

COVID19 et leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant et de l'adolescent : premières recommandations du comité Leucémies de la Société Française de lutte contre les Cancers et Leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE)

André Baruchel¹, Yves Bertranc², Nicolas Boisse³, Benoit Brethon¹, Stéphane Ducassou⁴, Virginie Gandemer⁵, Carine Halfon-Domenech², Thierry Leblanc¹, Guy Leverger⁶, Gérard Michel⁷, Arnaud Petit⁶, Anne-France Ray-Lunven¹, Pierre-Simon Rohrlich⁸, Pascale Schneider⁹, Nicolas Sirvent¹⁰, Marion Strullu¹, pour le Comité Leucémies de la SFCE

¹ Service d'Hémo-Immunologie Pédiatrique Hôpital Universitaire Robert Debré APHP et Université de Paris

²Institut d'Hémo-Oncologie Pédiatrique, CHU Lyon, Lyon

³Unité Adolescents et Jeunes Adultes, Hôpital Saint-Louis, APHP et Université de Paris

⁴Unité d'Hémo-Oncologie Pédiatrique, Groupe Hospitalier Pellegrin, Bordeaux

⁵ Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique, CHU Rennes

⁶ Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique Hôpital Armand-Trousseau APHP et Sorbonne Université

⁷ Service d'Hématologie Pédiatrique, CHU la Timone, Marseille

⁸Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique, CHU l'Archet, Nice

⁹ Service d'Hématologie Pédiatrique, CHU Charles Nicolle, Rouen

¹⁰ Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier

Résumé

Depuis l'émergence de l'infection à SARS-CoV-2, de nombreuses recommandations ont été émises. Cependant la nature de la maladie et du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant et de l'adolescent a conduit le Comité Leucémies de la Société Française de lutte contre les Cancers et Leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE) à proposer des recommandations plus spécifiques, même si les données concernant cette population sont encore très parcellaires. Elles pourront être amenées à évoluer en fonction de l'évolution rapide des connaissances sur l'infection COVID19.

Préambule et recommandations générales

Peu de cas de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) avec infection COVID-19 ont été signalés pour l'instant au cours de la pandémie, et l'évolution en a été généralement bénigne (1-3). Ainsi, la principale menace pour les enfants atteints de LAL, en particulier ceux en rémission reste la LAL elle-même, même si de rares cas d'infections graves et d'issue fatale sont en train d'émerger (4).

À l'heure actuelle, les données ne sont pas suffisantes pour appuyer des recommandations applicables à tous les cas et toutes les situations locales. Les praticiens les plus expérimentés de l'unité d'hémo-oncologie doivent donc aider à décider, au cas par cas, chez quels patients initier ou poursuivre le traitement de l'hémopathie ou ceux chez qui un délai plus long est possible, en fonction de la clinique et de la biologie tumorale. Pour les patients en phase avancée de leur maladie, le bénéfice réel du traitement dans le contexte du risque de COVID-19 doit être considérée et discutée.

Il est recommandé de tester le SARS-CoV-2 avant de commencer une chimiothérapie intensive ou une phase intensive du traitement, pour TOUS les patients, avec ou sans symptômes. Si les patients sont testés positifs pour le SARS-CoV-2, retarder si possible (ex : absence d'hyperleucocytose majeure) le traitement systémique. Si le test SARS-CoV-2 n'est pas disponible, rechercher attentivement les symptômes évocateurs (toux sèche, fièvre élevée, anosmie, signes digestifs) et envisager une tomodensitométrie thoracique. Dès que disponibles, les tests sérologiques devront être appliqués à l'admission des nouveaux patients.

Il faut insister sur la nécessité, en particulier dans les zones à fortes prévalence, de "sur"-confiner un enfant ou adolescent COVID-négatif pour lui permettre d'avancer dans le traitement sans encombre (port de masque, mesures-barrières, pas de contact avec suspect COVID ou COVID+ pendant 3 semaines...), notamment ceux destinés à être allogreffés (aide des établissements de soins de suite et réhabilitation, organisation familiale à adapter si possible).

Patients porteurs d'une LAL en première ligne, inclus dans le protocole CAALL-F01 ou traités selon protocoles FRALLE OU EORTC, ESPhALL 2017, INTERFANT 06

Modifiez-vous votre approche de l'induction initiale?

1. Considérations générales

Il existe une controverse sur la façon d'utiliser les stéroïdes, partie clé du traitement d'induction.

Nous considérons que la balance bénéfice-risque plaide pour l'induction protocolaire.

Si le médecin considère que le patient présente un risque élevé de complications, nous recommandons une discussion en RCPPI et/ou avec les coordonnateurs du protocole en vue d'envisager des réductions de dose ou du nombre d'administrations de certains médicaments dont potentiellement les stéroïdes. Une fois toute la chimiothérapie d'induction administrée, l'utilisation du G-CSF, chez un patient COVID + peut se discuter pour diminuer la durée de neutropénie.

La réalisation de tout ou partie du traitement en ambulatoire doit être soigneusement pesée. En effet les allées et venues en HDJ et la réalisation de prélèvements au domicile augmentent surement les contacts à risque. A l'inverse, sous réserve de limiter ou annuler les gestes à domicile, le retour à domicile limite les contacts avec les soignants, eux aussi possiblement contaminés.

Dans la plupart des hôpitaux, les visites ont été limitées aux seuls parents, un seul parent pouvant être présent à la fois.

A noter que le risque d'avoir besoin d'un lit de réanimation/soins intensifs pendant le traitement d'induction est faible (probablement <5%). Mais, dans certaines régions, la diminution du nombre de lits de réanimation pédiatrique (pour transformation en lits de réanimation adulte) implique que le besoin pédiatrique soit réexprimé avec force.

2. Populations particulières

- a. LAL à chromosome Philadelphie : certains hématologues adultes (cf ASH ALL COVID19) proposent un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase avec une exposition minimale aux stéroïdes de préférence à l'induction agressive avec polychimiothérapie pour le traitement initial, dans l'espoir d'éviter une hospitalisation prolongée pendant la pandémie. La recommandation d'inclure dans le protocole EsPhall 2017 nous paraît cependant adaptée.
- b. Nourrissons de moins d'un an : le risque de formes graves de COVID19 chez les moins d'un an a été avéré. Le test à la recherche du SRAS-CoV-2, éventuellement répété, est ici absolument nécessaire. Là encore, la recommandation est de suivre le protocole Interfant 06.
- c. Adolescents et jeunes adultes : prendre en compte les facteurs de risque observés chez l'adulte, asthme, obésité, diabète. Insister sur la compliance au traitement en général mais aussi sur celle liée aux mesures de confinement et gestes-barrières.
- d. Enfants ayant une trisomie 21 constitutionnelle : la vigilance est de rigueur chez ces enfants susceptibles aux infections en général, même si cette susceptibilité ne concerne que peu les infections virales. On rappelle que ce groupe bénéficie d'une induction à « seulement » 3 médicaments dans le protocole CAALL-F01.

Modifiez-vous l'approche de la thérapie intensive post-rémission (consolidation, intensification décalée) ?

En l'absence de données, notre recommandation est de suivre le protocole, y compris pour la corticothérapie de l'intensification décalée.

Pour les patients atteints de LAL à haut risque, une prise de décision individualisée concernant la transplantation et sa date est nécessaire, en pesant les risques de la transplantation en contexte épidémique de COVID-19 contre le risque lié à la LAL.

Modifiez-vous vos recommandations pour le traitement d'entretien?

3 problèmes sont surtout à discuter :

- Intensité du traitement d'entretien par 6MP/MTX et cibles de leucocytose/neutrophiles/lymphocytes : suivre les recommandations habituelles du protocole.
- Réalisation des réinductions mensuelles (CAAL-F01, groupe B-SR) ou toutes les 10 semaines (CAALL-F01, groupe B-MR) avec vincristine et stéroïdes : à maintenir. A discuter si faisable prélèvement COVID19 la veille : si COVID +, reporter alors la réinduction d'environ 2 semaines.
- Réalisation des cures de MTX-HD en entretien pour les LAL-T avec initialement une leucocytose $\geq 100G/L$ et /ou un statut SNC3 : leur réalisation effective peut se discuter avec les coordonnateurs

Par ailleurs, minimiser les visites à l'hôpital paraît adapté. Suivre les patients autant que possible via la télémedecine et les prises de sang à domicile.

Patients porteurs d'une LAL en deuxième ligne ou plus:

1^{ère} rechute : Inclure dans et suivre le protocole INTREALL autant que possible

Les patients qui atteignent une rémission complète n°2 doivent être considérés rapidement pour une transplantation allogénique, selon les indications du protocole, malgré la pandémie.

2^{ème} rechute et réfractaires

- Essais de phase I-II : il est vraisemblable que la quasi-totalité des promoteurs académiques ou industriels demande la réalisation obligatoire d'un test avant inclusion et que toute positivité soit un critère d'exclusion au moins temporaire
- CAR-T cells : L'indication de traitement par CAR-T cells doit être pesée avec le centre qui pourrait les réaliser : faisabilité de la réalisation de l'aphérèse (testing systématique du patient, problème de l'utilisation d'un bloc opératoire pour la pose d'un cathéter spécial par exemple) ? Faisabilité du manufacturing ? Faisabilité de l'administration en fonction des places possibles en réanimation.

Que faire en cas de diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 ? Quelles sont les interactions entre les chimiothérapies de LAL et les thérapies potentielles COVID-19?

Recommandations générales :

1. *Le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 au cours du traitement d'une LAL doit faire discuter en fonction de la gravité de la LAL, du stade du traitement et de la gravité des signes cliniques et/ou radiologiques, l'arrêt et/ou le report de toute chimiothérapie*
2. Tout traitement à visée « spécifique » doit être discuté avec l'équipe d'infectiologie.

Interactions potentielles :

Elles sont décrites dans le **tableau 1** visant à lister certains des traitements à potentiel antiviral et certains de ceux proposés pour agir contre le processus inflammatoire. Il est à noter que le stade inflammatoire de l'infection covid19 est généralement celui de l'aggravation et implique souvent une hospitalisation en soins intensifs. La chimiothérapie est évidemment interrompue à ce stade.

Conclusion :

Ces recommandations doivent être mises à jour avec plus d'expérience et plus de données collectées au niveau national et international et dans le contexte évolutif de la pandémie et des moyens de la combattre.

(Version 1.0; dernière mise à jour 20.04.2020)

Références

1. SARS-CoV-2 Infection in Children. Link <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32187458>
2. Hrusak O, Kalina T, Wolf J, Balduzzi A, Provenzi M, Rizzari C, Rives S, del Pozo Carlavilla M, Alonso MEV, Pinilla ND, Bourquin J-P, Schmiegelow K, Attarbaschi A, Grillner P, Mellgren K, van der Werff JTB, Pieters R, Brozou T, Borkhardt A, Escherich G, Lauten M, Stanulla M, Smith O, Yeoh AEJ, Elitzur S, Vora A, Li C-K, Ariffin H, Kolenova A, Dallapozza L, Farah R, Lazic J, Manabe A, Styczynski J, Kovacs G, Ottoffy G, Felice M, Buldini B, Conter V, Sary J, Schrappe M. Flash Survey on SARS-CoV-2 Infections in Pediatric Patients on anti-Cancer Treatment. Eur J Cancer 2020 (In press).
3. Balduzzi A, Brivio E, Rovelli A, Rizzari C, Gasperini S, Melzi ML, Conter V, Biondi A. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a pediatric transplant and hemato-oncology center embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. Bone Marrow Transplantation (In press).
4. André N, Rouger-Gaudichon J, Brethon B, Phulpin A, Thebault E, Pertuisel S, Gandemer V, for the Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). COVID-19 in pediatric oncology from SFCE centers: high-risk of severe forms? (Submitted)

Table 1

Traitements à potentiel antiviral

Hydroxychloroquine : efficacité non prouvée

- n'interagit pas avec le méthotrexate ou le 6-MP
- se méfier de l'utilisation de l'hydroxychloroquine avec d'autres agents allongeant l'intervalle QTc tels que certains azolés, macrolides, lévofloxacine, ITK++.

Remdesivir : efficacité non prouvée

- obtention en « compassionate use » chez l'enfant possible (Gilead).
- élévation décrite des transaminases. Pas de notion claire sur les interactions médicamenteuses (à vérifier et actualiser si coprescription)

Lopinavir / ritonavir : efficacité non prouvée

- peut augmenter la concentration de méthotrexate, une surveillance est donc suggérée sans ajustement de dose empirique.
- il existe une interaction avec la vincristine. Réduction de dose à envisager.
- pas d'interaction avec 6 MP, daunorubicine ou pégaspargase.

Traitements agissant sur les conséquences de l'inflammation

tocilizumab : efficacité non prouvée

- pas d'interactions évidentes avec les chimiothérapies.

anakinra : efficacité non prouvée

- pas d'interactions évidentes avec les chimiothérapies

eculizumab : efficacité non prouvée

- protocole en cours chez l'adulte

corticoïdes : très discutés pour l'infection à SARSCov2.