



Hôpital universitaire
Robert-Debré

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

Journée scientifique du Collège de Médecine
des Hôpitaux de Paris
Jeudi 23 septembre 2021

Cohorte française des Leucémies Myélo-Monocytaires Juvéniles (LMMJ) : description clinique et génétique

Quentin Neven

Promoteurs : Dr Marion Strullu & Pr Hélène Cavé

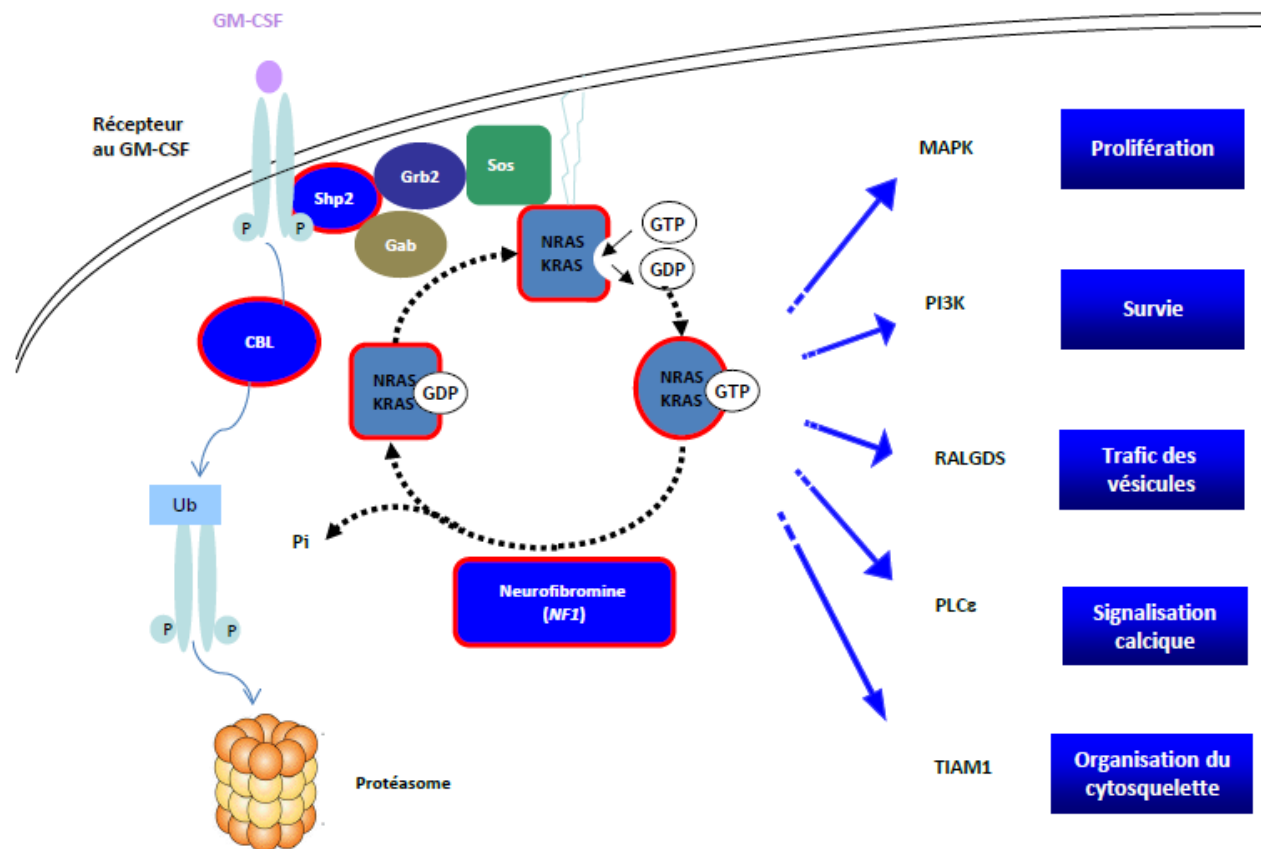
Service d'Hématologie-Immunologie & UF de Génétique Moléculaire

Hôpital Robert Debré - APHP

Leucémie myélo-monocytaire juvénile

- Syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif de la petite enfance caractérisée par une prolifération clonale de cellules granulo-monocytaires
- Pathologie rare : 2% des hémopathies malignes de l'enfant, 10 cas/an en France
- Présentations clinico-biologiques très hétérogènes
- Seul traitement curatif: allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'hyperactivation de la voie RAS-MAPKinase : le socle moléculaire commun à toutes les LMMJ



1924 : description du premier cas de LMMJ

1991 : mutation somatique NRAS et KRAS

1994 : perte de fonction monoallélique constitutionnelle de NF1

2003 : mutation somatique de PTPN11

2010 : syndrome CBL

Critères OMS 2016

JMML diagnostic criteria
I. Clinical and hematologic features (all 4 features mandatory)
<ul style="list-style-type: none"> • PB monocyte count $\geq 1 \times 10^9/L$ • Blast percentage in PB and BM $< 20\%$ • Splenomegaly • Absence of Philadelphia chromosome (<i>BCR/ABL1</i> rearrangement)
II. Genetic studies (1 finding sufficient)
<ul style="list-style-type: none"> • Somatic mutation in <i>PTPN11</i>* or <i>KRAS</i>* or <i>NRAS</i>* • Clinical diagnosis of NF1 or <i>NF1</i> mutation • Germ line <i>CBL</i> mutation and loss of heterozygosity of <i>CBL</i>[†]
III. For patients without genetic features, besides the clinical and hematologic features listed under I, the following criteria must be fulfilled:
<ul style="list-style-type: none"> • Monosomy 7 or any other chromosomal abnormality or at least 2 of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobin F increased for age • Myeloid or erythroid precursors on PB smear • GM-CSF hypersensitivity in colony assay • Hyperphosphorylation of STAT5

Flowchart

Matériel biologique envoyé au laboratoire de génétique moléculaire de l'Hôpital Robert Debré pour suspicion de LMMJ **N=549**

Autres hémopathies myéloïdes, myélodysplasies **N=31**

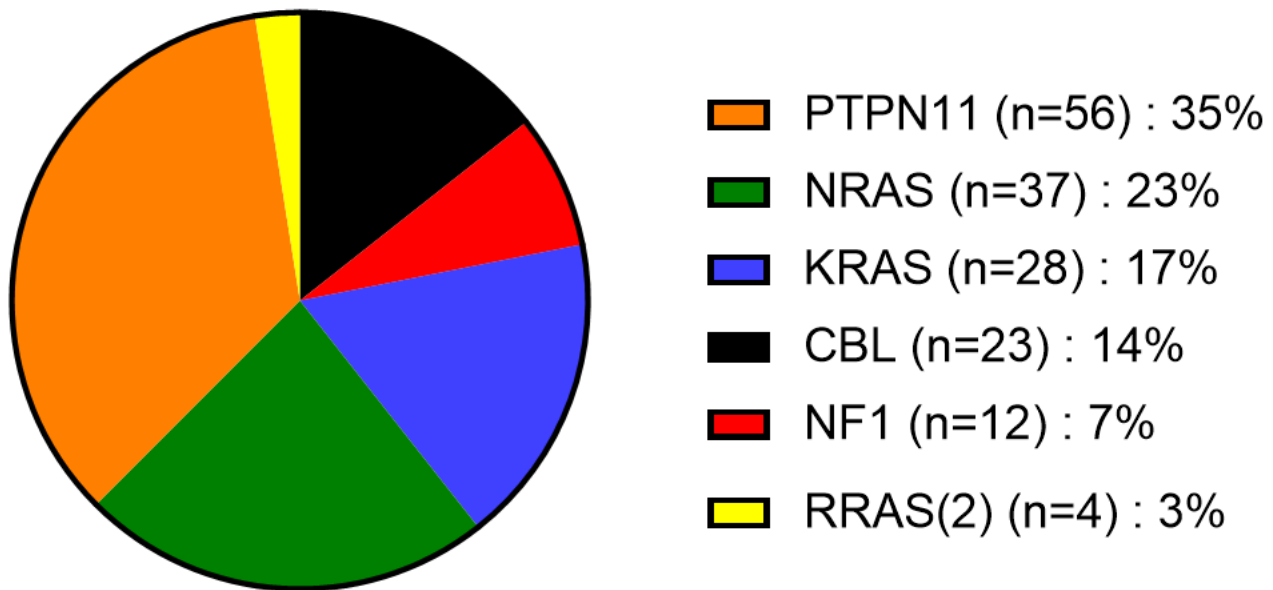
Diagnostics différentiels **N=96**

JMML like **N=235**

Syndrome de Noonan **N=75**

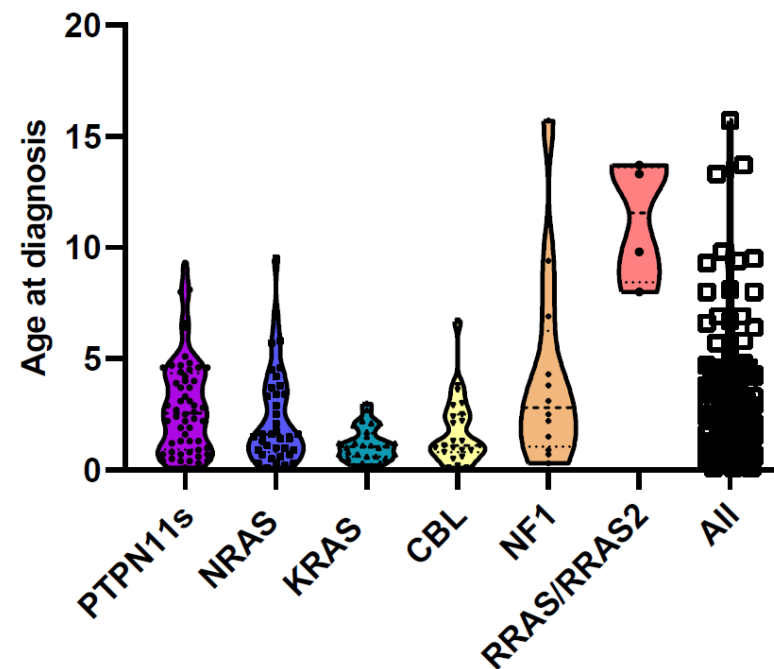
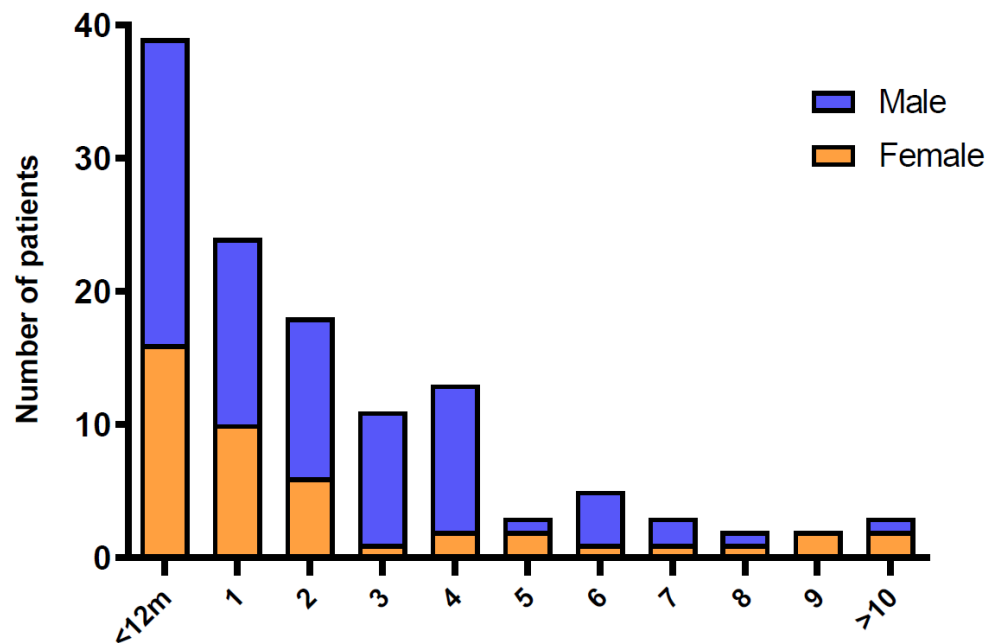
JMML **N=160**

Cohorte française : sous-groupes génétiques



Total n=160

L'âge et le sexe ratio varient selon la mutation initiatrice



	CBL	NRAS	KRAS	PTPN11	NF1	RRAS(2)	
Sex ratio	0,3	1,6	1,8	2,4	11	0	P = 0,002
Age au diagnostic (mois), médiane (min-max)	17,6 (0,7-80)	19,2 (0,7-114)	13,1 (2-36)	19,2 (1,1-112)	25,2 (0,3-188)	113,5 (96-164)	P = 0,001

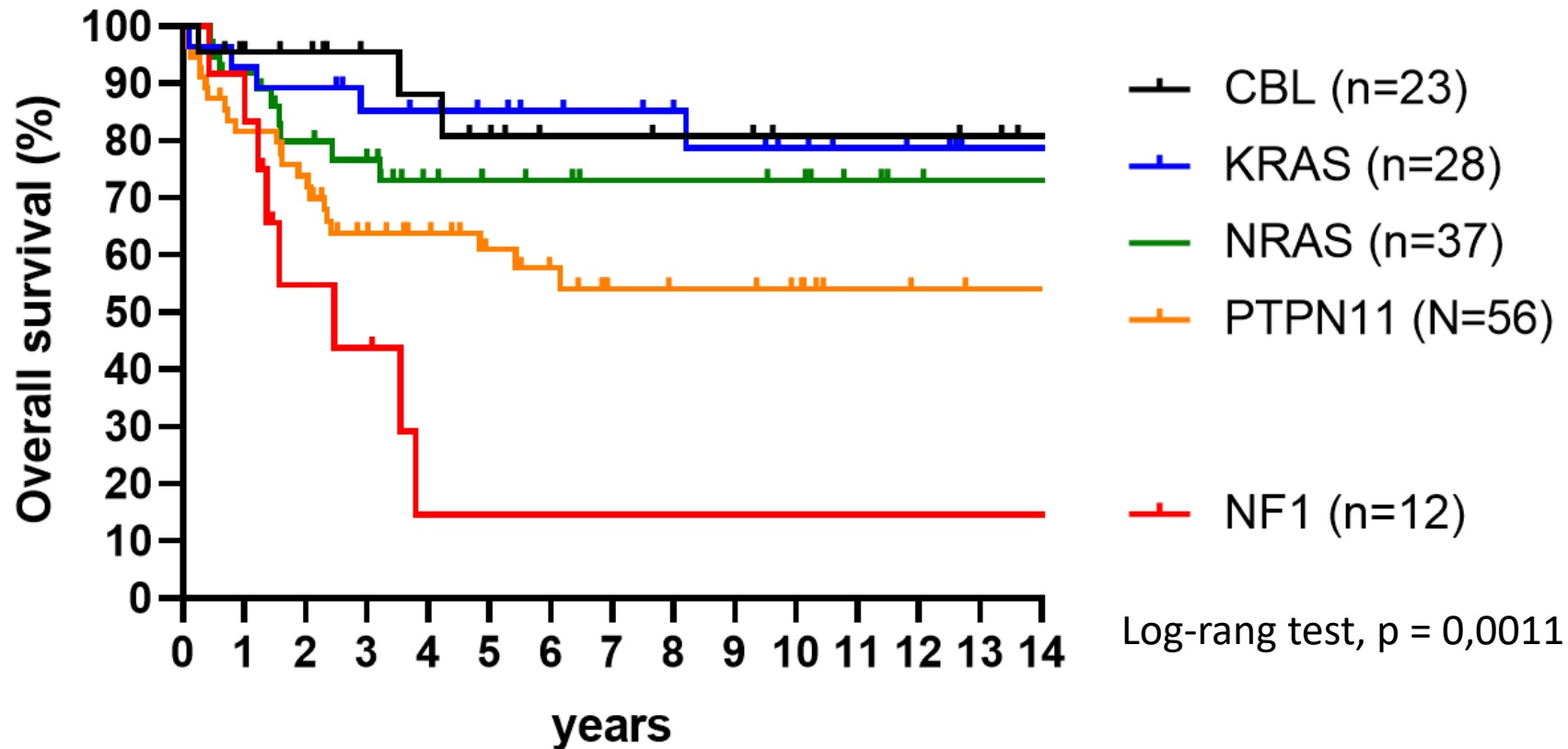
Motif de consultation initial

- Fièvre : 45%
- **Découverte fortuite : 22%**
- Infection respiratoire/ORL : 21%
- Signes hémorragiques : 16%
- Altération de l'état général : 14%
- Distension/douleurs abdominales : 8%
- Autres (manifestations cutanées, syndrome tumoral, ...) : 15%

Traitement

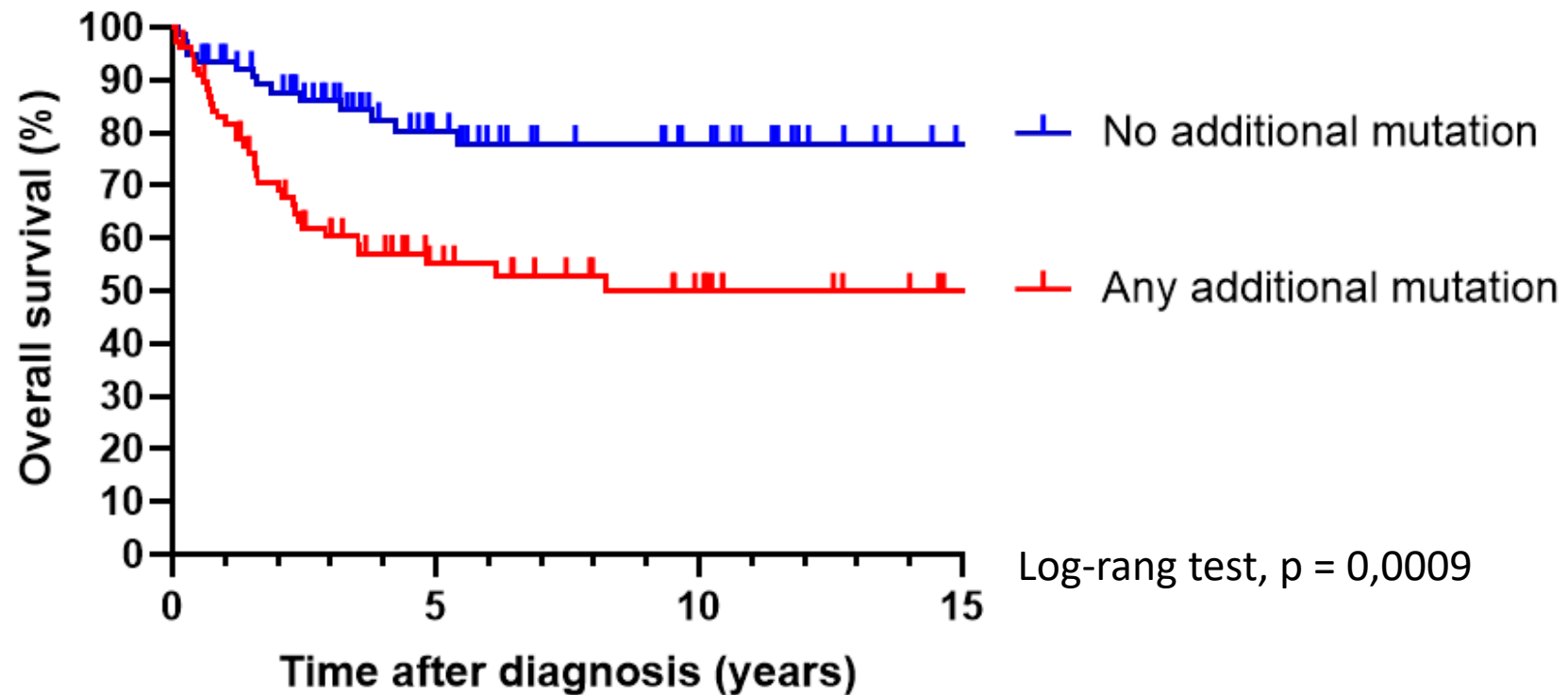
- Allogreffe de moelle : 74%
 - Durée médiane entre diagnostic et allogreffe : 5,8 mois (range: 1,8 – 94,7 mois)
 - Age médian : 2,7 ans
- Watch and wait strategy pour les patients CBL et NRAS
 - CBL n=9 : progression (n=1), pas de décès
 - Follow-up médian : 5,8 ans (range: 1,0 – 18,1 ans)
 - NRAS n=10 : progression (n=1), pas de décès
 - Follow-up médian : 5,4 ans (range: 0,6 – 19,1 ans)

Survie globale selon le sous-groupe génétique



Etude des mutations additionnelles

Gènes ASXL1, SETBP1, JAK3 ou double mutation RAS



Cohorte française des LMMJ

- ✓ Altérations génétiques initiatrices et additionnelles
- ✓ Watch & wait strategy pour les sous-groupes CBL et NRAS
- ✓ Identification de facteurs pronostiques?
- ✓ Collaboration étroite entre les cliniciens des centres de la Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE) et l'équipe de Robert Debré