

PROPOSITION POUR ETUDE PROSPECTIVE DU TRAITEMENT DES LAM DE L'ENFANT (M₃ exclus) “Consensus”

- Y a-t-il une différence dans la prise en charge des LAM de l'enfant par rapport aux LAM de l'adulte
- Facteurs pronostiques des LAM de l'enfant
- Groupes de risque thérapeutique
- Induction
- Consolidations
- Greffe de moelle osseuse
- Le traitement d'entretien
- Prophylaxie neuro-méningée
- Place des facteurs de croissance hématopoiétique

LES LAM DE L'ENFANT SONT-ELLES DE MEILLEUR PRONOSTIC QUE LES LAM DE L'ADULTE ?

Survie G. à 5 ans, MRC-AML 10 (BJH ; 1999, K. Wheatly)

Risque	0-14 ans (322pts)	15-34 ans (436pts)	≥ 35 ans (733pts)
Favorable	80%	70 %	64 %
Intermédiaire	60 %	52 %	39 %
Défavorable	29 %	19 %	8 %

TRAITEMENT LAM ENFANT \simeq LAM ADULTE ?

→ Protocoles pédiatriques : équipes pédiatriques

POG : inclusion < 21 ans

CCG : inclusion < 21 ans

LAME : inclusion < 20 ans

BFM : inclusion < 18 ans

→ Protocoles adultes et pédiatriques

MRC : Medical Research Council

presque le seul protocole prospectif concernant

à la fois les enfants et les adultes sans distinction.

→ Proposition : jusqu'à 20 ans

FACTEURS PRONOSTIQUES DES LAM DE L'ENFANT : caryotype

Harrison (ASH 2003) MRC - AML 10 et 12, 808 enfants.

Anomalies	fréquence	SG à 5 ans (63 %)			pronostic
		présent	P	absent	
t (8,21)	12%	81%	(0,0001)	60 %	Favorable
t (15,17)	8%	78 %	(0,02)	61 %	
Inv 16	6 %	82 %	(0,01)	61 %	
Caryotype normal	22 %	40 %	(0,5)	37 %	?
+ 8	14 %	pas de différence			
3q ,del (9q), t (6,9)*	-	pas de différence			
11 q 23 **	15 %	pas de différence			Défavorable
-7/del (7q)	7 %	40 %	(0,003)	64 %	
-5/del (5q)	2 %	25 %	(0,003)	63 %	

* Mauvais pronostic : 3 q : Hématologie 2004, t (6,9) : An. Biol. Clinique : 2003

** pronostic favorable (JCO2002), défavorable (Hématologie 2004)

FACTEURS PRONOSTIQUES DES LAM DE L'ENFANT

Paramètre	Bon pronostic	mauvais pronostic	référence
- Âge	2-10 ans	< 2 ans	Blood 2001 (MRC)
- GB (x 10 ³)	<20	>50- 100	BFM/CCG
- Cytologie	M ₁ -M ₂ -M ₃ -M ₄ eo	M ₅ -M ₆ -M ₇	BFM...
- Caryotype	t(8,21), t(15,17) inv 16	an des chr 5et7 an complexes	Sem Oncol 1997 Blood 2001, ASH2003
- dupl FLT3	absente	présente	Blood 2001/2003
- % blastes à J15		15% (5%)	BFM 2001 CCG2002 Blood 2003
- Réponse à la CT		pas de RC après 1 cure	++++

LAM ENFANT-GROUPES DE RISQUE

* Pas de répartition en groupes de risque :

POG,CCG,LAME, AIEOP, MRC

* Répartition en groupes de risque : BFM 93

	Risque standard	Risque élevé
Définition	M1 et M2 avec Auer M3, M4 eo et blaste à J15 <5 %	les autres
Traitement		+ HAM (A:18g+ N) + allo si donneur
EFS à 6 ans	65 %	44 %

* Proposition : pas de stratification en groupes de risque

LAM ENFANT –INDUCTION : ARACYTINE

- **L'aracytine est le pilier de l'induction dans les LAM**

groupe	induction	dose(mg)	durée(j)	mode d'admin.
POG	DAT	100	7j	PC
Australie.N.Z	DAT/IAT	100	7j	PC
BFM	ADE	100x2j	puis 60 mg/jx6j	PC/0,5h
MRC	ADE/DAT	100x2/J	10 j	2 h
LAME	A. Nov	200	7 j	PC

- **L'aracytine à haute dose augmentera-t-elle les taux de RC ?**
 - pas d'étude randomisée chez l'enfant
 - Une seule étude randomisée chez l'adulte : SWOG, Blood 96 :
→ taux de RC et survie identiques, mais plus de toxicité.
- **Aracytine 200 mg/m²/j x 7 j en perfusion continue**

LAM ENFANT INDUCTION-ANTHRACYCLINES-1

- Daunorubicine : 45 mg/m² /j x 3j : Gold standard
la dose varie selon les séries : 45-60 mg/m²/jx3j
- Idarubicine (12x3 mg/m²) est considérée plus efficace que DNR chez l'adulte, mais dose DNR ?
→ Chez l'enfant 2 études randomisées
 - BFM 93 (Creutzig, Leukemia 2001)
 - Australian and New Zealand Group (O'Brien, Blood 2002)

LAM ENFANT INDUCTION-ANTHRACYCLINES-2

BFM93	DNR-60	Ida-12	↘ clearance blastique à J15
Nb	149	144	Toxicité plus élevée
Blaste >5% à J15	31%	17 %*	EFS identique
→PNN>500/mm ³	25 j	27 j**	
EFS à 5 ans	49 %	55 %	
DFS à 5 ans	57 %	64 %	* 0,01 ** 0,05

	ANZG	DNR50mg	Ida
	Nb	102	160
Toxicité plus élevée	RC	95 %	92 %
Taux de RC identique	Echec	3 %	3 %
SG et de EFS identiques	Décès	2 %	5 %
	SG	56 %	55 %
	EFS	50 %	41 %

→ Pas de bénéfice net de l'Ida/DNR

LAM ENFANT INDUCTION-ANTHRACYCLINES-3

Novantrone :

- * **LAME 89/91** : induction → Arac 200 mg + Nov 12mgx5j
→ pas de randomisation
- * **EORTC – CLCG 58821** (débuté en 1988)
→ induction : Arac 100 mg x 7j +Nov10 mg x 3j + VP16
→ pas de randomisation
- * **EORTC – CLCG 58921** (débuté en 1992)
→ induction : R entre Arac + VP16 + Nov 10 mg x 3j
et Arac + VP16 et Ida 10 mg x 3 j
→ malheureusement pas de publication !

LAM ENFANT INDUCTION-ANTHRACYCLINES-4

- **MRC-AML-12 (Blood 2000, abstract) → 60ans**

	ADE	MAE	P
RC	85 %	85 %	
Décès		idem	
Échec		idem	
Tox-hémato		+++	< 0,001
SG	45 %	47 %	NS
DFS	42 %	48 %	NS

- **EORTC-GIMEMA (adulte)**

⇒ DNR = Nov = Ida, Nov et Ida plus toxiques

LAM ENFANT-INDUCTION

L'intérêt d'une 3ème drogue ?

Protocole	induction	3ème drogue
POG	DAT	6TG x 7 j
CCG	DTCER	Dex + 6TG + VP16 (J1-J4etJ10-J14)
Australie	DAT/IAT	6TG x 7 j
BFM 93	ADE/AIE	VP16 : 150 x 3 j
MRC	DAT/ADE	6TG x 10 j/ VP16 100 x 5 j

LAM ENFANT –INDUCTION : 3ème drogue

* Pas d'étude comparant 3 drogues à 2 drogues (Arac +anthracycline)

* 1 seule étude chez l'adulte : Australian LSG (15-70ans),
Bishop, Blood, 1990 (AD/ADE : 75x5)

⇒ Taux de RC identiques,

⇒ toxicité légèrement plus élevée,

⇒ survie médiane (9/13 mois) non améliorée

⇒ durée de la RC prolongée (12/27 mois : 0,001)

* 1 seule étude comparé DAT /ADE : MRC-AML 10, BJH, 98)

<u>Type induction</u>	<u>Nb</u>	<u>décès</u>	<u>échec</u>	<u>RC</u>	<u>EFS à 5ans</u>
DAT	143	6%	4 %	89,5%	48 %
ADE	143	4%	3,5 %	93 % (0,3)	45 % (0,5)

* Utilité d'une 3 ème drogue : non prouvée

LAM ENFANT-DOUBLE INDUCTION ?

→ Pas d'étude randomisée récente chez l'enfant

Série	1ère induction	2ème induction
Australian NZ Blood 2002	DAT/ADE	- si blastesJ14<10% ⇒ Arac 2gx6 doses/J14 - si blastesJ14>10% ⇒ Arac 3gx10doses/J14-21
POG JCO 1991	DAT dès 1996 DAT	- si présence de blastes à J14 ⇒ DAT (5+2+5) - si pas de blastes à J14 ⇒ retardée cure - Aracytine 3 gx6 doses
CCG 2941 JCO 2004	DTCER/I (J1-J4)	- idemJ14-J18 ou J10-J14 (intensifiée)*
MRC-AML10 BJH 1998	TAD/ADE	- TAD/ADE

* Plus de décès, moins d'échec, SG idem, EFS améliorée

LAM ENFANT-DOUBLE INDUCTION-2

→ Une étude randomisée chez l'adulte, Castaigne-LAM 90

	RC	décès	hospit	DFS	EFS
3+7	68 %	9 %	37 j	idem	idem
3+7+	67 %	13 %	41 j		
(A:1g+N J8-J9)					
3+7+	77% (0,04)	10 %	47 j		
(A+N) J21-J22					

Taux de RC +/- améliorée + décès ↗ +neutropénie allongée

→ Intérêt démontré à la moelle à J15 ⇒ 2ème induction à J15 mais faisabilité ++ (sans flux laminaire)

LAM ENFANT INDUCTION-CONCLUSION

- 1 seule induction
- Aracytine : 200 mg/m²/j x 7 j en PC
- Anthracycline : la DNR reste le choix : 60 mg
- Pas de 3ème drogue