

L.E.A.

Leucémies de l'Enfant
et de l'Adolescent



JOURNEE POHO Décembre 2017

Devenir des enfants diagnostiqués avant l'âge de 1 an

Virginie Gandemer, Rennes



1. Contexte

- **Séquelles à long terme pertinentes à évaluer compte tenu**
 - **Survie en amélioration**

LAM		
Étude	Période	OS 5 ans
Japan infant leukemia Study Group	1995-1998	76% (IC95% 56,4-87,9%) (à 3 ans)
MRC AML 10 et 12	1988-2002	65%
AML-BFM 98 et 2004	1998-2010	69% +/- 4% (04 : 75% +/- 6 %)
ELAM02	2005-2011	72%+/- 6%

Registre national des leucémies de l'enfant

LAM	n=	OS 5 ans% [95% CI]
0-1 an	132	61.8 [52.8-69.6]
1-14 ans	725	66.7 [63.0-70.2]

Kawasaki H, Blood 2001
 Webb D, Blood 2001
 Creutzig U, Leukemia 2012
 Le Mouël L, SFH 2015



1. Contexte

- **Séquelles à long terme pertinentes à évaluer compte tenu**
 - **Survie en amélioration**

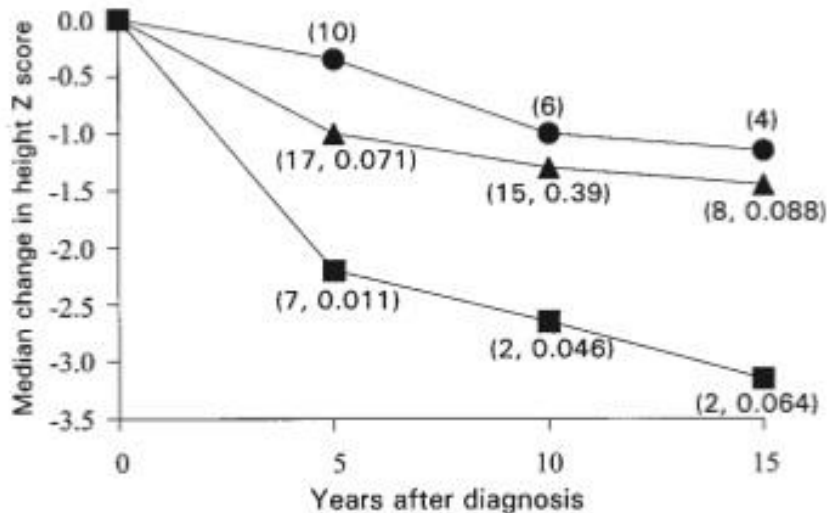
Registre national des leucémies de
l'enfant

LAL	N=4624	OS 5 ans% [95% CI]
0-1 an	136	53.8 [44.8-61.9]
1-14 ans	4488	90.6 [89.7-91.5]



1. Contexte

- **Séquelles à long terme pertinentes à évaluer compte tenu**
 - survie en amélioration
 - particularités développementales de cet âge (croissance, dev neurocognitif)



Leung w, leukemia 2000

34 LA du NRS, recul 13 ans en médiane

- Group A CT (n=10): 40% ont ≥ 1 séquelle
- ▲ Groupe B CT+RxT (n=17): 88%
- Groupe C CT+Greffe+RxT (n=7): 100%



1. Contexte

- **Séquelles à long terme pertinentes à évaluer compte tenu**
 - survie en amélioration
 - particularités développementales de cet âge

– **Mais population rare**

Données registre national des leucémies de l'enfant (J. Clavel):
Cas diagnostiqués sur 2000-2011
(date de point au 01/04/2015)

		n=	% NRS
LAL 4624	0-1 an	136	2,9%
	1-14 ans	4488	
LAM 857	0-1 an	132	15%
	1-14 ans	725	



Données à long terme peu connues



2. Méthodes

- **Critères d'inclusion :**
 - Leucémies aiguës ≤ 1 an au dg ,
 - non tri21 ou autre,
 - au moins 1 évaluation de suivi
- **Critères de jugement:**
 - **Séquelles organiques** : une quinzaine
 - Croissance staturopondérale
 - Puberté (+/- fertilité)
 - Thyroïde : substitution hormonale + nodules
 - Cœur : FR<28%
 - Cancers secondaires
 - Hémochromatose : ferritinémie>350 ng/ml
 - Sd métabolique
 - Cataracte, ostéonécrose, SNC..
 - **Qualité de vie** : SF-36 et VSP-Ap/ normes pop générale (>7 ans)



3. Résultats

- **Population:**

113 patients ≤ 1an au dg :

- 1 suivi: 55
- 2 suivis: 28
- 3 suivis : 16
- 4 suivis: 10
- 5 suivis : 4

sur 169 éligibles (66% inclus dans programme)

- **Suivi médian : 11,71 ans [1.89–34.71]**

Date Diagnostic	
20-Apr-1980 13-Nov-1996	29(25,7%)
14-Nov-1996 - 13-Aug-2001	28(24,8%)
14-Aug-2001 - 07-Jun-2007	28(24,8%)
08-Jun-2007-15-October 2011	28(24,8%)



Characteristics of eligible children according to inclusion in the program L.E.A

n (%)	Enrolled children n=113 (66.9%)	Non enrolled children n=56 (33.1%)	p
Sex			0.18
Girls	57 (74.0)	20 (26.0)	
Boys	56 (64.4)	31 (35.6)	
Age at diagnosis			0.74
< 3 months	23 (69.7)	10 (30.3)	
3-6 months	30 (62.5)	18 (37.5)	
> 6 months	60 (68.2)	28 (31.8)	
mean (years \pm SEM)	6.3 \pm 0.3	6.4 \pm 0.5	0.79
Date of diagnosis (divided into quartiles)			0.65
20-Apr-1980 - 13-Nov-1996	29 (61.7)	18 (38.3)	
14-Nov-1996 - 13-Aug-2001	28 (71.8)	11 (28.2)	
14-Aug-2001 - 07-Jun-2007	28 (71.8)	11 (28.2)	
08-Jun-2007 - 15-Oct-2011	28 (63.6)	16 (36.4)	
Type of leukemia			0.41
ALL	55 (64.0)	31 (36.0)	
AML	58 (69.9)	25 (30.1)	
Transplantation			0.94
No	63 (67.0)	31 (33.0)	
Yes	50 (67.6)	24 (32.4)	
Relapse			0.06
No	95 (70.4)	40 (29.6)	
Yes	18 (52.9)	16 (47.1)	

↓
18 patients ont rechutés (15,9%)



3. Résultats

- **Description population :**

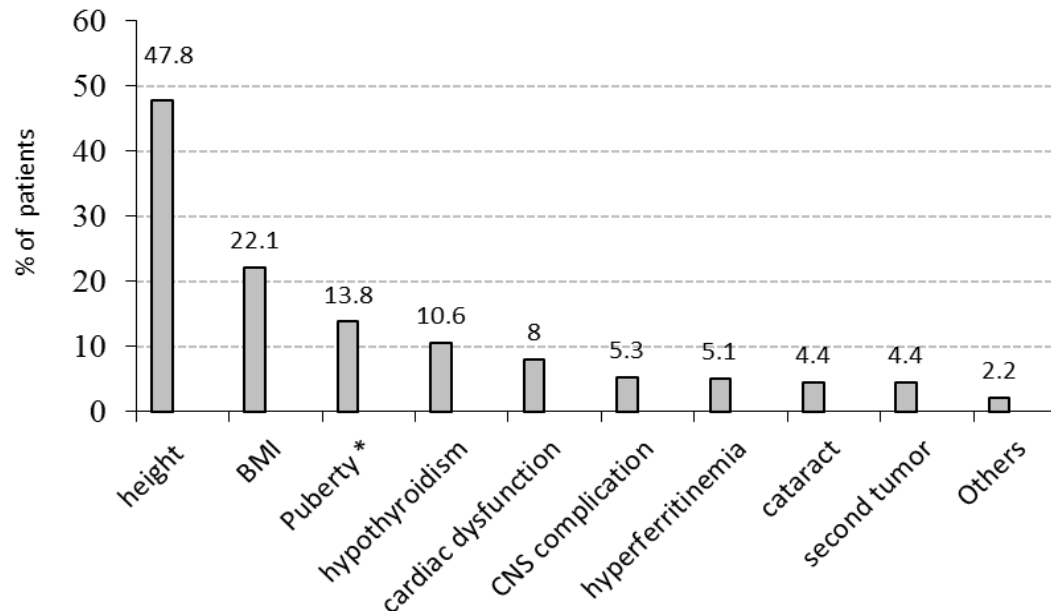
Fonction		
Type LA	55 LAL 58 LAM	
Greffe (66 % <6 mois)	Oui: 50 (allo 41)	Non : 63
RC1	38	
après RC1	12	
Age	53 <6 mois et 60 ≥ 6 mois	
Sexe	57 filles et 56 garçons	
traitement	63 CT et 4 CT+CNS RxT	

- **Age médian au dg: 6,35 mois [0,03–11,94] (23%<3 mois)**



3. Résultats

84/113 (74,3%): au moins 1 complication
= 1,36+/-0,11 séquelles/patient



29/54 <-2DS

Taille finale fille 158 cm [140-169]

Taille finale garçon 168 cm [114-185]

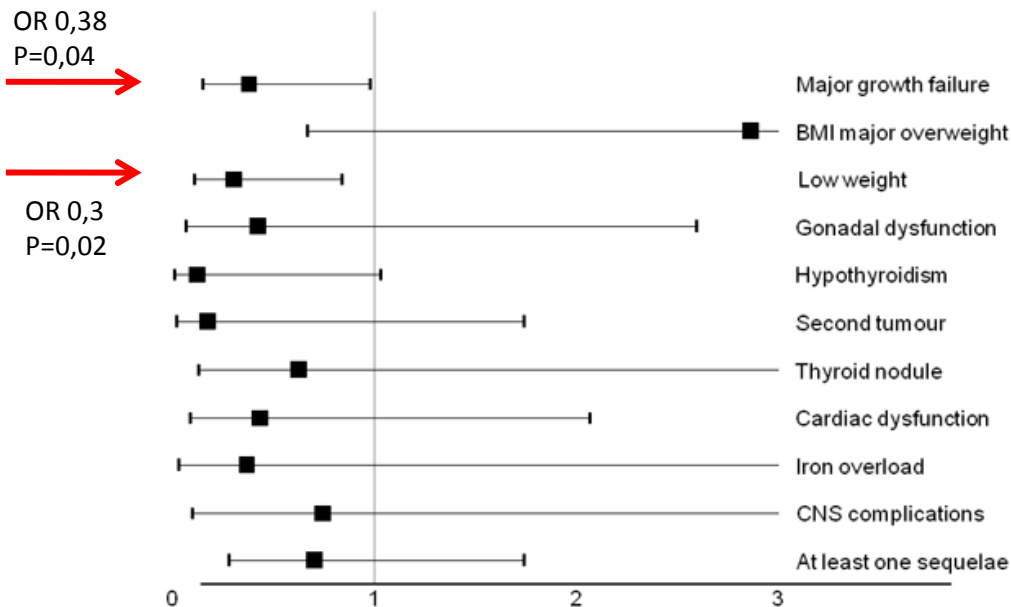
* Évaluable sur 58



3. Résultats fonction âge

Age > 6 mois

Odds Ratio (95% CI)



- < 6 mois : 1,66 séquelle +/- 0,18
- 6-12 mois : 1,11 +/- 0,12
 $p = 0,01$

Pas de différence selon
type LA ou sexe

3. Résultats en fonction greffe

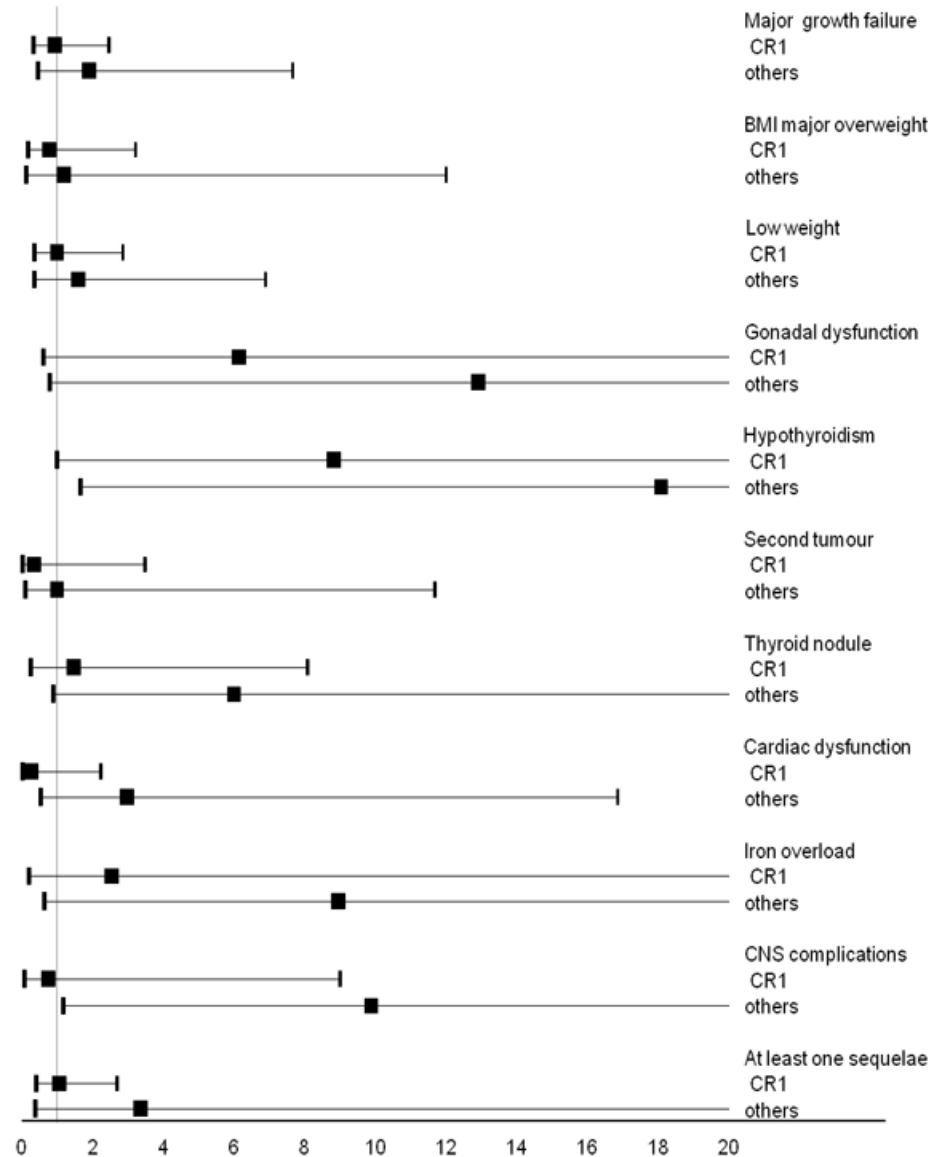
- Sans greffe : 1,1 séquelles
- Greffe en RC1 : 1,45
- Greffe en RC>1 : 2,64
 $p < 0,001$

OR 18,09
P=0,01



OR 9,89
P=0,03

Odds Ratio (95% CI)



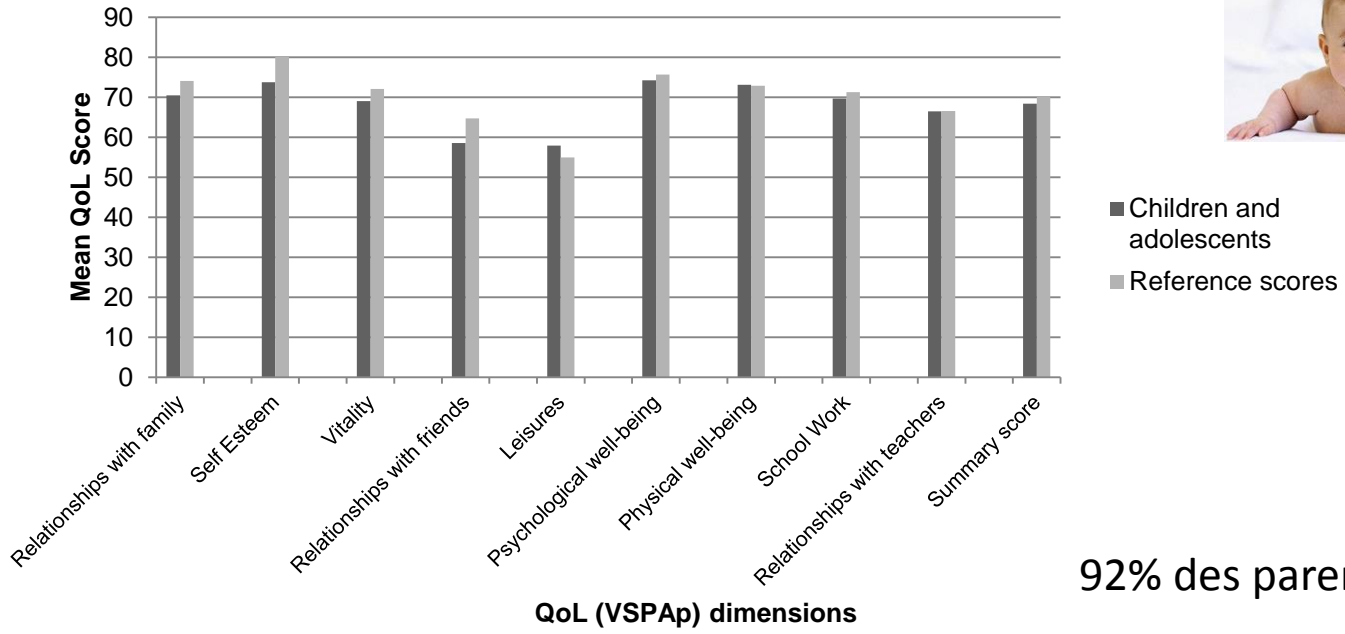


3. Résultats

Analyse de régression linéaire multiple	Coefficient Beta(95% IC)	p
Greffe en RC1	0,24(-0,19-0,68)	0,277
Greffe autre	1,38(0,66-2,09)	<0,001
Age au diagnostic(>6 mois)	-0,32(-0,744-0,099)	0,133

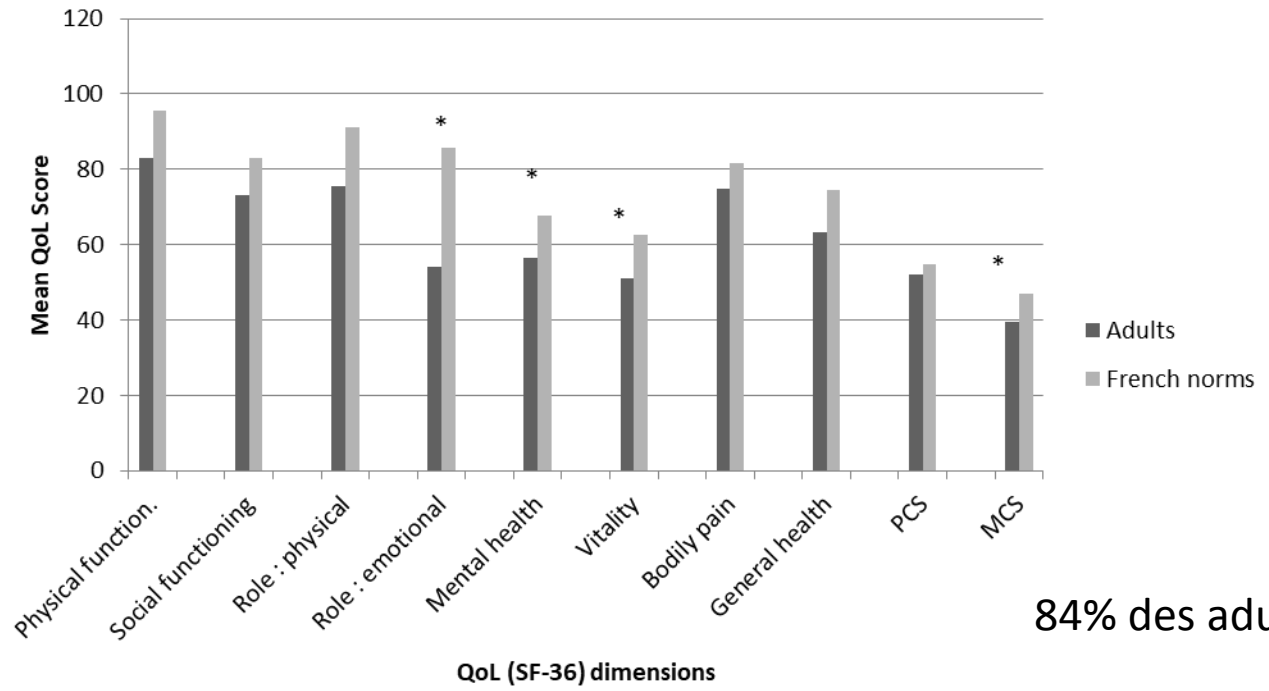


Qualité de vie



92% des parents

Pas d'impact de
 âge, LA, greffe



84% des adultes



4. Discussion

Originalité : Série la plus grande

Vigilances

➤ 75% des NRS ont ≥ 1 séquelle

vs 62.3% chez enfants atteints de cancer (vs 36,8 %fratrie) (CCSS et Dutch)

- **Taille-poids, hypothyroïdisme et hypogonadisme**

= < 6 mois ++ exposés

➔ suivi endocrinologique

- **Enfants vont bien/ QdV mais à l'âge adulte, + de problèmes psycho-sociaux et émotionnels (idem >1 an)**

➔ suivi psychologique ?



4. Discussion et Conclusion

Points positifs

- Pas plus de conséquences pour LAL (corticoïdes)
- Peu de complications cardio vx et neurologiques dans notre cohorte (épargne alkylants et anthracyclines)
- Greffe : séquelles sup ssi greffe après 1^{ère} RC1
- Attention recul faible pour certaines complications : 2^{ème} tumeur, sd métabolique

Pas de complication très spécifique de ce groupe d'âge

Suivi ENDOCRINO : chez <6 mois ++

Suivi psychologique pour une partie

Greffe acceptable/effets à long terme dans ce groupe d'âge

LETTER TO THE EDITOR

Late effects in survivors of infantile acute leukemia: a study of the L.E.A program

Blood Cancer Journal (2017) 7, e518; doi:10.1038/bcj.2016.129;
published online 20 January 2017

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are thankful to all the survivors and their families who agreed to participate in this study. We thank the clinicians, past and present, who identified potential participants for the cohort, particularly the members of the L.E.A. study group and Françoise Méchinaud and Thierry Leblanc who were the French principal investigators for the infant acute lymphoblastic leukemia protocols in the past. The study was funded by the French National Clinical Research Program, the French National Cancer Institute (InCa), the French National Research Agency (ANR), the Cancéropôle PACA, the Regional Council PACA, the Hérault and Bouches-du-Rhône Departmental Committees of the Ligue Contre le Cancer and the French Institute for Public Health Research (IRESP).

V Gandemer¹, J Bonneau¹, C Oudin^{2,3}, J Berbis³, Y Bertrand⁴,
M-D Tabone⁵, S Ducassou⁶, P Chastagner⁷, B Brethon⁸, J-H Dalle⁸,
S Thouvenin⁹, M Poiree¹⁰, D Plantaz¹¹, J Kanold¹², N Sirvent¹³,
P Lutz¹⁴, Z Hamidou³, A Baruchel⁸, G Leverger⁵,
P Auquier³ and G Michel^{2,3}

¹Department of Pediatric Onco-Hematology, University Hospital of
Rennes, Rennes1 University, Rennes, France;

²Department of Pediatric Hematology and Oncology, La Timone
Children's Hospital, APHM and Aix-Marseille University, Marseille,
France;

³EA3279, Self-perceived Health Assessment Research Unit, School of
Medicine, Aix-Marseilles University, Marseilles, France;

⁴Department of Pediatric Hematology, Institut d'Hématologie et
Oncologie Pédiatrique, Claude Bernard University Lyon, Paris, France;

⁵Department of Pediatric Onco-Hematology, APHP, GHUEP, Armand
Trousseau Hospital, Paris, France;

⁶Department of Pediatric Onco-Hematology, University Hospital of
Bordeaux, Bordeaux, France;

⁷Department of Pediatric Onco-Hematology, University Hospital of
Nancy, Nancy, France;

⁸Department of Pediatric Hematology, APHP, Robert Debre Hospital,
Paris Diderot University, Paris, France;

⁹Department of Pediatric Onco-Hematology, University Hospital of
Saint-Etienne, Saint-Etienne, France;



3. Données greffes

Nbre de greffes	
1	47(94%)
2	3(6%)
Age à la 1ERE greffe	
moyenne (\pm ET)	1,04 \pm 0,07
médiane (min-max)	0,88(0,41-2,67)
Recul en années entre le suivi et la greffe 1	
moyenne (\pm ES)	11,88 \pm 0,97
médiane (min-max)	11,89(1,2-24,67)
Type de greffe N°1	
Si GvH Aigue, précision du grade (greffe N°1) 20	
I	5(25%)
II	13(65%)
III	1(5%)
IV	1(5%)