

LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE CHEZ L'ENFANT A MADAGASCAR : ETUDE DESCRIPTIVE DE 2004 A 2016

Refeno V¹, Rahariniainasoa A^{2*}, Hasiniatsy NRE³, F Rafaramino⁴

¹ Service d'Oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Professeur ZAFISON Gabriel, Mahajanga

² Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Professeur ZAFISON Gabriel, Mahajanga

³ Service d'Oncologie Médicale et de Soins Palliatifs du Centre Hospitalier de Soavinandriana, Antananarivo

⁴ Faculté de Médecine, Antananarivo

* Auteur correspondant :

RAHARINIAINASOA Annie

Email : rahariniainasoa.annie@gmail.com

RESUME

Introduction : La Leucémie Myéloïde Chronique est un syndrome myéloprolifératif caractérisée par le chromosome Philadelphie et/ou le gène chimérique BCR-ABL. Elle représente 3% des leucémies de l'enfant. Peu d'études ont été menées chez l'enfant et aucune à Madagascar. L'objectif de notre étude était de décrire les aspects épidémio-cliniques, thérapeutiques et évolutifs de la leucémie myéloïde chronique chez les enfants malgaches.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude transversale descriptive, du 01 janvier 2004 au 31 décembre 2016 au Centre Hospitalier Universitaire-Joseph RavoahangyAndrianavalona qui avait inclus tous les patients de moins de 18 ans avec confirmation cytogénétique et/ou biomoléculaire de leucémie myéloïde chronique.

Résultats : Nous avons colligé 5 cas dont 4 garçons, l'âge médian était de 16 ans [8;17]. Au diagnostic, quatre patients présentaient une splénomégalie, tous avaient une hyperleucocytose supérieure à 130 G/L, trois étaient en phase accélérée. Un enfant avait des mutations génétiques surajoutées. Les 5 enfants ont pu bénéficier de l'imatinib et aucun n'a présenté d'effets indésirables. Quatre patients ont obtenu une rémission hématologique complète. La réponse cytogénétique et moléculaire était inconnue. La durée médiane du suivi était de 35 mois [24;61]. Deux enfants étaient perdus de vue.

Conclusion : La leucémie myéloïde chronique est rare chez l'enfant, la splénomégalie et l'hyperleucocytose sont les signes d'appel les plus évocateurs. Les moyens diagnostiques et thérapeutiques sont disponibles à Madagascar. La connaissance des raisons de la perte de vue pourrait améliorer l'adhésion du patient au traitement et leur prise en charge.

Mots clés : Enfants-Imatinib-Leucémie Myéloïde Chronique-Madagascar

INTRODUCTION

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par la présence du chromosome Philadelphie. Ce chromosome naît de la translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22, à l'origine du gène chimérique BCR-ABL qui exprime une protéine de fusion anormale avec une activité tyrosine kinase altérée [1]. Elle concerne essentiellement la population adulte, seulement 10% des leucémies myéloïdes chroniques concernent les enfants. Il s'agit d'une hémopathie maligne rare chez l'enfant. Elle représenterait 3% des leucémies de l'enfant et des adolescents et son incidence annuelle dans le monde serait de 1 cas pour 1 million d'enfants [2]. Les études sur la leucémie myéloïde chronique menées dans le milieu pédiatrique rapportent essentiellement des séries de cas avec des caractéristiques épidémiocliniques, thérapeutiques et évolutifs variant selon les moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles [3–6]. L'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), est actuellement le traitement de première ligne de la LMC chez l'enfant malgré que peu d'études aient été réalisées sur le traitement à long terme par cette molécule dans cette population [6]. L'imatinib est disponible et accessible à Madagascar et constitue le traitement de première ligne des enfants malgaches diagnostiqués atteints de LMC. Aucune étude antérieure sur les enfants atteints de LMC n'a été réalisée à Madagascar. Ainsi, l'objectif de notre travail était de décrire les aspects épidémiocliniques, thérapeutiques et évolutifs des enfants et des adolescents suivis en oncologie au Centre Hospitalier Universitaire-Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHU-JRA) pour leucémie myéloïde chronique.

cliniques, thérapeutiques et évolutifs des enfants et des adolescents suivis en oncologie au Centre Hospitalier Universitaire-Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHU-JRA) pour leucémie myéloïde chronique.

METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive, type série de cas, du 01 janvier 2004 au 31 décembre 2016 (13 ans) à l'Unité de Soins, de Formation et de Recherche (USFR) en Oncologie-Radiothérapie et Hématologie du Centre Hospitalier Universitaire-Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHU-JRA). Après exclusion des dossiers incomplets et des cas suspects sans confirmation cytogénétique ni biomoléculaire, nous avons inclus tous les patients de moins de 18 ans avec confirmation cytogénétique et/ou biomoléculaire de LMC. Les variables étudiées étaient : l'année du début du suivi, l'âge au diagnostic, le genre, les circonstances de découverte, la présence ou non de splénomégalie, la phase évolutive de la maladie, le score de Sokal, le taux des leucocytes, les résultats de l'examen cytogénétique et/ou biomoléculaire, le traitement initialement reçu, la posologie optimale d'imatinib, les effets indésirables, l'évaluation à 3 mois puis à 6 mois et enfin la durée du suivi.

La collecte des données a été faite sur les dossiers papiers des patients suivis au service d'oncologie du CHU-JRA. Le traitement des données a été fait sur Microsoft Excel 2007. Le score de Sokal a été calculé selon la formule

originale de Sokal et al [7]: $\text{Exp} (0.0116 \times (\text{Age in years} - 43.4)) + (0.0345 \times (\text{Spleen size in cm} - 7.51)) + (0.188 \times ((\text{Platelets in } 10^9/\text{L} / 700)^2 - 0.563)) + (0.0887 \times (\text{blasts in } \% - 2.10))$. Le score de Sokal permet de définir trois groupes selon le risque évolutif : bas risque (score <0,8), risque intermédiaire (score entre 0,8 et 1.2) et risque élevé (score >1,2). Les différentes phases de la maladie et l'évaluation de la réponse thérapeutique à l'imatinib ont été définies selon les critères de l'European Leukemia Net [8].

RESULTATS

Nous avons colligé 5 enfants sur une période de 13 ans avec un âge médian au diagnostic de 16 ans, des extrêmes de 8 et 17 ans. Il y avait une prédominance masculine avec une sex-ratio à 4/1. L'inconfort splénique était la principale circonstance de découverte (3 cas sur 5) et à l'examen physique, quatre enfants avaient une splénomégalie. Trois patients étaient en phase accélérée au diagnostic, le score de Sokal était intermédiaire pour 3 patients et élevé pour les deux autres. L'hémogramme initial a révélé un taux médian de globules blanc à 293×10^9 par Litre (G/L) avec des extrêmes de 131 et 406 G/L. L'examen cytogénétique a confirmé la présence du chromosome Philadelphie pour les quatre patients pour lesquels l'examen a été demandé, avec la présence de mutations génétiques surajoutées pour l'un des enfants. L'examen biomoléculaire a retrouvé la présence de transcrit M-bcr-abl de type b3a2 chez les 3 enfants sur cinq pour lesquels

l'examen a été demandé. La positivité d'un seul de ces deux examens étant suffisant pour affirmer le diagnostic, les examens cytogénétique et biomoléculaire n'ont pas été demandés systématiquement pour tous les enfants. Tous les patients ont initialement bénéficié de traitement par l'hydroxyurée en attente de la confirmation cytogénétique et/ou biomoléculaire de la LMC. Le tableau I récapitule les caractéristiques cliniques et biologiques de nos patients. Dès la confirmation diagnostique, tous nos patients ont bénéficié de l'imatinib. La dose médiane de l'imatinib était de 280 milligrammes par mètre carré par jour ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{j}$) avec des extrêmes de 125 et 370 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{j}$. A 3 mois du traitement par imatinib, 3 patients ont obtenu une rémission hématologique complète (RHC) et à 6 mois, 4 patients étaient en RHC. Les réponses cytogénétique et moléculaire à l'imatinib n'ont pas pu être évaluées du fait des limites financières des familles de nos patients. A 24 mois d'imatinib, aucune toxicité hématologique ni non-hématologique a été constatée. La durée médiane du suivi était de 35 mois avec des extrêmes de 24 et 61 mois. Deux patients étaient perdus de vue et aucun patient n'était décédé pendant la période d'étude.

Le tableau II récapitule les spécificités thérapeutiques et évolutives des enfants atteints de LMC.

Tableau I : Caractéristiques cliniques et biologiques des enfants atteints de LMC au diagnostic

Début suivi	Age (ans)	Genre	Circonstances de découverte	Spléno mégalie	Phase de la maladie	Score de Sokal	Globules blancs (G/L)	Cytogénétique	Biologie Moléculaire	
1	2014	8	M	Hématomes	Non	Chronique	0,9	131	46,XY,t(9 ;22)(q34 ;q11)	Non fait
2	2012	9	F	Inconfort splénique	Oui	Accélérée	1,2	293	46,XY,t(9 ;22)(q34 ;q11)	M-bcr-abl b2a2 et b3a2
3	2014	17	M	Priapisme	Oui	Chronique	1	387	Non fait	M-bcr-abl b3a2
4	2008	16	M	Inconfort splénique	Oui	Accélérée	2,4	406	46,XY,der(9)t(9 ;22)(q34 ;q11), ider(22)(q10)t(9 ;22)(q34;q11)	M-bcr-abl b3a2
5	2011	17	M	Inconfort splénique	Oui	Accélérée	1,8	148	46,XY,t(9 ;22)(q34 ;q11)	Non fait

Tableau II : Spécificités thérapeutiques et évolutives des enfants atteints de LMC

Enfant n°	Dose optimale d'imatinib (mg/m ² /j)	Evaluation à 3 mois	Evaluation à 6 mois	Durée du suivi à la fin de la période d'étude (Mois)	Situation à la fin de la période d'étude
1	280	RHC	RHC	35	En cours de traitement
2	125	RHC	RHC	61	En cours de traitement
3	370	Pas de RHC	RHC	38	En cours de traitement
4	370	Pas de RHC	Pas de RHC	33	Perdu de vue
5	185	RHC	RHC	24	Perdu de vue

RHC : Rémission Hématologique Complète

DISCUSSION

Les principales forces de notre étude sont que premièrement, il s'agit de la première étude malgache sur la leucémie myéloïde chronique menée dans une population pédiatrique à Madagascar. Elle est également exhaustive car l'USFR Oncologie du CHU-JRA est le seul centre à

Madagascar à bénéficier de l'imatinib dans le cadre d'un programme de donation internationale. Ainsi, tous les cas de LMC diagnostiqués de toute l'île sont référés dans ce centre pour la suite de prise en charge spécifique. Enfin, le traitement de première ligne de cette maladie qui est une thérapie

ciblée, l'imatinib, est disponible et accessible à Madagascar, faisant que tous nos patients peuvent en bénéficier une fois le diagnostic posé [9]. Nous déplorons toutefois le faible effectif de notre population et le fait que l'on n'ait pas pu évaluer les réponses cytogénétiques et/ou moléculaires à la thérapie ciblée ainsi que le fait que l'on n'ait pas pu inclure les cas suspects non étiquetés.

Nous avons colligé 5 cas en 13 ans. Notre effectif est moins important par rapport aux données de la littérature. En effet, dans leur population pédiatrique, Fall et al avaient colligé 9 cas en 6 ans dans un centre au Sénégal, et Damir et al avaient colligé 10 cas en 10 ans au Maroc [4,10]. En France, en 2011, Millot et al avaient colligé 44 cas en 5 ans [3]. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que beaucoup de cas ne seraient pas diagnostiqués du fait des symptômes non spécifiques de cette maladie, mais également par le fait que nous n'avons inclus que les cas confirmés de LMC et n'avons pas tenu compte des cas de syndrome myéloprolifératif non étiquetés du fait de leur impossibilité financière à réaliser les examens de confirmation diagnostique.

Nous avons trouvé un âge médian de 16 ans avec des extrêmes de 8 et 17 ans et nous avons retrouvé une prédominance masculine. Nos données concordent avec la plupart des données de la littérature dans d'autres populations pédiatriques atteintes de LMC. Au Sénégal, Fall et al ont retrouvé un âge médian de 14 ans, avec des extrêmes de 9 et 17 ans ainsi qu'une prédominance masculine [4]. En Inde, l'équipe de Raut a noté un âge moyen de 16 ans ainsi qu'un sex-ratio de 9/4

[5]. L'étude de Millot en France retrouvait également un âge médian à 11,5 ans et une prédominance masculine mais avec des extrêmes très éloignés de 10 mois et 17 ans [3]. Damir et al ont également identifié des enfants de tout âge dans leur échantillon avec des extrêmes de 6 mois et 10 ans [10]. La leucémie myéloïde chronique peut toucher l'enfant quel que soit l'âge.

La maladie de trois de nos patients a été révélée par l'inconfort splénique et à l'examen physique, la splénomégalie était présente chez tous nos patients. Les circonstances de découverte de la LMC chez l'enfant varient selon les études. Dans celle de Fall et al, l'anémie et l'asthénie étaient les principales circonstances [4]. Dans celle de Raut et al, l'asthénie et l'inconfort splénique étaient les plus fréquemment rapportés [5]. Dans ces deux dernières études, la splénomégalie était quasi-constante pour tous les patients [4,5]. Trois de nos patients étaient en phase accélérée et deux étaient en phase chronique. La phase de découverte de la maladie varie également selon les études. Dans l'étude de Raut et al, 12 patients sur 13 étaient en phase chronique [5]. De même dans l'étude de Damir, 7 patients sur 10 étaient en phase chronique [10]. Dans l'étude de Fall et al, par contre, 7 patients sur 9 étaient en phase accélérée au diagnostic [4]. La phase de la découverte de la maladie et la circonstance de découverte sont donc variables, seule la splénomégalie est presque toujours présente. Ainsi, il faudrait explorer toute splénomégalie de l'enfant.

Dans notre étude, le taux médian de leucocytes était de 293 G/L avec des extrêmes de

131 et 406 G/L. Ceci est conforme aux données de la littérature. Les équipes de Fall et Millot avaient respectivement un taux médian de leucocytes à 244 [33-688] G/L et 310 [16-763] G/L [3,4]. Un groupe de travail international incluant 200 enfants et adolescents atteints de LMC a retrouvé un taux médian de leucocytes de 250 G/L [11]. Le taux de leucocytes chez les enfants atteints de LMC serait globalement plus élevé comparé aux taux retrouvés habituellement chez l'adulte [12,13]. Le praticien devrait être vigilant et surveiller toute hyperleucocytose, d'autant plus, si elle avoisine les 100 G/L. Trois de nos patients avaient un score de Sokal intermédiaire et deux un score élevé. Ceci est conforme aux données de littérature, dans l'étude Millot et al, 29 cas sur 44 avaient un score élevé et 8 un score intermédiaire [3]. Dans celle de Fall et al, plus de la moitié des patients avaient un score intermédiaire ou élevé [4]. Le score de Sokal est un score prédictif de la réponse moléculaire, du risque de progression en phase accélérée ou blastique et de la survie globale des patients adultes traités pour LMC [7]. Ce score reste un facteur pronostic encore très utilisé à l'ère des Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK) [13]. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN version 1.2015) recommande l'utilisation d'emblée d'ITK de deuxième génération (dasatinib ou nilotinib) chez les patients adultes atteints de LMC de risque intermédiaire ou élevé en se basant sur le score de Sokal [14]. Cependant, la validité du score de Sokal appliqué à la population pédiatrique n'a pas pu être démontrée, faisant douter de sa valeur pronostique et de la sanction thérapeutique qui en découle. Par

ailleurs, le traitement d'emblée des enfants atteint de LMC nouvellement diagnostiqué par les ITK de deuxième génération est encore en cours d'étude [13,15]. Ainsi, le calcul du score de Sokal chez l'enfant a son intérêt uniquement pour la recherche et n'a actuellement pas de conséquences pratiques.

Tous nos patients ont bénéficié d'hydroxyurée initialement en attente de la confirmation diagnostique avant de bénéficier de l'imatinib. L'utilisation première de l'hydroxyurée avant l'imatinib est également retrouvée dans la littérature. Dans l'étude de Fall et al, au Sénégal, 7 patients sur 9 ont bénéficié initialement d'hydroxyurée avant l'imatinib [4]. Une étude menée par Millot et al a également rapporté que 29 enfants atteints de LMC sur 44 avaient bénéficié initialement d'hydroxyurée avant l'imatinib [3]. A l'ère pré-imatinib, l'hydroxyurée a été longtemps utilisée pour le traitement des adultes atteints de LMC avec une survie médiane de l'ordre de 5 ans [16]. Actuellement, elle est recommandée en cas d'hyperleucocytose importante chez l'enfant en attente de confirmation diagnostique de la LMC [17]. La dose médiane d'imatinib dans notre étude était de 280 mg/m²/j avec des extrêmes de 125 et 370 mg/m²/j. Millot et al avaient rapporté une posologie médiane de l'imatinib de 259 mg/m²/j avec des extrêmes de 188 et 403 mg/m²/j dans sa population pédiatrique [3]. La dose théorique d'imatinib chez l'enfant est de 260 à 340 mg/m²/j sans dépasser 400 mg/j s'il est diagnostiqué en phase chronique et de 400 mg/m²/j sans dépasser 600 mg/j s'il est diagnostiqué en phase accélérée. L'imatinib doit être débuté dès la confirmation

diagnostique de la LMC [17]. Notre attitude thérapeutique était conforme aux données de la littérature. Trois de nos patients ont obtenu une RHC à 3 mois du début de l'imatinib et 4 d'entre eux au 6^{ème} mois. Notre étude se distingue des données des études similaires par le fait que la réponse cytogénétique et/ou moléculaire n'aient pas pu être évaluées. Dans une étude menée au Sénégal sur 9 patients atteints de LMC, tous avaient une RHC à 3 mois, [4]. Dans l'étude de Millot et al, 38 patients sur 44 avaient une RHC à 3 mois et tous avaient une RHC à 6 mois [3]. Notre taux de rémission hématologique est conforme aux données de la littérature. Concernant les réponses cytogénétique et biomoléculaire, elles n'ont pas été évaluées dans notre étude contrairement à celles de Fall au Sénégal et de Millot en France [3,4]. Dans notre cas, le coût financier des examens d'évaluation de la réponse cytogénétique et/ou moléculaire limiterait leur prescription. En effet, le coût élevé de ces examens s'explique par le fait qu'ils ne se font pas encore sur notre île mais doivent-être fait à l'étranger. Or, il est connu que la précocité de la réponse cytogénétique et moléculaire est corrélée à une meilleure survie à long terme des patients traités par imatinib chez l'adulte et chez l'enfant [18,19]. Ainsi, une amélioration du plateau technique du pays serait nécessaire pour améliorer l'accessibilité à ses examens et la prise en charge des patients.

Nos résultats sont marqués par l'absence d'effets secondaires au traitement ressentis par les enfants. Ceci contraste avec les données de la littérature. Dans l'étude de Millot et al, 39 enfants

sur 44 avaient présenté des toxicités hématologiques et 15 des toxicités non hématologiques [3]. Fall et al ont rapporté des toxicités hématologiques chez 2 patients sur 5 et des toxicités non hématologiques chez 2 patients sur 5 [4]. Nos résultats nous éveillent la question d'une meilleure tolérance des enfants malgaches ou alors d'une minimisation des effets indésirables. La durée de notre étude était trop courte pour évaluer les effets indésirables à long terme de l'imatinib. Il a été rapporté chez les enfants traités au long cours par l'imatinib des effets indésirables particuliers, notamment des anomalies de la croissance et une baisse des marqueurs de la fertilité aussi bien masculine que féminine [20–23]. Le suivi des enfants atteints de LMC doit être systématisé, comprenant un examen physique complet avec une prise du poids et mesure de la taille à chaque visite, et surveillance de leur cinétique. Une référence chez l'endocrinologue et éventuellement un scanner osseux et une absorptiométrie par rayons X sont recommandés en cas d'anomalies de la croissance observées chez l'enfant. Un dosage des gonadotrophines, des stéroïdes sexuels et une référence chez l'endocrinologue sont également recommandés en cas de retard de puberté [13]. La durée de suivi de nos patients était de 35 mois. Cette durée est comparable à celle des autres études, notamment celle de Millot et al, qui notait une durée de suivi médiane de 31 mois et celle de Fall qui constatait une durée de suivi médiane de 53 mois [3,4]. A ce jour, le traitement par l'imatinib chez l'enfant et l'adolescent doit-être maintenu à vie. Une étude a été réalisée chez l'adulte pour

valider son interruption intermittente après obtention d'une rémission moléculaire complète pendant 2 ans [24]. Mais le peu d'information sur le retentissement à long-terme de cette discontinuité de l'imatinib et le peu de données disponibles dans la population pédiatrique ne permettent pas de valider cette approche chez l'enfant [13,24]. La greffe de cellules souches hématopoïétiques est la seule thérapeutique potentiellement curative étudiée chez l'enfant [25]. Mais du fait de la morbi-mortalité très importante de cette procédure, elle ne trouve actuellement de place que dans les situations suivantes chez l'enfant : résistance primaire aux ITK, progression de la LMC sous ITK et maladie découverte en crise blastique [13]. Enfin, au décours de la durée du suivi, deux de nos patients étaient perdus de vue et aucun de nos patients n'était décédé en milieu hospitalier. Raut et al en Inde avaient colligé une perte de vue sur 13 patients [5]. Pour la plupart des auteurs, il n'y a pas eu de perte de vue d'enfants suivi pour LMC [3,4]. En terme de mortalité, Millot et al en France ont rapporté un décès sur 44 enfants, Raut et al en Inde ont noté 2 décès sur 13 enfants et Damir et al au Maroc ont rapporté 3 décès sur 10 enfants [3,5,10]. L'absence de décès dans notre échantillon peut s'expliquer par l'accès à l'imatinib de tous nos patients mais aussi par la petite taille de notre échantillon, l'absence de données sur le suivi à long-terme et par les pertes de vue. Des efforts restent encore à faire pour la sensibilisation des patients et de leurs parents afin de les faire adhérer au traitement. Par ailleurs, la connaissance de raisons de la perte de vue pourrait améliorer

l'adhésion du patient au traitement et leur prise en charge globale.

CONCLUSION

La leucémie myéloïde chronique est une maladie rare chez l'enfant Malgache suivi en oncologie. Les principaux signes d'appel devant y faire penser sont la splénomégalie et l'hyperleucocytose. Les moyens de confirmation diagnostique sont disponibles et le traitement de première ligne est accessible à Madagascar. Cette étude est un premier cliché de la situation de la LMC chez l'enfant à Madagascar, elle servira de référence pour les études ultérieures et permettra d'évaluer les interventions pour améliorer sa prise en charge. Une étude incluant également les enfants atteints de syndrome myéloprolifératif non étiqueté à Madagascar pourrait être l'objet de recherches futures.

REMERCIEMENTS

Nous remercions toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail

REFERENCES

1. Sawyers C. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999; 340:1330–40.
2. Altman A. Chronic leukemias of childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1988; 35(7):65–87.
3. Millot F, Baruche I, Guilhot J. Imatinib is effective in children with previous untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase : results of the French National Phase IV trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29(20):2827–32.

4. Fall S, Ndiaye F, Dior O, Sall A, Sloma I, Touré-Fall A et al. Leucémie myéloïde chronique des sujets jeunes : expérience dans une unité d'hématologie clinique au Sénégal. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*. 2015;3(4):170-4.
5. Raut L, Bohara V, Ray S. Chronic myeloid leukemia in children and adolescents : a single center experience from Eastern India. *South Asian J Cancer*. 2013; 2(4):260-4.
6. Oh H, Cho M, Lee J. Efficacy of imatinib mesylate-based frontline therapy in pediatric chronic myelogenous leukemia. *Korean J Pediatr*. 2013; 56(8):343-50.
7. Sokal E. Prognostic discrimination in "good-risk" Chronic Granulocytic Leukemia. *Blood*. 1984; 63(4):789-99.
8. Baccarani M, Saglio G, Goldman J. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia : recommendations for an expertpanel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*. 2006;108(6):1809-20.
9. Refeno V, Hasiniatsy N, Ramahandrisoa A, Razafimahefa H, Ramanampamonjy R, Rafaramino F. Résistance secondaire d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) à l'imatinib : A propos d'un cas. *Revue Malgache de Cancérologie*. 2016;1(2):19-26.
10. Damir A, Sadiki H, Maani H, Hachim J, Hadj Khalifa H. P 349. La Leucémie Myéloïde chronique chez l'enfant (10 observations) [Abstract]. *Arch Ped*. 2010;17(1):138.
11. Millot F, Suttorp M, Guilhot J. The international registry for chronic Myeloïd leukemia (CML) in children and adolescents (I-CML-Ped-Study) : objectives and preliminary results [abstract]. *Blood*. 120(21):Abstract 3741.
12. Hashford J, Pfirmann M, Hehlmann R. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90(11):850-8.
13. Hijjiya N, Schultz K, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016; 127(4):392-9.
14. O'Brien S, Rachid J, Abboud C, Akhtari M, Altman J, Berman E. Chronic myelogenous leukemia, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014; 12(11):1590-610.
15. Guerra Salas D, Glauche I, Tauer J, Thiede C, Suttorp M. Can prognostic scoring systems for chronic myeloid leukemia as established in adults be applied to pediatric patients ? *Ann Hematol*. 2015; 94(8):1363-71.
16. Hehlmann R, Heimpel H, Hashford J, Kolb H, Pralle H. Randomized comparaison of interferon alfa with busulfan and hydroxyurea in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1994;84:4064-77.
17. De La Fuente J, Baruhcel A, Biondi A, De Bont E, Marie-Françoise D, Suttorp M et al. Recommendations for the management of chronic myeloid leukemia in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Haematol*. 2014; 1-15.
18. Hanfstein B, Müller M, Hehlmann R. Early molecular and cytogenetic response is predictive of long term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012; 26(9):2096-102.
19. Millot F, Guilhot J, Baruchel A. Impact of early molecular response in children with chronic myloid leukemia treated in the French Glivec phase 4 study. *Blood*. 2014; 124(15):2408-10.
20. Christopoulos C, Dimakopoulos V, Rotas E. Primary ovarian insufficiency associated with imatinib therapy. *N Engl J Med*. 2008; 358(10):1079-80.
21. Seshadri T, Seymour J, Mac Arthur G. Oligospermia in a patient receiving imatinib therapy for the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*. 2004; 351(20):2134-5.
22. Bansal D, Shava D, Vama N, Trehan A, Marwaha R. Imatinib has adverse effect on growth in children with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Blood*. 2012; 59(3):481-4.
23. Rastogi M, Stork L, Druker B, Blasdel C, Nguyen T, Boston B. Imatinib mesylate causes growth deceleration in pediatric patients with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Blood*. 2012; 59(5):840-5.
24. Mahon F, Rea D, Guilhot J. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years : the prospective, multicentre stop imatinib (STIM) trial. *Lancet oncol*. 2010; 11(11):1029-35.
25. Chaudhury S, Hijjiya N, Hu Z. Outcomes of allogenic hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults with chronic myeloid leukemia : a CIBMTR cohort analysis [abstract]. *Blood*. 2014;124(21):Abstract 2534.