplasms with germline predisposition without a pre-existing platelet disorder or organ dysfunction
• Germline <i>CEBPA</i> P/LP variant (CEBPA-associated familial AML)
• Germline <i>DDX41</i> P/LP variant ^a
• Germline <i>TP53</i> P/LP variant ^a (Li-Fraumeni syndrome)
Myeloid neoplasms with germline predisposition and pre-existing platelet disorder
• Germline <i>RUNX1</i> P/LP variant ^a (familial platelet disorder with associated myeloid malignancy, FPD-MM)
• Germline <i>ANKRD26</i> P/LP variant ^a (Thrombocytopenia 2)
• Germline <i>ETV6</i> P/LP variant ^a (Thrombocytopenia 5)
Myeloid neoplasms with germline predisposition and potential organ dysfunction
• Germline <i>GATA2</i> P/LP variant (GATA2-deficiency)
• Bone marrow failure syndromes
◦ Severe congenital neutropenia (SCN)
◦ Shwachman-Diamond syndrome (SDS)
◦ Fanconi anaemia (FA)
• Telomere biology disorders
• RASopathies (Neurofibromatosis type 1, CBL syndrome, Noonan syndrome or Noonan syndrome-like disorders ^{a,b})
• Down syndrome ^{a,b}
• Germline <i>SAMD9</i> P/LP variant (MIRAGE Syndrome)
• Germline <i>SAMD9L</i> P/LP variant (SAMD9L-related Ataxia Pancytopenia Syndrome) ^c
• Biallelic germline <i>BLM</i> P/LP variant (Bloom syndrome)

Nouveau née avec suspicion de syndrome de Down

1. NFS et estimation de la blastose périphérique
2. Génétique/cytogénétique et confirmation de la T21
3. Examen à la recherche de signes cliniques de TL-DS
 - Organomégalie (Foie et rate)
 - Hydrops fœtal
 - Épanchement pleural/péricardique
 - Rash cutané

Blastes sanguins > 10% ou signes cliniques de TL-DS ?

OUI

NON

- TL-DS présumé :**
1. Recherche de signes de gravité (radiographie de thorax, échographie abdominale...)
 2. Prélèvement sur tube EDTA pour recherche mutation GATA1 +/- analyse en CMF
 3. Discuter systématiquement avec l'équipe d'oncologie pédiatrique

Pas de TL-DS :
Recherche de mutation GATA1 non réalisée en routine, mais peut informer sur le risque futur de ML-DS

Signes de gravité ?

OUI

NON

Cytarabine 1.5mg/kg pendant 5 à 7 jours
Possibilité de répéter si réponse insuffisante

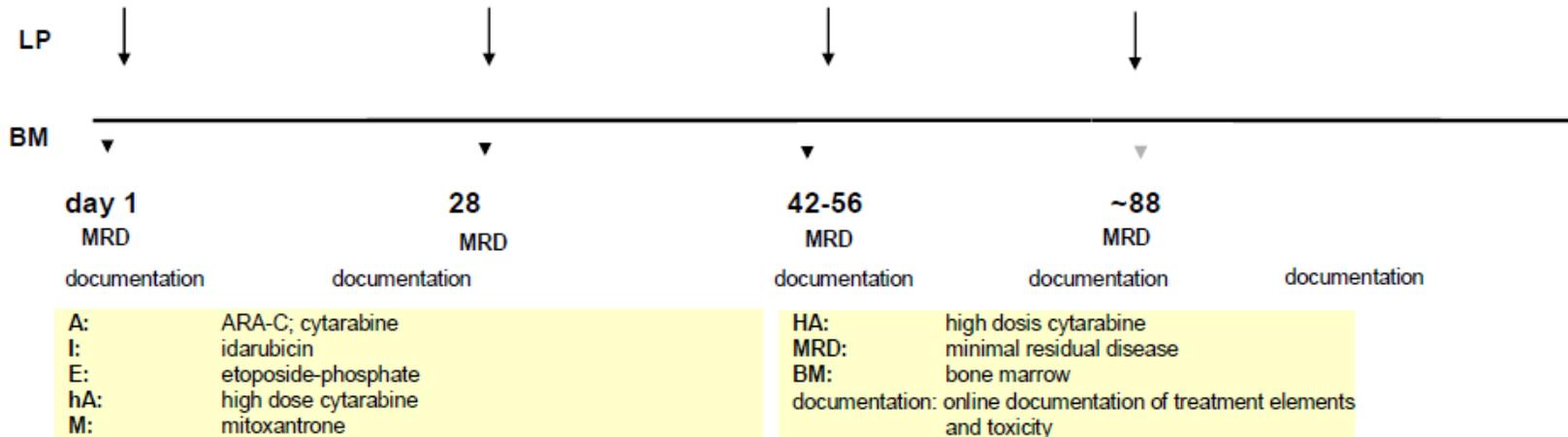
Surveillance jusqu'à normalisation de la NFS
Surveillance hépatique (Bilirubine et autres signes de gravité)
Proposer la recherche de mutation GATA1 si récidive ou ML-DS

- Signes de gravité :**
1. Défaillance multiviscérale
 2. Leucocytes > 100G/l
 3. Hépatopathie (bilirubine conjuguée > 83µmol/l)
 4. Hépatosplénomégalie avec retentissement clinique...
 5. Hydrops fœtal
 6. Épanchement pleural ou péricardique
 7. Insuffisance rénale
 8. CIVD avec saignement

Down Syndrome ML 2006

Course 1	Course 2	Course 3	Course 4																																		
AIE	AI	haM	HA																																		
<table border="0"> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">day</td> </tr> <tr> <td>cytarabine 100 mg/m²/d</td> <td style="text-align: right;">1,2</td> </tr> <tr> <td>cytarabine 100 mg/m²/12h</td> <td style="text-align: right;">3-8</td> </tr> <tr> <td>idarubicin 8 mg/m²/d</td> <td style="text-align: right;">3,5,7</td> </tr> <tr> <td>etoposide 150 mg/m²/d</td> <td style="text-align: right;">6,7,8</td> </tr> <tr> <td>cytarabine i.th.</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> </table>		day	cytarabine 100 mg/m ² /d	1,2	cytarabine 100 mg/m ² /12h	3-8	idarubicin 8 mg/m ² /d	3,5,7	etoposide 150 mg/m ² /d	6,7,8	cytarabine i.th.	1	<table border="0"> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">day</td> </tr> <tr> <td>cytarabine 500 mg/m²/d</td> <td style="text-align: right;">1-4</td> </tr> <tr> <td>idarubicin 5 mg/m²/d</td> <td style="text-align: right;">3,5</td> </tr> <tr> <td>cytarabine i.th.</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> </table>		day	cytarabine 500 mg/m ² /d	1-4	idarubicin 5 mg/m ² /d	3,5	cytarabine i.th.	1	<table border="0"> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">day</td> </tr> <tr> <td>HD-cytarabine 1 g/m²/12h</td> <td style="text-align: right;">1-3</td> </tr> <tr> <td>mitoxantrone 7 mg/m²/d</td> <td style="text-align: right;">3, 4</td> </tr> <tr> <td>cytarabine i.th.</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> </table>		day	HD-cytarabine 1 g/m ² /12h	1-3	mitoxantrone 7 mg/m ² /d	3, 4	cytarabine i.th.	1	<table border="0"> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">day</td> </tr> <tr> <td>HD-cytarabine 3 g/m²/12h</td> <td style="text-align: right;">1-3</td> </tr> <tr> <td>cytarabine i.th.</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> </table>		day	HD-cytarabine 3 g/m ² /12h	1-3	cytarabine i.th.	1
	day																																				
cytarabine 100 mg/m ² /d	1,2																																				
cytarabine 100 mg/m ² /12h	3-8																																				
idarubicin 8 mg/m ² /d	3,5,7																																				
etoposide 150 mg/m ² /d	6,7,8																																				
cytarabine i.th.	1																																				
	day																																				
cytarabine 500 mg/m ² /d	1-4																																				
idarubicin 5 mg/m ² /d	3,5																																				
cytarabine i.th.	1																																				
	day																																				
HD-cytarabine 1 g/m ² /12h	1-3																																				
mitoxantrone 7 mg/m ² /d	3, 4																																				
cytarabine i.th.	1																																				
	day																																				
HD-cytarabine 3 g/m ² /12h	1-3																																				
cytarabine i.th.	1																																				

In children with a bodyweight ≤ 12 kg, the dosages are calculated according to body weight



REFERENCES

1. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. *Eur J Hum Genet EJHG*. mars 2021;29(3):402-10.
2. J. L. H. Down (1866): Observations on an Ethnic Classification of Idiots. In *London Hospital Reports*, 3: 1866, 259-262.
3. Bittles AH, Bower C, Hussain R, Glasson EJ. The four ages of Down syndrome. *Eur J Public Health*. avr 2007;17(2):221-5.
4. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. [Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children]. *Comptes Rendus Hebd Seances Acad Sci*. 16 mars 1959;248(11):1721-2.
5. Bull MJ. Down Syndrome. Ropper AH, éditeur. *N Engl J Med*. 11 juin 2020;382(24):2344-52.
6. Benhaourech S, Drighil A, Hammiri AE. Congenital heart disease and Down syndrome: various aspects of a confirmed association. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(5):287-90.
7. Versacci P, Di Carlo D, Digilio MC, Marino B. Cardiovascular disease in Down syndrome: *Curr Opin Pediatr*. oct 2018;30(5):616-22.
8. de Lyon C, de Saint-Etienne C. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Trisomie 2. 2020;
9. Cc D, Jr G, Dr D. Comparison of intima-media thickness of the carotid artery and cardiovascular disease risk factors in adults with versus without the Down syndrome. *Am J Cardiol* . 15 nov 2010
10. Pulsifer MB. The neuropsychology of mental retardation. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. mars 1996;2(2):159-76.
11. Vicari S, Bellucci S, Carlesimo GA. Visual and spatial long-term memory: differential pattern of impairments in Williams and Down syndromes. *Dev Med Child Neurol*. mai 2005;47(5):305-11.
12. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*. mars 2006;16(1):17-42.
13. Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol*. juin 2010;9(6):623-33.
14. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet Lond Engl*. 12 avr 2003;361(9365):1281-9.
15. Arya R, Kabra M, Gulati S. Epilepsy in children with Down syndrome. *Epileptic Disord*. mars 2011;13(1):1-7.
16. Bush A, Beail N. Risk factors for dementia in people with down syndrome: issues in assessment and diagnosis. *Am J Ment Retard AJMR*. mars 2004;109(2):83-97.
17. Schliebs R, Arendt T. The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. nov 2006;113(11):1625-44.
18. Ms S, We S. Psychiatric features in children with genetic syndromes: toward functional phenotypes. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* . avr 2010

19. Pierce MJ, LaFranchi SH, Pinter JD. Characterization of Thyroid Abnormalities in a Large Cohort of Children with Down Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(3):170-8.
20. Swigonski L. Screening for celiac disease in asymptomatic children with Down syndrome: cost-effectiveness of preventing lymphoma *Pediatrics* 2006 Aug;118(2):594-602. doi: 10.1542/peds.2005-2123.
21. Whooten R, Schmitt J, Schwartz A. Endocrine Manifestations of Down Syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* févr 2018;25(1):61-6.
22. Lima FA, Moreira-Filho CA, Ramos PL, Brentani H, Lima LDA, Arrais M, et al. Decreased AIRE Expression and Global Thymic Hypofunction in Down Syndrome. *J Immunol.* 15 sept 2011;187(6):3422-30.
23. Schoch J, Rohrer TR, Kaestner M, Abdul-Khaliq H, Gortner L, Sester U, et al. Quantitative, Phenotypical, and Functional Characterization of Cellular Immunity in Children and Adolescents With Down Syndrome. *J Infect Dis.* 15 mai 2017;215(10):1619-28.
24. de Hingh YCM, van der Vossen PW, Gemen EFA, Mulder AB, Hop WCJ, Brus F, et al. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with down syndrome. *J Pediatr.* déc 2005;147(6):744-7.
25. Amiel J, Lyonnet S. Hirschsprung disease, associated syndromes, and genetics: a review. *J Med Genet.* nov 2001;38(11):729-39.
26. Berrocal T, Lamas M, Gutieérrez J, Torres I, Prieto C, del Hoyo ML. Congenital anomalies of the small intestine, colon, and rectum. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 1999;19(5):1219-36.
27. Parizot E, Dard R, Janel N, Vialard F. Down syndrome and infertility: what support should we provide? *J Assist Reprod Genet.* juin 2019;36(6):1063-7.
28. Satgé D, Sommelet D, Geneix A, Nishi M, Malet P, Vekemans M. A tumor profile in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 7 juill 1998;78(3):207-16.
29. Satgé D, Stiller CA, Rutkowski S, von Bueren AO, Lacour B, Sommelet D, et al. A very rare cancer in Down syndrome: medulloblastoma. Epidemiological data from 13 countries. *J Neurooncol.* mars 2013;112(1):107-14.
30. Brichard B, Vermeylen C, De Potter P, Casteels I. Down syndrome: possible predisposition to retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol.* juill 2003;41(1):73-4.
31. Sugimoto K, Ideguchi M, Sadahiro H, Yoshikawa K, Goto H, Nomura S, et al. Yolk sac tumor of the bilateral basal ganglia in a patient with Down syndrome. *Brain Tumor Pathol.* oct 2013;30(4):247-52.
32. Satgé D, Sasco AJ, Chompret A, Orbach D, Méchinaud F, Lacour B, et al. A 22-year French experience with solid tumors in children with Down syndrome. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003;20(7):517-29.
33. Hasle H, Friedman JM, Olsen JH, Rasmussen SA. Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome. *Genet Med.* nov 2016;18(11):1151-7.
34. Rethoré MO, Rouëssé J, Satgé D. Cancer screening in adults with down syndrome, a proposal. *Eur J Med Genet.* avr 2020;63(4):103783.

35. Cortés F, Labastie MC. L'ontogenèse du système hématopoïétique revisitée. *Morphologie*. déc 2004;88(283):171-5.
36. Roy A, Cowan G, Mead AJ, Filippi S, Bohn G, Chaidos A, et al. Perturbation of fetal liver hematopoietic stem and progenitor cell development by trisomy 21. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 23 oct 2012;109(43):17579-84.
37. Roberts I. Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome *British Journal of Haematology*, 2014, 167, 587–599
38. Muskens IS, Li S, Jackson T, Elliot N, Hansen HM, Myint SS, et al. The genome-wide impact of trisomy 21 on DNA methylation and its implications for hematopoiesis. *Nat Commun*. 5 févr 2021;12:821.
39. Roberts I, Alford K, Hall G, Juban G, Richmond H, Norton A, et al. GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. *Blood*. 5 déc 2013;122(24):3908-17.
40. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. [Occurrence of cancer in individuals with Down syndrome]. *Ugeskr Laeger*. 21 août 2000;162(34):4535-9.
41. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood*. 2 janv 2014;123(1):70-7.
42. Lee P, Bhansali R, Izraeli S, Hijiya N, Crispino JD. The Biology, Pathogenesis and Clinical Aspects of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children with Down Syndrome. *Leukemia*. sept 2016;30(9):1816-23.
43. Lane AA, Chapuy B, Lin CY, Tivey T, Li H, Townsend EC, et al. Triplication of a 21q22 region contributes to B cell transformation through HMGN1 overexpression and loss of histone H3 Lys27 trimethylation. *Nat Genet*. juin 2014;46(6):618-23.
44. 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*. 19 mai 2016;127(20):2391-405.
45. Boucher AC, Caldwell KJ, Crispino JD, Flerlage JE. Clinical and Biological Aspects of Myeloid Leukemia in Down Syndrome. *Leukemia*. déc 2021;35(12):3352-60.
46. Marlow EC, Ducore J, Kwan ML, Cheng SY, Bowles EJA, Greenlee RT, et al. Leukemia Risk in a Cohort of 3.9 Million Children With and Without Down Syndrome. 2022;
47. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia*. janv 2004;18(1):72-7.
48. Uffmann M, Rasche M, Zimmermann M, Von Neuhoff C, Creutzig U, Dworzak M, et al. Therapy reduction in patients with Down syndrome and myeloid leukemia: the international ML-DS 2006 trial. *Blood*. 22 juin 2017;129(25):3314-21.
49. Kudo K, Kojima S, Tabuchi K, Yabe H, Tawa A, Imaizumi M, et al. Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome

and acute myeloid leukemia: the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2007;25(34):5442-7.

50. Zeller B, Gustafsson G, Forestier E, Abrahamsson J, Clausen N, Heldrup J, et al. Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. *Br J Haematol*. 2005;128(6):797-804.
51. Taub J, Matherly L, Stout M, Buck S, Gurney J, Ravindranath Y. Enhanced metabolism of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in Down syndrome cells: a contributing factor to the superior event free survival of Down syndrome children with acute myeloid leukemia. *Blood*. 15 avr 1996;87(8):3395-403.
52. Taga T, Saito AM, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, et al. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Blood*. 30 août 2012;120(9):1810-5.
53. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 30 juill 2009;114(5):937-51.
54. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. juill 2022;36(7):1703-19.
55. Engel RR, Hammond D, Eitzman DV, Pearson H, Krivit W. TRANSIENT CONGENITAL LEUKEMIA IN 7 INFANTS WITH MONGOLISM. *J Pediatr*. août 1964;65:303-5.
56. Bhatnagar N, Nizery L, Tunstall O, Vyas P, Roberts I. Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. *Curr Hematol Malig Rep*. oct 2016;11(5):333-41.
57. Gamis AS, Alonzo TA, Gerbing RB, Hilden JM, Sorrell AD, Sharma M, et al. Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study A2971. *Blood*. 22 déc 2011;118(26):6752-9; quiz 6996.
58. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood*. 15 mars 2008;111(6):2991-8.
59. Webb D, Roberts I, Vyas P. Haematology of Down syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. nov 2007;92(6):F503-507.
60. Greene ME, Mundschaug G, Wechsler J, McDevitt M, Gamis A, Karp J, et al. Mutations in GATA1 in both transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Blood Cells Mol Dis*. 2003;31(3):351-6.
61. Gurbuxani S, Vyas P, Crispino JD. Recent insights into the mechanisms of myeloid leukemogenesis in Down syndrome. *Blood*. 15 janv 2004;103(2):399-406.
62. Pevny L, Lin CS, D'Agati V, Simon MC, Orkin SH, Costantini F. Development of hematopoietic cells lacking transcription factor GATA-1. *Dev Camb Engl*. janv 1995;121(1):163-72.
63. Fujiwara Y, Browne CP, Cunniff K, Goff SC, Orkin SH. Arrested development of embryonic red cell precursors in mouse embryos lacking transcription factor GATA-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 29 oct 1996;93(22):12355-8.

64. Mehaffey MG, Newton AL, Gandhi MJ, Crossley M, Drachman JG. X-linked thrombocytopenia caused by a novel mutation of GATA-1. *Blood*. 1 nov 2001;98(9):2681-8.
65. Wechsler J, Greene M, McDevitt MA, Anastasi J, Karp JE, Le Beau MM, et al. Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nat Genet*. sept 2002;32(1):148-52.
66. Roy A, Roberts I, Norton A, Vyas P. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome: a multi-step model of myeloid leukaemogenesis. *Br J Haematol*. 2009;147(1):3-12.
67. Tunstall O, Bhatnagar N, James B, Norton A, O'Marcaigh AS, Watts T, et al. Guidelines for the investigation and management of Transient Leukaemia of Down Syndrome. *Br J Haematol*. juill 2018;182(2):200-11.
68. Ma SK, Wan TS, Chan GC, Ha SY, Fung LF, Chan LC. Relationship between transient abnormal myelopoiesis and acute megakaryoblastic leukaemia in Down's syndrome. *Br J Haematol*. mars 2001;112(3):824-5.
69. Kurahashi H, Hara J, Yumura-Yagi K, Murayama N, Inoue M, Ishihara S, et al. Monoclonal nature of transient abnormal myelopoiesis in Down's syndrome. *Blood*. 15 mars 1991;77(6):1161-3.
70. Liu J, Dai Y, Lee Y, Yuan E, Wang Q, Wang L, et al. Pediatric reference intervals of liver and renal function tests from birth to adolescence in Chinese children as performed on the Olympus AU5400. *Clin Chim Acta*. mars 2019;490:142-6.
71. Kuo E, Kumarapeli AR. Placental Pathology in Down Syndrome—Associated Transient Abnormal Myelopoiesis. *Arch Pathol Lab Med*. 10 avr 2019;144(3):388-93.
72. Yagihashi N, Watanabe K, Yagihashi S. Transient abnormal myelopoiesis accompanied by hepatic fibrosis in two infants with Down syndrome. *J Clin Pathol*. oct 1995;48(10):973-5.
73. Telman G, Sosnowska-Sienkiewicz P, Strauss E, Mazela J, Mańkowski P, Januszkiewicz-Lewandowska D. Why Is Health Care for Children with Down Syndrome So Crucial from the First Days of Life? A Retrospective Cohort Study Emphasized Transient Abnormal Myelopoiesis (TAM) Syndrome at Three Centers. *Int J Environ Res Public Health*. 8 août 2022;19(15):9774.
74. Taub JW, Huang X, Matherly LH, Stout ML, Buck SA, Massey GV, et al. Expression of Chromosome 21-Localized Genes in Acute Myeloid Leukemia: Differences Between Down Syndrome and Non-Down Syndrome Blast Cells and Relationship to In Vitro Sensitivity to Cytosine Arabinoside and Daunorubicin. *Blood*. 15 août 1999;94(4):1393-400.
75. Zwaan CM, Kaspers GJL, Pieters R, Hähnen K, Huismans DR, Zimmermann M, et al. Cellular drug resistance in childhood acute myeloid leukemia is related to chromosomal abnormalities. *Blood*. 1 nov 2002;100(9):3352-60.
76. Muramatsu H, Kato K, Watanabe N, Matsumoto K, Nakamura T, Horikoshi Y, et al. Risk factors for early death in neonates with Down syndrome and transient leukaemia. *Br J Haematol*. août 2008;142(4):610-5.
77. Flasiński M, Scheibke K, Zimmermann M, Creutzig U, Reinhardt K, Verwer F, et al. Low-dose cytarabine to prevent myeloid leukemia in children with Down syndrome: TMD Prevention 2007 study. *Blood Adv*. 29 juin 2018;2(13):1532-40.

78. Yamato G, Deguchi T, Terui K, Toki T, Watanabe T, Imaizumi T, et al. Predictive factors for the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome. *Leukemia*. 2021;35(5):1480-4.
79. Taub JW, Berman JN, Hitzler JK, Sorrell AD, Lacayo NJ, Mast K, et al. Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial. *Blood*. 22 juin 2017;129(25):3304-13.
80. Hitzler JK, He W, Doyle J, Cairo M, Camitta BM, Chan KW, et al. OUTCOME OF TRANSPLANTATION FOR ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juin 2013;19(6):893-7.
81. Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanezaki R, Shiraishi Y, Sato-Otsubo A, et al. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nat Genet*. nov 2013;45(11):1293-9.
82. Camargo R, de Castro Moreira dos Santos Jr. A, Cândido Guido B, Lemos Mendanha Cavalcante L, Silva Dias AC, Mendonça de Pontes R, et al. A sensitive and inexpensive high-resolution melting-based testing algorithm for diagnosis of transient abnormal myelopoiesis and myeloid leukemia of Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(11):e29866.

Syndrome de myélopoïèse anormale transitoire : une cohorte française rétrospective

RESUME :

Le TAM est une pathologie fréquente chez le nouveau-né atteint de trisomie 21, régressant généralement spontanément mais pouvant menacer le pronostic vital à court terme. Il justifie à ce titre un dépistage, une surveillance et si besoin une prise en charge active. Nous avons recueilli 49 cas français entre 2010 et 2020 ; 8 patients (16%) ont été traités par aracytine, 18 patients (37%) ont évolué vers la ML-DS, 6 patients (12%) sont décédés dont 3 (6%) en néonatalogie. Le traitement par aracytine était efficace et bien toléré. La survenue d'une thrombopénie isolée était un signe précurseur d'évolution en LAM. La recherche d'une mutation GATA-1 en période néonatale devrait être élargie à tous les nouveaux-nés atteints de Trisomie 21 en raison de leur sur-risque leucémique important.

TITRE EN ANGLAIS: Transient Abnormal Myelopoiesis : a french retrospective cohort study

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pédiatrie

MOTS-CLES : Pédiatrie, trisomie 21, TAM, Myélopoïèse anormale transitoire, ML-DS, GATA-1, aracytine

INTITULÉ ET ADRESSE DE L' UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III - Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse - Purpan
37 Allées Jules Guesde
31 000 Toulouse

Directeur de thèse : Marlène PASQUET
Co-Directeur de thèse : Nicolas SIRVENT