

P. Renaudin (1) ; J. Berbis (2) ; G. Michel (2) ; A. Loundou (1) ; P. Auquier (1) and LEA Study Group
(1) EA 3279 Santé Publique : Maladies Chroniques et Qualité de Vie, Faculté de médecine, Aix Marseille Université
(2) Service d'onco- hématologie pédiatrique, Hôpital Timone, AP-HM, Marseille

Introduction

- ✓ Le taux de survie à 5 ans des enfants traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) a considérablement évolué ces dernières décennies, atteignant plus de 85% dans les pays développés.
- ✓ La question qui se pose alors est le **devenir de ces enfants** dans la période de l'après-cancer, notamment en termes de **séquelles physiques** dues au traitement reçu. L'ostéonécrose symptomatique est l'une d'entre elle et la connaissance du rôle des traitements anti-leucémiques dans sa survenue est encore incomplète.
- ✓ **Objectif :**
 - (i) établir la **place des traitements anti-leucémiques** reçus parmi les facteurs de risque de survenue d'OS chez les survivants d'une LAL de l'enfance
 - (ii) déterminer une **dose cumulée théorique de corticoïdes** en dessous de laquelle ces patients survivants seraient moins à risques de voir apparaître une OS.

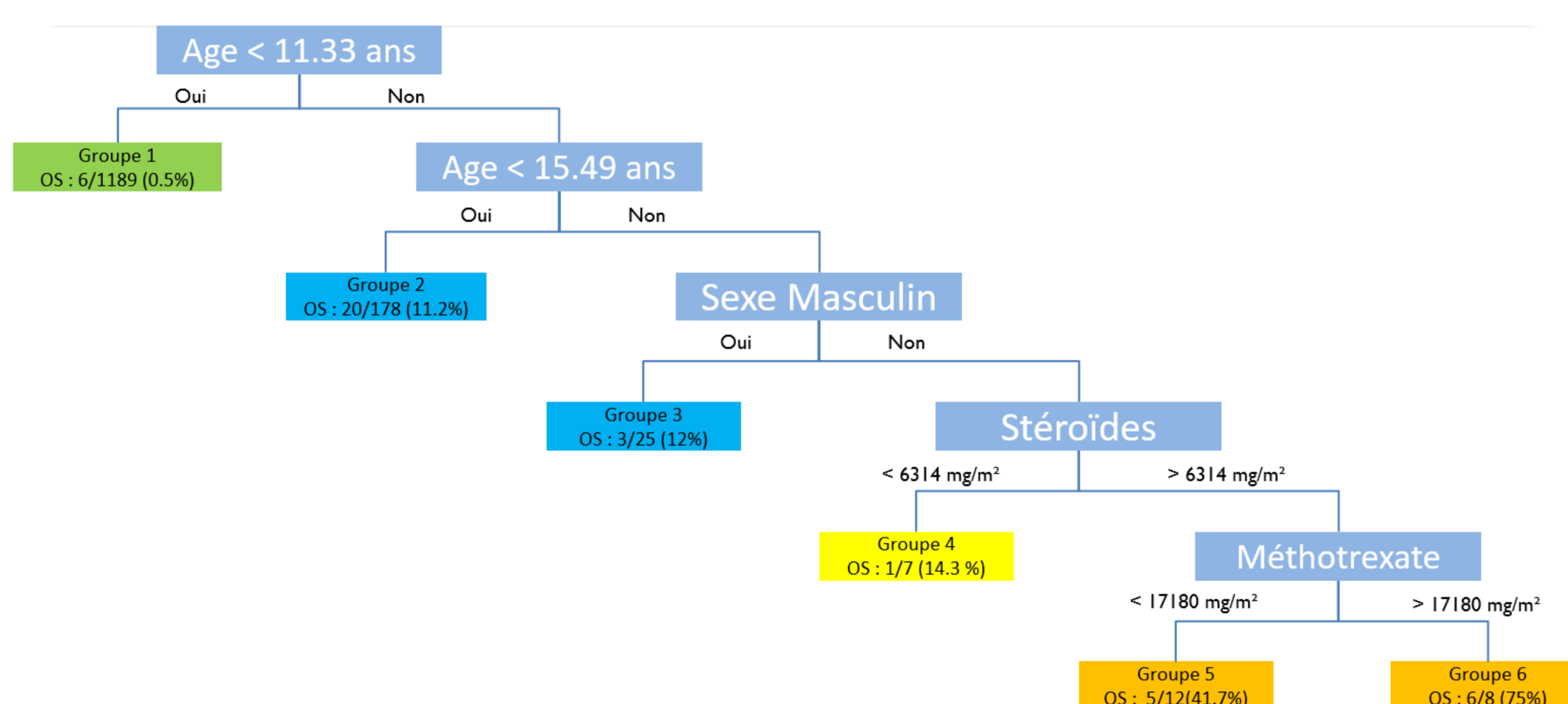
Matériel & Méthodes

- ✓ Patients inclus dans le programme français de suivi des survivants d'une leucémie aiguë de l'enfance « Leucémie de l'Enfant et de l'Adolescent (LEA) » (cohorte prospective multicentrique initié en 2004).
- ✓ **Critères d'inclusion :** patients traités pour une LAL, non greffés et sans rechute.
- ✓ Documentation des doses cumulées reçues de corticoïdes, méthotrexate et asparaginase.
- ✓ **Analyse par partitionnement récursif (RPA)** des facteurs liés à la survenue d'une OS chez ces patients, basé sur la méthode CART (Classification and Regression Tree) -> discrimination de groupes de patients à risque croissant d'OS.
- ✓ L'augmentation de risque pour chacun des groupes déterminés a été évaluée par une **régression logistique binaire** au travers d'Odds ratio (OR) et du calcul de leurs intervalles de confiance à 95%.

Résultats

1465 sujets ont été inclus dans l'étude.

L'âge moyen au diagnostic était de $6,25 \pm 4,16$ ans avec un recul moyen de $9,8 \pm 5,2$ ans.



Groupe	Séquelle Non [n(%)]	Séquelle Oui [n(%)]	Odds Ratios	IC 95%	Valeur p
Groupe 1	1183 (99,5%)	6 (0,5%)	1		
Groupe 2	158 (88,8%)	20 (11,2%)	24,96	9,87-63,09	<0,001
Groupe 3	22 (88,0%)	3 (12,0%)	26,89	6,32-114,47	<0,001
Groupe 4	6 (85,7%)	1 (14,3%)	32,86	3,42-316,14	0,002
Groupe 5	7 (58,3%)	5 (41,7%)	140,83	34,72-571,22	<0,001
Groupe 6	2 (25,0%)	6 (75,0%)	591,5	98,75-3543,12	<0,001

Figure 1 : Résultats de l'analyse par partitionnement récursif (RPA).

Tableau 2 : Calcul des Odds ratio par régression logistique binaire et IC à 95%

- ✓ La RPA a permis de discriminer 6 groupes de patients à risque croissant selon leur âge, leur sexe, la dose cumulée reçue de corticoïdes et de méthotrexate.
- ✓ La prévalence a varié de 0,5% à plus de 75% en fonction des groupes.
- ✓ Ainsi, chez les filles Agé de plus de 15,5 ans ayant reçu une dose cumulée de stéroïdes supérieure à 6314 mg/m² ainsi qu'une dose cumulée de méthotrexate supérieure à 17180 mg/m² au moment du traitement, la prévalence de l'OS était de 75%, avec un OR à 591.5 [98.7-3543.1].

Discussion

Cette étude a permis de préciser la place des corticoïdes, mais également celle du méthotrexate, parmi les facteurs de risque plus connus (âge et sexe) de survenue d'OS après une LAL de l'enfance.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude ayant permis de définir de manière objective et non supervisée des seuils de doses cumulées à risque de survenue d'OS pour ces molécules.