

Projet :

Cohorte prospective multicentrique des Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent (L.E.A)

Il s'agit de l'étude des déterminants de santé et de la qualité de vie des patients après traitement d'une leucémie aigüe de l'enfance

□ Equipe de recherche

- Au niveau national les responsables du projet sont les Prs Pascal Auquier et Gérard Michel (Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille-APHM). Dr Marie-Claude Siméoni
- Au CHU Grenoble Alpes, le responsable est le Pr Dominique Plantaz, en collaboration avec ses collègues médecins onco-hématologues pédiatres et les Attachées de Recherche Cliniques de l'antenne pédiatrique du Centre d'investigation Clinique (CIC)

□ Date de démarrage du projet

- L'étude a débuté en 2004, dans les services de Pédiatrie et d'hématologie pédiatrique des CHU de Marseille, Nice et Nancy.
- Le CHU de Grenoble Alpes a rejoint le projet en 2009, suivi progressivement par d'autres centres portant à 16 le nombre de centres participants à cette cohorte nationale.

□ Durée prévue du projet

- La durée de cette étude est actuellement indéterminée : il s'agit d'une cohorte, c'est-à-dire d'une population de personnes suivie dans le temps dans l'objectif de comparer la survenue d'une pathologie comparée à une population générale.
- L'apparition de séquelles ou pathologies secondaires pouvant être tardives, l'objectif est de suivre sur une très longue période et si possible jusqu'à leur 50 ans le plus de patients possible.
- La durée de cette étude dépendra surtout de l'obtention de financements.

□ Résumé du projet

- Cette cohorte nationale s'intéresse aux **personnes guéries d'une leucémie aigüe, diagnostiquée durant leur enfance ou leur adolescence, afin d'évaluer les séquelles à moyen et long terme de cette maladie et de ses traitements.**
- Le suivi est proposé dès la période de l'après cancer (entre 2 et 4 ans après le diagnostic selon les cas) avec une périodicité de 2 ans puis de 4 ans lorsque la puberté est achevée et que le diagnostic date de plus de 10 ans.
- Cette étude s'intéresse en particulier à l'impact sur la santé, en proposant des bilans en fonction du type de leucémie, des traitements administrés et de l'état de santé du patient: croissance (poids et taille), puberté, fertilité, fonctionnement de la thyroïde, des yeux, du cœur, des poumons, densité osseuse (ostéoporose), métabolisme (par exemples déséquilibres du cholestérol ou de la glycémie), bien être mental. Ces bilans permettent un diagnostic précoce d'une séquelle, souvent à un stade asymptomatique, permettant ainsi une prise en charge optimale.
- Par ailleurs outre l'aspect médical, cette étude a comme objectif d'évaluer la qualité de vie de ces enfants/adolescents/adultes et de l'entourage au cours du temps. Elle vise également à mesurer l'impact que cette maladie peut avoir par exemple sur la scolarité, la formation, l'insertion dans le monde professionnel, l'emploi.

- **L'objectif en effet n'est pas seulement de guérir, mais de guérir dans le meilleur état de santé possible et d'avoir une vie la plus normale possible.** Pour cela, il est important de connaître les conséquences potentielles des traitements, et d'établir un suivi personnalisé à chaque cas. Cela pourrait également permettre d'adapter les traitements futurs avec l'objectif d'une toxicité moindre, sans diminuer le taux de guérison.

□ **Les bénéfices attendus et à quelle échelle**

Il s'agit à la fois d'une étude épidémiologique concernant les conséquences tardives d'un cancer survenu dans l'enfance, et d'une étude interventionnelle permettant de transmettre aux patients des clés pour la meilleure prise en charge possible de leur santé.

- Ainsi au niveau individuel, le bénéfice attendu est celui d'un suivi clinique et paraclinique optimal pour permettre une prise en charge précoce de séquelles de la maladie ou de ses traitements.
- Au niveau global, Une connaissance accrue des effets à long terme en fonction des stratégies thérapeutiques développées pour les patients inclus dans la cohorte LEA pourrait aboutir vers une évolution des pratiques qui viseraient à diminuer le nombre de séquelles apparaissant sur le long terme et donc garantir une meilleure qualité de vie à ces patients.
- Une autre perspective est le développement de programmes personnalisés de suivi. Pour cela, il est indispensable de pouvoir continuer à recruter de façon exhaustive les patients suivis dans les centres participants à l'étude dans le but de multiplier les publications dans ce domaine.

Grâce à la participation de plus de 3000 patients en France (près de 200 à Grenoble) Cette étude a d'ores et déjà permis de préconiser la nécessité :

- D'assurer un suivi prolongé et rapproché durant l'adolescence en particulier après une greffe.
- De réaliser un bilan métabolique (cholestérol, glycémie) systématique à l'âge adulte, surtout pour les patients ayant eu une greffe après irradiation corporelle totale.
- De réaliser une ostéodensitométrie pour les patients greffés et pour ceux présentant une insuffisance hormonale. En cas d'anomalie, une consultation avec un rhumatologue à l'âge adulte est souhaitable.
- D'évaluer le fonctionnement de certaines glandes hormonales chez des enfants plus exposés (greffe avec irradiation corporelle totale ou traitement incluant irradiation crânienne par exemple) et de réaliser un suivi endocrinien adapté si un déficit est mis en évidence.
- De réaliser un suivi ophtalmologique prolongé en cas d'irradiation en raison de la survenue possible de cataractes tardives.
- De prendre en compte l'impact psychologique même tardif (à l'âge adulte) de la maladie et des traitements.
- De mener une vie saine et équilibrée avec de bonnes règles d'hygiène de vie (alimentation, faire du sport, éviter le tabac)

Propos recueillis auprès du Professeur Dominique PLANTAZ, en août 2018

Liste des publications liées au projet

1. Claire Oudin, Julie Berbis, Yves Bertrand, Camille Vercasson, Frédérique Thomas, Pascal Chastagner, Stéphane Ducassou, Justyna Kanold, Marie-Dominique Tabone, Catherine Paillard, Marilyne Poirée, Dominique Plantaz, Jean-Hugues Dalle, Virginie Gandemer, Sandrine Thouvenin, Nicolas Sirvent, Paul Saultier, Sophie Béliard, Guy Leverger, André Baruchel, Pascal Auquier, Bruno Pannier, and Gérard Michel . **Prevalence and characteristics of metabolic syndrom in adults from the French childhood leukemia survivors L.E.A. cohort : A comparaison with the general French population.**

2. [Demoor-Goldschmidt C¹, Druil D², Doutriaux J³, Michel G^{4,5}, Auquier P^{5,6}, Dumas A^{7,8}, Berger C⁹, Bernier V¹⁰, Bohrer S¹¹, Bondiau PY¹², Filhon B¹³, Fresneau B^{7,14}, Freycon C¹⁵, Stefan D¹⁶, Helfre S¹⁷, Jackson A⁷, Kerr C¹⁸, Laprie A¹⁹, Leseur J²⁰, Mahé MA²¹, Oudot C²², Pluchard C²³, Proust S²⁴, Sudour-Bonnange H²⁵, Vigneron C²⁶, Lassau N²⁷, Schlumberger M²⁸, Conter CF²⁹, de Vathaire F^{7,8}. A French national breast and thyroid cancer screening programme for survivors of childhood, adolescent and young adult \(CAYA\) cancers - DeNaCaPST programme. BMC Cancer. 2017 May 12;17\(1\):326. doi: 10.1186/s12885-017-3318-1](#)
3. Gandemer V, Bonneau J, Oudin C, Berbis J, Bertrand Y, Tabone MD, Ducassou S, Chastagner P, Brethon B, Dalle JH, Thouvenin S, Poiree M, Plantaz D, Kanold J, Sirvent N, Lutz P, Hamidou Z, Baruchel A, Leverger G, Auquier P, Michel G. **Late effects in survivors of infantile acute leukemia: a study of the L.E.A program.** Blood Cancer J. 2017 Jan 20;7(1):e518.
4. Sirvent A, Auquier P, Oudin C, Bertrand Y, Bohrer S, Chastagner P, Poirée M, Kanold J, Thouvenin S, Perel Y, Plantaz D, Tabone MD, Yakouben K, Gandemer V, Lutz P, Sirvent N, Vercasson C, Berbis J, Chambost H, Leverger G, Baruchel A, Michel G. **Prevalence and risk factors of iron overload after hematopoietic stem cell transplantation for childhood acute leukemia: a LEA study.** Bone Marrow Transplant. 2017 52(1):80-87.
5. Berbis J, Reggio C, Michel G, Chastagner P, Bertrand Y, Kanold J, Sirvent N, Plantaz D, Baruchel A, Tabone MD, Garnier F, Lehucher-Michel MP, Auquier P. **Employment in French young adult survivors of childhood leukemia: an LEA study (for Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent-childhood and adolescent leukemia).** J Cancer Surviv. 2016 Dec;10(6):1058-1066.
6. Saultier P, Auquier P, Bertrand Y, Vercasson C, Oudin C, Contet A, Plantaz D, Poirée M, Ducassou S, Kanold J, Tabone MD, Dalle JH, Lutz P, Gandemer V, Sirvent N, Thouvenin S, Berbis J, Chambost H, Baruchel A, Leverger G, Michel G. **Metabolic syndrome in long-term survivors of childhood acute leukemia treated without hematopoietic stem cell transplantation: an L.E.A. study.** Haematologica. 2016 Dec;101(12):1603-1610.
7. Visentin S, Auquier P, Bertrand Y, Baruchel A, Tabone MD, Pochon C, Jubert C, Poirée M, Gandemer V, Sirvent A, Bonneau J, Paillard C, Freycon C, Kanold J, Villes V, Berbis J, Oudin C, Galambrun C, Pellier I, Plat G, Chambost H, Leverger G, Dalle JH, Michel G. **The Impact of Donor Type on Long-Term Health Status and Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Childhood Acute Leukemia: A Leucémie de l'Enfant et de l'Adolescent Study.** Biol Blood Marrow Transplant. 2016Nov; 22(11):2003-2010.
8. Dumas A, Berger C, Auquier P, Michel G, Fresneau B, Sètchéou Allodji R, Haddy N, Rubino C, Vassal G, Valteau-Couanet D, Thouvenin-Doulet S, Casagrande L, Pacquement H, El-Fayech C, Oberlin O, Guibout C, de Vathaire F. **Educational and occupational outcomes of childhood cancer survivors 30 years after diagnosis: a French cohort study.** Br J Cancer. 2016 Apr 26;114(9):1060-8.
9. Oudin C, Auquier P, Bertrand Y, Chastagner P, Kanold J, Poirée M, Thouvenin S, Ducassou S, Plantaz D, Tabone MD, Dalle JH, Gandemer V, Lutz P, Sirvent A, Villes V, Barlogis V, Baruchel A, Leverger G, Berbis J, Michel G. **Late thyroid complications in childhood acute leukemia survivors. An L.E.A. study.** Haematologica. 2016 Jun;101(6):747-56.
10. Oudin C, Auquier P, Bertrand Y, Contet A, Kanold J, Sirvent N, Thouvenin S, Tabone MD, Lutz P, Ducassou S, Plantaz D, Dalle JH, Gandemer V, Beliard S, Berbis J, Vercasson C, Barlogis V, Baruchel A, Leverger G, Michel G. **Metabolic syndrome in adults who received hematopoietic stem cell transplantation for acute childhood leukemia : an LEA study.** Bone Marrow Transplant. 2015 Nov; 50 (11): 1438-44.
11. Barlogis V, Auquier P, Bertrand Y, Chastagner P, Plantaz D, Poiree D, Kanold J, Berbis J, Oudin C, Vercasson C, Allouche M, Tabone MD, Thouvenin-Doulet S, Saumet L, Chambost H, Baruchel A, Leverger G, Michel G. **Late cardiomyopathy in childhood acute myeloid leukemia survivors : an l.e.a. study.** Haematologica. 2015 May;100(5):e186-9.
12. Winther JF, Kenborg L, Byrne J, Hjorth L, Kaatsch P, Kremer LC, Kuehni CE, Auquier P, Michel G, de Vathaire F, Haupt R, Skinner R, Madanat-Harjuoja LM, Tryggvadottir L, Wesenberg F, Reulen RC, Grabow D, Ronckers CM, van Dulmen-den Broeder E, van den Heuvel-Eibrink MM, Schindler M, Berbis J, Holmqvist AS, Gudmundsdottir T, de Fine Licht S, Bonnesen TG, Asdahl PH, Bautz A, Kristoffersen AK, Himmelslev L, Hasle H, Olsen JH, Hawkins MM. **Childhood cancer survivor cohorts in Europe.** Acta Oncol. 2015 May;54(5):655-68.

13. Berbis J, Oudin C, Alessandrini M, Vercasson C, Barlogis V, Chambost H, Michel G, Auquier P. **Quality of life in minor siblings of childhood leukemia survivors, long-term after diagnosis: A LEA study (for Leucemies de l'Enfant et de l'Adolescent-childhood and adolescent leukemia)**. *Psychooncology*. 2015 Jun ;24(6) :661-8
14. Horwitz M, Auquier P, Barlogis V, Contet A, Poiree M, Kanold J, Bertrand Y, Plantaz D, Galambrun C, Berbis J, Villes V, Chastagner P, Sirvent N, Oudin C, Michel G. **Incidence and risk factors for cataract after haematopoietic stem cell transplantation for childhood leukaemia: an LEA study**. *Br J Haematol*. 2015 Feb;168(4):518-25.
15. Benadiba J, Michel G, Auquier P, Chastagner P, Kanold J, Poirée M, Plantaz D, Padovani L, Berbis J, Barlogis V, Contet A, Chambost H, Sirvent N. Health Status and **Quality of Life of Long-term Survivors of Childhood Acute Leukemia: The Impact of Central Nervous System Irradiation**. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015 37(2):109-16
16. Berbis J, Michel G, Baruchel A, Bertrand Y, Chastagner P, Demeocq F, Kanold J, Leverger G, Plantaz D, Poirée M, Stephan JL, Auquier P. Cohort Profile: **The French Childhood Cancer Survivor Study For Leukaemia (LEA Cohort)**. *Int J Epidemiol*. 2015 44(1):49-57.
17. Bernard F, Auquier P, Herrmann I, Contet A, Poiree M, Demeocq F, Plantaz D, Galambrun C, Barlogis V, Berbis J, Garnier F, Sirvent N, Kanold J, Chastagner P, Chambost H, Michel G. **Health status of childhood leukemia survivors who received hematopoietic cell transplantation after BU or TBI: an LEA study**. *Bone Marrow Transplant*. 2014 May;49(5):709-16.
18. Alloin AL, Barlogis V, Auquier P, Contet A, Poirée M, Demeocq F, Herrmann I, Villes V, Bertrand Y, Plantaz D, Kanold J, Chastagner P, Chambost H, Sirvent N and Michel G. **Prevalence and risk factors of cataract after chemotherapy with or without central nervous irradiation for childhood acute lymphoblastic leukaemia: an LEA study**. *Br. J. Haematol.*, 2014;164:94-100.
19. Girard P, Auquier P, Barlogis V, Contet A, Poiree M, Demeocq F, Berbis J, Herrmann I, Villes V, Sirvent N, Kanold J, Chastagner P, Chambost H, Plantaz D, Michel G. **Symptomatic osteonecrosis in childhood leukemia survivors: prevalence, risk factors and impact on quality of life in adulthood**. *Haematologica*. 2013 Jul;98(7):1089-97.
20. Berbis J, Michel G, Chastagner P, Sirvent N, Demeocq F, Plantaz D, Barlogis V, Contet A, Poirée M, Kanold J, Galambrun C, Baumstarck K, Chambost H, Auquier P. **A French cohort of childhood leukemia survivors: impact of hematopoietic stem cell transplantation on health status and quality of life**. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Jul;19(7):1065-72.
21. Mancini J, Simeoni MC, Parola N, Clement A, Vey N, Sirvent N, Michel G, Auquier P. **Adherence to leukemia maintenance therapy: a comparative study among children, adolescents, and adults**. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Aug;29(5):428-39.
22. Isfan F, Kanold J, Merlin E, Contet A, Sirvent N, Rochette E, Poiree M, Terral D, Carla-Malpuech H, Reynaud R, Pereira B, Chastagner P, Simeoni MC, Auquier P, Michel G, Deméocq F. **Growth hormone treatment impact on growth rate and final height of patients who received HSCT with TBI or/and cranial irradiation in childhood: a report from the French Leukaemia Long-Term Follow-Up Study (LEA)**. *Bone Marrow Transplant*. 2012 May;47(5):684-93
23. Minaya P(1), Baumstarck K, Berbis J, Goncalves A, Barlesi F, Michel G, Salas S, Chinot O, Grob JJ, Seitz JF, Bladou F, Clement A, Mancini J, Simeoni MC, Auquier P. **The CareGiver Oncology Quality of Life questionnaire (CarGOQoL): development and validation of an instrument to measure the quality of life of the caregivers of patients with cancer**. *Eur J Cancer*. 2012 Apr;48(6):904-11..
24. Oudin C, Simeoni MC, Sirvent N, Contet A, Begu-Le Corroller A, Bordigoni P, Curtillet C, Poirée M, Thuret I, Play B, Carazza Massot M, Chastagner P, Chambost H, Auquier P and Michel G. **Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia**. *Blood*, 2011;117(17):4442-8.
25. Le Meignen M, Auquier P, Barlogis V, Sirvent N, Contet A, Simeoni MC, Galambrun C, Poirée M, Chastagner P, Play B, Villes V, Berbis J, Chambost H, Bordigoni P, Michel G. **Bone mineral density in**

- adult survivors of childhood acute leukemia: impact of hematopoietic stem cell transplantation and other treatment modalities.** Blood. 2011 Aug 11;118(6):1481-9.
26. Mancini J, Baumstarck-Barrau K, Simeoni MC, Grob JJ, Michel G, Tarpin C, Loundou AD, Lambert A, Clément A, Auquier P. **Quality of life in a heterogeneous sample of caregivers of cancer patients: an in-depth interview study.** Eur J Cancer Care (Engl). 2011 Jul;20(4):483-92.
27. Bernard F, Bordigoni P, Simeoni MC, Barlogis V, Contet A, Loundou A, Thuret I, Leheup B, Chambost H, Play B, Auquier P, Michel G. **Height growth during adolescence and final height after haematopoietic SCT for childhood acute leukaemia: the impact of a conditioning regimen with BU or TBI.** Bone Marrow Transplant. 2009 Apr;43(8):637-42.
28. Michel G, Bordigoni P, Simeoni MC, Curtillet C, Hoxha S, Robitail S, Thuret I, Pall-Kondolff S, Chambost H, Orbicini D, Auquier P. **Health status and quality of life in long-term survivors of childhood leukaemia: the impact of haematopoietic stem cell transplantation.** Bone Marrow Transplant. 2007 Nov;40(9):897-904.