

LMB 2001, modifié en 2003 pour le groupe B

RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES de la SFCE

POUR LE TRAITEMENT

DES LYMPHOMES ET LEUCEMIES

A CELLULES B MATURES DE L'ENFANT

C Patte. Version finale Octobre 2001, modifiée en Oct 2003

Les modifications surlignées en gris concernent les indications thérapeutiques du groupe B et l'utilisation de Rasburicase dans le syndrome de lyse

Table des matières		Pages
1.0	DESCRIPTION DES RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES	4
2.0	SCHEMA DE L'ETUDE	5
	Groupe A	
	Groupe B	
	Groupe C, sans (bras C1)et avec (bras C3)atteinte neuro-méningée	
3.0	DONNEES ANTERIEURES ET BASES DES RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES ACTUELLES	6
3.1	Etudes LMB	6
3.1.1.	Etudes de la SFOP	7
3.1.2.	Etude internationale FAB LMB 96	7
3.1.3.	Etude de facteurs pronostiques dans le LMB89	8
3.2	Etudes allemandes BFM	8
3.3.	Etudes du POG	9
3.4.	Etudes FRALLE 93 et “ COPADM modifié ”	9
4.0	ELIGIBILITE DES PATIENTS ET ENREGISTREMENT	11
4.1	Patients devant être traités selon les recommandations thérapeutiques	11
4.2	Patients à enregistrer	11
4.3	Cas particuliers	11
4.4	Modalités de l’enregistrement	11
4.5.	Informations et consentement d’informatisation	12
4.6.	Classification en groupe thérapeutique	12
5.0	DETAILS DES TRAITEMENTS	13
5.1	Groupe A	14
5.2	Groupe B : bras B4	15
5.3.	Groupe C : bras C1	19
5.4.	Groupe C : bras C3	26
6.0	MODIFICATIONS DES DROGUES (en cas de toxicité et âge < 1 an)	34
7.0	METHOTREXATE A HAUTE DOSE (modalités d'administration)	35
7.1.	Bras B4 et C1	35
7.2.	Bras C3	37
7.3.	Interactions médicamenteuses	38
7.4.	Tableau pour calculer la dose d’ac folinique selon la MTXémie	39
7.5.	Carboxypeptidase en cas d’intoxication par le MTX HD	39
8.0	ANATOMOPATHOLOGIE et CYTOLOGIE	40
9.0	CHIRURGIE	46
9.1	Chirurgie au diagnostic	46
9.2	Chirurgie de 2ème look	47
9.3	Lésions osseuses résiduelles	47
10.0	BILANS	48
10.1	Bilan initial	48
10.2	Pendant le traitement	50
10.3	Bilan de fin de traitement	50
10.4	Suivi ultérieur	53
11.5	en cas de progression tumorale ou rechute ou décès	53

11.0	"SUPPORTIVE CARE"	54
11.1	Voies veineuses	
11.2	Bactrim prophylactique (groupe C)	
11.3	Fièvre et neutropénie	
11.4	G.CSF	
11.5	Transfusions	
11.6	Autres problèmes	
11.7	Syndrome de lyse	55
12.0	CRITERES DE REPONSE	60
13.0	ORGANISATION DE LA SFOP/SFCE	60
14.0	BIBLIOGRAPHIE	62
ANNEXES		64
	Annexe A : Information générale sur les drogues	65
	Annexe B : Utilisation et obtention de Carboxypeptidase G2	70
	Annexe C : Classification en stades de Murphy	74
	Annexe D : Classification histologique OMS et caractéristiques des lymphomes de Burkitt et à grandes cellules B.	75
	Annexe E : Information des parents : groupe A	77
	Annexe F : Information des parents : groupe B	79
	Annexe G : Information des parents : groupe C	81
	Annexe H : Consentement des parents à l'informatisation des données	83
	Annexe I : Information sur l'utilisation des prélèvements pour la recherche	84
	Annexe J : Consentement des parents pour l'utilisation des prélèvements	85
	Annexe H : Fiche d'enregistrement	86

1. DESCRIPTION DES RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES

L'étude internationale coopérative (SFOP-CCG-UKCCSG) FAB LMB 96 a été close le 15 Juin 2001. Mais les résultats définitifs ne seront connus qu'environ 18 mois après. Ce n'est qu'à ce moment là qu'une nouvelle étude internationale, en cours d'élaboration, pourra être commencée.

En attendant, les patients doivent être traités selon les bras standards B1 et C1 du protocole LMB96 [semblables aux groupes B et C du protocole LMB89 (*Blood, Juin 2001*)].

Octobre 2003 : les résultats de l'analyse finale du groupe B faite en Juin 2003 ont montré que les résultats étaient identiques dans les différents bras : B1, B2, B3 et B4. Il a donc été décidé que les patients du groupe B ayant répondu au COP et en rémission complète après le CYM 1 seraient traités selon le bras B4, c'est à dire 2 COPADM (1) et 2 CYM.

Cependant, un groupe de patients identifiés comme **de plus mauvais pronostic** dans l'étude de facteurs pronostiques du LMB89, à savoir les patients ayant une **atteinte neuro-méningée** initiale et les patients **non répondeurs au COP**, seront traités avec des cures de COPADM modifiées et administrées selon le schéma du protocole FRALLE 93 publié dans *JCO, 2000*, dans lequel le methotrexate à haute dose est administré en **24h** et l'adriamycine en 1h (bras C3).

Un **enregistrement minimum** des patients est prévu. En effet, il est nécessaire de :

- poursuivre les *études biologiques* sur les proliférations B matures de l'enfant dans le cadre d'études biologiques plus larges (groupe Burkitt-Burkitt like ; carte d'identité des tumeurs)
- déterminer si *l'âge supérieur à 15 ans* est un facteur pronostic comme cela a été suggéré dans l'étude LMB 89, mais sur un très petit nombre de patients
- vérifier que, dans un contexte tumoral un peu différent, la *toxicité* des COPADM avec MTXHD en perfusion de 24h est celle indiquée dans la publication de *JCO*
- obtenir des informations sur une série plus grande de lymphomes B diffus à *grandes cellules* de l'enfant afin de mieux les décrire et d'essayer de comprendre les différences d'évolution entre les lymphomes B de l'enfant et de l'adulte
- connaître les *rechutes* pour travailler prospectivement sur leur traitement,
- enregistrer les données de la *TEP* et de l'histologie dans l'évaluation *des masses résiduelles*.

2.0 SCHEMAS DU TRAITEMENT

GROUPE A : stades I réséqués et stades II abdominaux

COPAD-----COPAD

GROUPE B : stades I et II non réséqués, stades III et IV (SNC-, M0 < 25 %) = Bras B4

COP—COPADM n°1 ---COPADM n°2----CYM n°1----CYM n°2-----
| |
1^{ère} évaluation 2^e évaluation

- 1 Si absence de réponse au COP à J7: traitement selon le bras C3 du groupe C
- 2 En cas de tumeur viable persistante après le 1er CYM, continuer le traitement selon le bras C3 du groupe C en commençant au 1er CYVE.

GROUPE C : atteinte médullaire \geq 25% et/ou atteinte neuro-méningée

Sans atteinte neuro-méningée = Bras C 1

COP--COPADM1--COPADM2--CYVE n°1--CYVE n°2---Séq1--séq2--séq3--séq4
| |
1^{ère} évaluation 2^e évaluation

Avec atteinte neuro-méningée = Bras C 3

COP-COPADM1(24)-COPADM2(24)-CYVE1+*IR-MTXHD*-CYVE2+*IR*-séq1-séq2-séq3-séq4
| |
1^{ère} évaluation 2^e évaluation

Les patients du groupe C qui ne sont pas en RC à la fin du CYVE2 sont considérés comme des échecs du protocole.

3.0 DONNEES ANTERIEURES ET BASES DES RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES ACTUELLES

3.1 ETUDES LMB

3.1.1 Résumé des études SFOP LMB 81- 84 - 86 - 89

De 1981 à 1996, la SFOP a organisé 4 études successives qui ont permis d'améliorer considérablement le pronostic des lymphomes de Burkitt.

- Etude pilote LMB 0181: Février à Novembre 1981 : 32 patients, puis étude LMB 0281 de Novembre 1981 à mars 1984 : 114 patients stades III et IV (*Patte, 1986*).

- . Traitement intensif pendant un an ;
- . EFS des stades III et IV sans atteinte neuro-méningée = 75 % ;
- . Taux de décès toxiques : 10 %
- . Facteurs de mauvais pronostic : atteinte neuro-méningée (EFS = 19 %) et non rémission après 3 cures.

- Etude LMB 84 : Juillet 1984 à Septembre 1987; randomisée comparant 2 durées de traitement : long (7 mois) versus court (4 mois) portant sur 216 patients sans atteinte neuro-méningée (*Patte, 1991*).

- . Survie sans évènement (EFS) : 78 % ;
- . Equivalence des deux bras de traitement ;
- . Diminution de la mortalité : 6 % ;
- . Non réponse au COP: facteur de mauvais pronostic.

Après la fin de la randomisation, 85 patients ont été traités selon le bras court, jusqu'en 1989 : aucun décès toxique, EFS : 88 %.

- Etude LMB 86 : d'Octobre 1985 à Juin 1989, pour les lymphomes avec atteinte neuro-méningée et les "vraies" leucémies B : 37 patients inclus, EFS des 11 leucémies B SNC- : 82% \pm 12% et des 24 patients SNC+ : 75 % \pm 9% (*Patte, 1991*).

- Etude LMB 89 : de Juillet 1989 à Mai 1996 pour toutes les proliférations B matures quelques soient le stade et le type histologique. Traitement selon 3 groupes thérapeutiques adaptés aux facteurs pronostiques identifiés et dont l'intensité du traitement est croissante (*Patte, 2001*).

Au total, 561 patients ont été inclus. La survie globale est de 92,5 % (95% CI : 90-94) et sans évènement (EFS) de 91 % (89-93).

. *Groupe A* : 52 patients (9 %) traités par seulement 2 cures de COPAD.: 15 stades I réséqués et 37 st II abdominaux dont la tumeur a été totalement réséquée. Un seul échec. EFS: 98 % (90 - 100).

. *Groupe B* : 386 pts (69 %) : 66 stades I et II non réséqués, 277 stades III, 42 stades IV et leucémies sans atteinte neuro-méningée (SNC-) avec < 70 % de blastes dans la moelle. EFS: 92 % (89-95).

. *Groupe C* : 123 pts (22 %) : 55 stades IV et LA sans atteinte neuro-méningée (SNC-) et, avec > 70 % de blastes dans la moelle, 67 st IV et LA avec atteinte neuro-méningée (SNC+).

EFS: 84 % (77-90), des pts SNC+ : 79 % (68-87), 77% si on exclut les patients avec paraplégie isolée.

3.1.2 Etude internationale FAB LMB 96

Compte tenu des très bons résultats du protocole LMB89, les groupes CCG des USA et UKCCSG de Grande Bretagne ont souhaité travailler avec la SFOP. S'est ainsi posée la question d'une désescalade thérapeutique contrôlée.

. Pour le groupe A, il ne paraissait possible de désescalader plus. La faible dose d'Endoxan ne compromettait probablement pas la fertilité des garçons. Il était important de confirmer les très bons résultats du LMB 89 sur un plus grand nombre de patients.

. Pour le groupe B, les questions posées portaient sur la possibilité de diminuer la dose totale d'Endoxan et de supprimer la séquence 1. Ainsi était-il possible de diminuer la dose totale d'endoxan de 5,8 à 3,3g/m² et d'adriamycine de 180 à 120 mg/m², et de ne traiter les patients qu'avec 4 cures de chimiothérapie.

Les patients étaient randomisés entre 4 bras de traitement : B1 (bras de référence semblable au groupe B du LMB 89, mais sans la 2^e vincristine du 2^e COPADM), B2 (suppression de la séq1), B3 (½ dose d'endoxan dans le 2^e COPADM, soit la même dose d'endoxan dans les 2 COPADM), B4. (½ dose d'endoxan dans le 2^e COPADM et suppression de la séq1). Les patients étaient stratifiés sur le type histologique et le taux initial de LDH (\pm 2 fois la normale).

. Pour le groupe C : les questions posées portaient sur la possibilité de diminuer la longueur du traitement en supprimant 3 cures d'entretien (comme cela avait été fait dans l'étude randomisée LMB84) et de diminuer les doses d'Ara-C et de VP-16 des cures de CYVE avec l'optique de diminuer l'intervalle entre les cures à 3 semaines. Compte tenu du nombre trop élevé de patients nécessaires pour faire une étude à 4 bras, les patients étaient randomisés entre 2 bras de traitement : C1 (bras de référence identique au groupe C du LMB 89, mais sans la 2^e vincristine du 2^e COPADM) et C2 (bras avec les 2 diminutions de traitement).

Pour les patients ayant une atteinte neuroméningée, l'irradiation du crâne a été supprimée et remplacée par une "intensification" plus précoce du traitement neuroméningé avec adjonction d'une intra-rachidienne avant chaque cure de (mini)CYVE et une cure de MTX HD entre les 2 (mini)CYVE.

A noter que dans le protocole FAB LMB 96, **4 modifications** avaient été apportées au schéma habituel du protocole LMB : 1) suppression de la 2^e vincristine du 2^e COPADM, 2) adriamycine donnée en perfusion continue de 48 h, puis de 6h (en raison d'une toxicité muqueuse trop importante, qui a été effectivement moins importante après cette réduction), 3) pour les patients du groupe B avec résidu tumoral viable après le 1^{er} CYM : traitement selon le schéma du groupe C1 (et non pas intensification par chimiothérapie à haute dose suivie de greffe de cellules hématopoïétiques), 4) adaptation de l'acide folinique au taux de méthotrémémie.

L'étude a été **arrêtée** à la date prévue, **en juin 2001**, après inclusion d'un nombre de patients supérieur à celui attendu dans le groupe B et inférieur dans le groupe C. En effet, la 3^e analyse intermédiaire a montré un taux d'échecs plus important dans le bras C2, motivant la recommandation du DMC d'arrêter la randomisation dans le groupe C en Avril 2001.

Les résultats définitifs de l'étude ne seront connus que vers la fin de l'année 2002, l'analyse finale n'étant faite que quand tous les patients auront au moins un an de recul.

Octobre 2003 : les résultats de l'analyse faite en Juin 2003 (une analyse finale est prévue en Décembre 2003 après récupération des dernières données manquantes) indique que :

- les résultats du groupe A confirment ceux du LMB89.
- les résultats de la randomisation dans le groupe B indiquent que les résultats sont identiques dans les 4 bras. On peut donc traiter par le bras B4 les patients relevant du groupe B.
- le délai entre les 2 COPADM est un facteur pronostic indépendant, les patients commençant le 2^e COPADM plus de 21 jours après le début du 1^{er} COPADM ont une moins bonne EFS que ceux qui ont commencé 21 jours ou moins après le début du 1^{er} COPADM
- les résultats de la randomisation dans le groupe C confirment les résultats de l'analyse intermédiaire, à savoir les moins bons résultats du bras réduit C2.

3.1.3. L'étude de facteurs pronostiques pour l'EFS dans le LMB 89

Ces résultats qui n'étaient pas connus quand l'étude FAB LMB96 a commencé a montré :

- pour l'ensemble de la population : le stade, le groupe thérapeutique, le taux de LDH sont des facteurs pronostiques. Par contre le type histologique (Burkitt vs Grandes cellules B) ne l'est pas.
- pour les patients du *groupe B* (étude multivariée) : le taux de LDH \geq Nx2 (EFS : 89% vs 95% quand le taux de LDH est $<$ Nx2), l'âge \geq 15 ans et la **réponse au COP** (EFS : 72%) sont des facteurs pronostiques indépendants. A noter que l'âge supérieur à 15 ans (ne concerne que 19 patients) n'est pas pronostique pour la survie globale.
- pour le groupe C, seule l'**atteinte neuro-méningée** est pronostique (79% vs 90% en l'absence d'atteinte neuro-méningée).

Ainsi 2 groupes de patients ont une **EFS inférieure à 80%** : les non répondeurs au COP et ceux avec atteinte neuro-méningée. Ce sont ceux pour lesquels on propose de faire du **MTXHD en perfusion de 24h**, selon les suggestions de l'étude BFM95 (cf plus loin)

3.2 ETUDES ALLEMANDES BFM

3.2.1. Etudes BFM 81, 83, 86 et 90

Depuis 1981, le groupe Allemand-Autrichien BFM a dirigé 4 études successives (BFM81, 83, 86 et 90) qui ont permis d'améliorer le taux de guérison dans les néoplasies à cellules B.

Le schéma de traitement dans la première étude 81 était: préphase d'endoxan suivie par des cures comportant chacune de l'endoxan, du méthotrexate à doses intermédiaires (500 mg/m²), des intrathécales de méthotrexate, et, en alternance, soit de l'adriamycine, soit de l'aracytine + VM26. Au cours des études successives, le traitement a été progressivement intensifié avec l'introduction des corticostéroïdes, de la vincristine, de l'ifosfamide et du méthotrexate à haute dose (5 g/m² en perfusion de 24 h). Parallèlement la durée du traitement a été diminuée de 8 à 6 cures. L'irradiation du crâne a été supprimée dans les études 86 et 90. Un réservoir d'Omayya a été utilisé pour les patients ayant une atteinte neuroméningée dans l'étude 83.

Les principaux résultats et conclusions sont :

- 1) La toxicité et la mortalité iatrogène ont augmenté parallèlement à l'augmentation de l'intensité du traitement.
- 2) Les 2 facteurs de mauvais pronostic ont été : le taux de LDH $>$ 500 dans les stades III abdominaux et l'absence de rémission après 2 cures

- 3) En cas d'atteinte neuroméningée, les injections intraventriculaires ont paru efficaces pour augmenter le contrôle de l'atteinte neuroméningée, et l'irradiation du crâne a paru inutile.
- 4) Le point le plus important a été l'introduction des hautes doses de méthotrexate : cela a permis d'augmenter l'EFS de 50 % à 80 % dans les stades IV et leucémies (étude 86) et dans les lymphomes abdominaux stade III ayant une LDH > 500 (étude 90).

Les survies sans évènements dans l'étude **BFM 90** (1990-1995) sont les suivantes (*Reiter, 1999*):

- 89 % \pm 2 pour l'ensemble des patients,
- 100 % dans le bras R1 (tumeur réséquée, 17% des patients), 96 % \pm 2 dans le bras R2 (tumeur extra abdominale non réséquée et stade III abdominaux ayant une LDH < 500, 40% des patients) et de 78 % \pm 3 dans le bras R3 (stades III abdominaux avec LDH > 500, atteinte médullaire et neuroméningée, 43% des patients)
- 97 % \pm 3 dans les stades I, 98 % \pm 1 dans les stades II, 88 % \pm 3 dans les stades III et 73 % \pm 10 dans les stades IV et 74% \pm 6 dans les leucémies.

3.2.2. Etude BFM 95

Il s'agit d'une étude d'équivalence posant la question de la **durée de perfusion du MTX HD**. Peut-on diminuer la durée de perfusion de 24h (traitement de référence) à 4h, comme cela est fait dans les protocoles LMB, de façon à diminuer la toxicité muqueuse, tout en ayant des taux de survie identiques ? Dans cette étude, actuellement en cours :

- les patients sont stratifiés en 4 groupes thérapeutiques prenant en compte essentiellement selon le taux de LDH,
- les doses de MTX HD sont de 1g/m² dans les 2 bras de plus bas risque et 5 g/m² dans les 2 groupes de plus haut risque et la durée de perfusion (**4h vs 24h**) randomisée dans les 4 groupes.

La randomisation a été arrêtée en 1999 dans les 2 groupes de plus haut risque, en raison d'une tendance à de moins bons résultats dans le bras expérimental, c'est à dire celui avec la perfusion de 4h (bien que non significatif). Il n'a pas paru acceptable aux investigateurs de prendre le risque d'exposer des patients à un traitement possiblement moins efficace. Les résultats définitifs de l'étude ne sont pas encore connus.

3.3. ETUDES DU POG

Les résultats de l'étude 9317 pour les stades avancés (III/IV) de Burkitt ont été en partie présentés à l'ASCO 2000 et 2001. Sur le schéma du " Total Therapy B ", 2 questions étaient posées dans une randomisation à 4 bras : 1) est ce qu'une cure d'intensification par ifosfamide/VP16 améliore les résultats thérapeutiques, 2) quelle est la toxicité comparée de l'aracytine à haute dose, en bolus sur 48h ou en perfusion continue de 48h.

La réponse à la 1^{ère} question est négative pour les 277 patients sans atteinte neuro-méningée : EFS = 83,4% (SE 4%) vs 79,3% (SE 4,9%) selon qu'ils ont reçu ou non la cure d'Ifo/VP16 (p=0,28). Les patients ayant une atteinte neuro-méningée initiale n'étaient pas randomisés et recevaient la cure de ifosfamide/VP16. Leur EFS est de 79%.

3.4. Protocole FRALLE et « COPADM modifié »

Dans le protocole FRALLE 93, les patients ayant une leucémie lymphoblastique dite " de haut risque ", corticorésistante ou en échec à J21, sans donneur familial, recevaient après le traitement d'induction, des cures alternées d' Ara-C/dexa/VP16 et de " **COPADM modifié** ".

Les *modifications* de la cure de COPADM étaient :

- allongement de la durée de perfusion du MTX HD à 24h (au lieu de 4h),
- diminution de la perfusion d'adriamycine à 1h (au lieu de 6h),

- une seule intra rachidienne triple (au lieu de 3).
- endoxan à la dose d'un COPADM 1 administré en 2 injections (au lieu de 6).

Ce bras de traitement a fait l'objet d'une randomisation pour un traitement ou non par G-CSF au décours de chaque cure de consolidation. Ses résultats ont été publiés (*G Michel, 2000*). La toxicité décrite est équivalente ou inférieure à celle des COPADM du LMB.

4. ELIGIBILITE DES PATIENTS ET ENREGISTREMENT

4.1. Patients devant être traités selon les recommandations thérapeutiques :

Sont traités selon ces recommandations thérapeutiques les patients :

ayant un lymphome ou une leucémie à cellules B matures, nouvellement diagnostiqués et définis histologiquement ou cytologiquement selon la nouvelle classification internationale par au moins l'un des critères suivants :

- lymphomes de Burkitt
- lymphomes diffus à grandes cellules B
- plus de 5 % de blastes de type L3 dans la moelle.

Les autres formes très rares de lymphomes B périphériques (tels que les lymphomes B riches en T, les lymphomes de la zone marginale) seront également traités selon ces recommandations thérapeutiques, mais analysés à part.

4.2. Patients à enregistrer :

Seront enregistrés les patients :

- non antérieurement traités par chimiothérapie
- et ayant un suivi possible d'au moins 36 mois

4.3. Cas particuliers :

- Les patients ayant reçu une **corticothérapie** pendant la semaine précédant le bilan seront également enregistrés, mais comme non stadables (sauf les patients ayant une atteinte neuroméningée qui ont déjà le stade " maximal "). Il peut être nécessaire, pour un patient paraissant être du groupe A ou B, de le traiter dans le groupe supérieur en raison de l'incertitude du bilan fait après corticothérapie. Pour ces cas particuliers, contacter le responsable du comité SFOP lymphome B de la SFOP.
- les patients ayant des **antécédents particuliers** comme un déficit immunitaire congénital, une transplantation d'organe, un cancer ou une positivité connue pour le VIH seront seulement enregistrés, le traitement devant être souvent modifié.

4.4. Modalités de l'enregistrement :

Il est demandé d'enregistrer, dans les 2 semaines qui suivent le début du traitement, tout patient traité selon ces recommandations thérapeutiques.

La fiche d'enregistrement est à faxer à Anne Aupérin au n° 01 42 11 52 51 (annexe H page 84).

Les fiches suivantes (annexe H, pages 85 et suivantes), sont à envoyer à :

Catherine Patte
service de pédiatrie
Institut Gustave Roussy
Rue Camille Desmoulins
94805 Villejuif Cedex
Fax 01 42 11 52 75
e-mail : patte@igr.fr

4.5 Information et consentement d'informatisation

Ces recommandations thérapeutiques ne relèvent pas de la loi Huriet, dans la mesure où les différentes modalités thérapeutiques proposées ont été publiées. Néanmoins, il paraît important de donner une **information écrite** aux parents sur le déroulement du traitement.

En raison d'un enregistrement minimum de données concernant les patients, il est nécessaire de faire signer un formulaire de **consentement à l'informatisation** (fichier déclaré à la CNIL).

Des **études biologiques** complémentaires sur les fragments tumoraux étant envisagées, une information spéciale est à donner et un **consentement à faire signer**.

4.6. Classification en groupe thérapeutique

Elle est identique à celle utilisée dans l'étude FAB LMB96. Voir annexe C pour les détails de la classification en stade selon Murphy.

Groupe A Stade I complètement réséqué ou stade II abdominal (complètement réséqué).

Groupe B Tous les cas non inclus dans les groupes A ou C

Groupe C Envahissement médullaire ≥ 25 % et/ou atteinte neuroméningée.

Est considéré comme **atteinte neuroméningée (à traiter selon le bras C3)**, un ou plusieurs des points suivants:

- 1) Présence de blastes de type L3 dans le LCR
- 2) Atteinte d'une ou plusieurs paires craniennes non expliquée par une tumeur extra cranienne
- 3) Des signes cliniques de compression médullaire
- 4) Une masse isolée intracérébrale
- 5) Une extension paraméningée intracranienne et/ou intrarachidienne.

5.0 DETAILS DES SCHEMAS THERAPEUTIQUES

Les schémas thérapeutiques sont détaillés dans les pages suivantes. Pour chaque bras de traitement, un résumé des différentes phases est indiqué dans les tableaux ci-dessous.

Groupe A : 2 cures de COPAD à 21 jours (ou moins) d'intervalle : voir section 5.1

Groupe B : bras B4

Tous les patients reçoivent le COP et doivent être évalués pour la réponse au COP. En cas de non réponse au COP, le patient sera traité dans le bras C 3.

CURES	B4
COP	5.21
COPADM 1&2	5.22
CYM 1 & 2	5.23

Groupe C : Bras C1 ou C3 selon l'absence ou la présence d'une atteinte neuro-méningée

CURES	SNC- C1	SNC+ C3 (MTX24)
COP	5.31	5.41
COPADM 1	5.32	5.42
COPADM 2	5.33	5.43
CYVE 1 & 2	5.34	
CYVE+IR 1&2 +MTXHD (24)		5.44
Séquence 1 -2-3-4	5.35	5.45

5.1 GROUPE A : COPAD 1 et 2

Les patients remplissant les critères d'inclusion du groupe A (stade I réséqué et stade II abdominal complètement réséqué) recevront 2 cures de COPAD. La 2ème cure peut être administrée dès que la récupération hématologique le permet, habituellement pas plus de 21 jours après la 1ère cure.

Vincristine : 2 mg/m² (dose totale maximum 2 mg) IVD, J1 et 6

Predniso(lo)ne : 60 mg/m²/j (divisé en 2 prises) PO ou IV, J1 à 5 , puis arrêt en 3j.

Endoxan : 250 mg/m²/dose, IVL en 15 mn toutes les 12 heures (soit 500 mg/m²/jour), J1, J2 et J3. Associer une hyperhydratation de 3 l/m²/j per os ou IV jusqu'à 12 h après la dernière dose.

Adriamycine : 60 mg/m² en perfusion de 6 h à J1 entre les 2 doses d'endoxan.

Commencer la 2ème cure dès que les PN sont > 1000/mm³ et les plaquettes > 100 000/mm³, mais pas moins de 16 jours après le début du 1er COPAD.

schéma

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Predniso(lo)ne	* *	* *	* *	* *	* *	Arrêt sur 3 j	
Vincristine	■					■	
Endoxan	● ●	● ●	● ●				
Adriamycine	Δ						

5.2 GROUPE B : bras B4

Beaucoup de ces patients ont une masse tumorale importante et sont à risque de complications métaboliques secondaires au **syndrome de lyse tumorale**. Les **mesures préventives** doivent être prises pour minimiser ce risque. Avant le début de la chimiothérapie, une hyperhydratation par voie veineuse doit être administrée sur la base de 3 l/m²/j. Une alcalinisation est souvent nécessaire au début. Bien contrôler les entrées et les sorties liquidiennes et continuer l'hyperhydratation après la cure de COP aussi longtemps que le risque de lyse tumorale persiste (cf section 12.6). Dans des situations métaboliques critiques avec atteinte rénale ou très grosse masse tumorale, il peut être avisé d'administrer la prednisone, la vincristine, l'endoxan à 12 h d'intervalle.

Voir section 12 pour les détails de la prise en charge du syndrome de lyse.

Vérifier que le dosage de LDH a bien été fait avant le début du COP.

5.2.1 Préphase : COP

Endoxan : 300 mg/m² IVL en 15 mn , J1

Vincristine : 1 mg/m² IVD , J1.

Predniso(lo)ne : 60 mg/m²/j (en 2 prises) PO ou IV, J1 à 7.

Méthotrexate IR : 15 mg J1 (dose adaptée quand age < 3 ans)

Hydrocortisone IR 15 mg J1 (" " " " ")

Doses pour les IR	: Age (mois)	Méthotrexate	Hydrocortisone
	≤ 12	8 mg	8 mg
	13-24	10 mg	10 mg
	25-36	12 mg	12 mg
	> 36	15 mg	15 mg

Schéma

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Predniso(lo)ne	* *	* *	* *	* *	* *	* *	* *
Vincristine	■						
Endoxan	●						
MTX + HC IR	↓						

L'évaluation de la réponse tumorale doit être faite au jour 7 de façon à vérifier que la réponse tumorale est d'au moins 20 % ("réponse incomplète" : voir section 13.2)

En cas de non réponse, le patient doit être traité dans le bras C₃ en commençant au 1er COPADM.

Il peut arriver qu'un patient soit dans une situation clinique trop critique pour pouvoir recevoir une cure de COPAD M (insuffisance rénale, clairance à la créatinine < 60 ml/mn, septicémie

ou infection documentée, toxicité viscérale grade 3 ou 4). Une 2ème cure de COP peut alors être envisagée.

Une élévation des transaminases avec parfois une augmentation de la taille du foie, est souvent observée après le COP et est probablement secondaire à l'association de la corticothérapie et d'un état nutritionnel altéré. Si les transaminases sont supérieures à 10 fois la normale, il est préférable d'attendre 48 h pour faire la cure de COPADM1, en vérifiant que les transaminases sont sur la pente descendante. Si non, faire un 2ème COP.

Contactez le responsable du comité SFOP lymphomes si nécessaire.

5.2.2 BRAS B4 : Induction : COPADM (1) n° 1 et 2

Le premier COPADM(1) cure commence à J8 du COP (peut être retardée jusqu'à 3 jours en cas de problèmes métaboliques ou d'autres problèmes persistants). NB: en cas de problème rénal au décours du COP, faire une évaluation précise de la fonction glomérulaire avant l'administration du méthotrexate, par une clairance isotopique (EDTA ou DPTA). Si la clairance est significativement altérée, consulter le coordinateur de l'étude avant d'administrer le MTX HD.

Vincristine : 2 mg/m² (dose maximale 2 mg) en IVD, J1

Predniso(lo)ne : 60 mg/m² (en 2 prises) PO ou IV , J1 à 5, puis arrêt en 3j

Méthotrexate HD : 3 g/m² en perfusion de 3 h, J1. Voir section 7.1 pour les détails d'administration.

Acide folinique : 15 mg/m²/prise PO toutes les 6h à commencer 24 h après le début de la perfusion de MTX HD. Total de 12 doses ou adaptation à la MTXémie : voir section 7.2 pour les détails d'administration.

Endoxan : 250 mg/m²/dose en IVL de 15 mn toutes les 12 h (soit 500 mg/m²/jour) J2, J3 et J4. Continuer l'hyperhydratation de 3 l/m² jusqu'à 12 h après la dernière dose.

Adriamycine : 60 mg/m² en perfusion de 6 h, à J2 après la 1ère dose d'endoxan.

MTX + HC IR : 15 mg + 15 mg, J2 et J6 (dose adaptée quand âge < 3 ans, cf COP)

schéma

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Predniso(lo)ne	* *	* *	* *	* *	* *	Arrêt sur 3 j	
Vincristine	■						
Méthotrexate HD	○						
Acide folinique		◆◆◆◆	◆◆◆◆	◆◆◆◆			
Endoxan		● ●	● ●	● ●			
Adriamycine		△					
MTX + HC IR		↓				↓	

Le 2^e COPADM(1) est commencé dès que possible, au plus tard à J21, en général quand les PN sont > 1000/mm³ et les plaquettes > 100 000/mm³ en phase ascendante de récupération hématologique, mais pas moins de 16 jours après le début du COPADM1. En cas d'administration de G-CSF, celui-ci doit avoir été arrêté depuis 48 heures.

5.2.3 BRAS B4: consolidation : CYM 1 et 2

Commencer la cure quand les PN sont $> 1000/\text{mm}^3$ et les plaquettes $> 100\ 000\ \text{mm}^3$ en phase ascendante de récupération hématologique.

Méthotrexate HD : 3 g/m² en perfusion de 3h , J1. Voir section 7.1 pour les détails d'administration.

Acide folinique : 15 mg/m²/prise PO toutes les 6h à commencer 24 h après le début de la perfusion de MTX HD. Total de 12 doses ou adaptation à la MTXémie : voir section 7.2 pour les détails d'administration

Cytarabine : 100 mg/m²/j dans 1 l/m² de G5 + électrolytes, en perfusion de 24 h pendant 5 j, soit J 2 à 6 (fin de la perfusion à J7).

MTX + HC IR : 15 mg + 15 mg J2 (dose adaptée quand âge < 3 ans)
HC + CYT IR 15 mg + 30 mg J7 (" " " " ")

Doses pour les IR	: Age (mois)	Méthotrexate	Hydrocortisone	Ara C
	≤ 12	8 mg	8 mg	15 mg
	13-24	10 mg	10 mg	20 mg
	25-36	12 mg	12 mg	25 mg
	> 36	15 mg	15 mg	30 mg

schéma

Jours	1	2	3	4	5	6	7	
Méthotrexate HD	○							
Acide folinique		◆◆◆◆	◆◆◆◆	◆◆◆◆				
Cytarabine		▬						
MTX + HC IR		↓						
CYT + HC IR							↓	

A la sortie d'aplasie du CYM 1, une évaluation complète de la réponse doit être faite. Toute masse résiduelle doit être enlevée chirurgicalement (ou biopsiée si l'exérèse n'est pas possible) cf section 9.2. Faire si possible une TEP avant la chirurgie.

- si histologie négative: continuer avec le CYM2
- si histologie positive: changer de bras de traitement pour le bras C3 en commençant au premier CYVE.

5.3 GROUPE C : SNC- : BRAS C1

Beaucoup de patients ayant une masse tumorale importante sont à risque de complications métaboliques secondaires au **syndrome de lyse tumorale**. Les **mesures préventives** doivent être prises pour minimiser ce risque. Avant le début de la chimiothérapie, une hyperhydratation par voie veineuse doit être administrée sur la base de 3 l/m²/j. Une alcalinisation est souvent nécessaire au début. Bien contrôler les entrées et les sorties liquidiennes et continuer l'hyperhydratation après la cure de COP aussi longtemps que le risque de lyse tumorale persiste (cf section 12.6). Dans des situations métaboliques critiques avec atteinte rénale ou très grosse masse tumorale, il peut être avisé d'administrer la prednisone, la vincristine, l'endoxan à 12 h d'intervalle.

Voir section 12 pour les détails de la prise en charge du syndrome de lyse.

5.3.1 Préphase : COP

Endoxan : 300 mg/m² IVL en 15 mn , J1

Vincristine : 1 mg/m² IVD , J1.

Predniso(lo)ne : 60 mg/m²/j (en 2 prises) PO ou IV, J1 à 7.

**IR triples =
MTX+ HC+ CYT** : 15 + 15 + 30 mg J1, 3, 5 (dose adaptée quand âge < 3 ans)

Acide folinique : 15 mg/m² per os, 1 prise matin et soir , J2 et J4

Doses pour les IR	: Age (mois)	Méthotrexate	Hydrocortisone	Ara C
	≤ 12	8 mg	8 mg	15 mg
	13-24	10 mg	10 mg	20 mg
	25-36	12 mg	12 mg	25 mg
	> 36	15 mg	15 mg	30 mg

schéma

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Predniso(lo)ne	* *	* *	* *	* *	* *	* *	* *
Vincristine	■						
Endoxan	●						
MTX + HC +CYT IR	↓		↓		↓		
Acide folinique		◆ ◆		◆ ◆			

L'évaluation de la réponse tumorale doit être faite au jour 7 de façon à vérifier que la réponse tumorale est d'au moins 20 %.

En cas de non réponse, le patient doit être traité dans le bras C₃

Il peut arriver qu'un patient soit dans une situation clinique trop critique pour pouvoir recevoir une cure de COPAD M (insuffisance rénale, clairance à la créatinine < 60 ml/mn, septicémie ou infection documentée, toxicité viscérale grade 3 ou 4). Une 2ème cure de COP peut alors être envisagée.

Une élévation des transaminases avec parfois une augmentation de la taille du foie, est souvent observée après le COP et est probablement secondaire à l'association de la corticothérapie et état nutritionnel altéré. Si les transaminases sont supérieures à 10 fois la normale, il est préférable d'attendre 48 h en vérifiant que les transaminases sont sur la pente descendante. Si non, faire un 2ème COP.

Contactez le responsable du comité SFOP lymphome si nécessaire.

5.3.2 BRAS C1 : induction : COPADM 1

Cette cure commence à J8 du COP (peut être retardée jusqu'à 3 jours en cas de problèmes métaboliques ou d'autres problèmes persistants). NB: en cas de problème rénal au décours du COP, faire une évaluation précise de la ponction glomérulaire avant l'administration du méthotrexate HD, par une clairance isotopique (EDTA ou DPTA). Si la clairance est significativement altérée, consulter le coordinateur de l'étude.

Vincristine : 2 mg/m² (dose maximale 2 mg) en IVD, J1

Predniso(lo)ne : 60 mg/m² (en 2 prises) PO ou IV , J1 à 5, puis arrêt en 3j

Méthotrexate HD : 8 g/m² en perfusion de 4h , J1.1. Voir section 7.1 pour les détails d'administration. NB : dose plus élevée que dans groupe B.

Acide folinique : 15 mg/m²/prise PO toutes les 6h à commencer 24 h après le début de la perfusion de MTX HD. Total de 12 doses ou adaptation à la MTXémie : voir section 7.1.2 pour les détails d'administration.

Endoxan : 250 mg/m²/dose en IVL de 15 mn toutes les 12 h (soit 500 mg/m²/j) J2, J3 et J4. Poursuivre l'hyperhydratation de 3 l/m² jusqu'à 12 h après la dernière dose.

Adriamycine : 60 mg/m² en perfusion de 6h, à J2 après la 1ère dose d'endoxan.

IR triples : J2, 4, 6 , cf doses du COP (section 5.31)

schéma

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Predniso(lo)ne	* *	* *	* *	* *	* *	Arrêt sur 3 j	
Vincristine	■						
Méthotrexate HD	○						
Acide folinique		◆◆◆◆	◆◆◆◆	◆◆◆◆			
Endoxan		● ●	● ●	● ●			
Adriamycine		△					
IR Triples		↓		↓		↓	

5.3.3 BRAS C1: Induction COPADM 2

Commencer la cure quand les PN sont $> 1000/\text{mm}^3$ et les plaquettes $> 100\,000/\text{mm}^3$ en phase ascendante de récupération hématologique, mais pas moins de 16 jours après le début du COPADM1.

Vincristine : 2 mg/m² (dose maximale 2 mg) en IVD, J1

Predniso(lo)ne : 60 mg/m² (en 2 prises) PO ou IV , J1 à 5, puis arrêt en 3j

Méthotrexate HD : 8 g/m² en perfusion de 4h , J1. Voir section 7.1.1 pour les détails d'administration. NB : dose plus élevée que dans groupe B.

Acide folinique : 15 mg/m²/prise PO toutes les 6h à commencer 24 h après le début de la perfusion de MTX HD. Total de 12 doses ou adaptation à la MTXémie : voir section 7.1.2 pour les détails d'administration.

Endoxan : 500 mg/m²/dose en IVL de 30 mn toutes les 12 h (soit 1g/m²/j) J2, J3 et J4. Poursuivre l'hyperhydratation de 3 l/m² jusqu'à 12 h après la dernière dose.

Adriamycine : 60 mg/m² en perfusion de 6h, à J2 après la 1ère dose d'endoxan.

IR triples : J2, 4, 6 , cf doses du COP (section 5.31)

schéma

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Predniso(lo)ne	* *	* *	* *	* *	* *	Arrêt sur 3 j	
Vincristine	■						
Méthotrexate HD	○						
Acide folinique		◆◆◆◆	◆◆◆◆	◆◆◆◆			
Endoxan		● ●	● ●	● ●			
Adriamycine		△					
IR Triple		↓		↓		↓	

5.3.4 Bras C1 : Consolidation CYVE n° 1 et 2

CYVE n° 1

A commencer quand les PN sont $> 1000/\text{mm}^3$ et les plaquettes $> 100\ 000/\text{mm}^3$ en phase ascendante de récupération hématologique, mais pas moins de 16 jours après le début 2ème COPADM.

Cytarabine continue : 50 mg/m² en perfusion continue de 12 heures, J1 à J5, de 20 h jusqu'à 8 h le jour suivant. A diluer dans du G5 + électrolytes.

Cytarabine HD : 3 g/m² en perfusion de 3 heures, J2 à 5, à commencer à la fin de la perfusion de cytarabine (de 8 h à 11 h). A diluer dans environ 375 ml/m² (arrondir) de G5 + électrolytes, sans utiliser le solvant.

VP16 : 200 mg/m² en perfusion de 2 heures, J2 à J5, (de 14h à 16h). (dilution de 0,4 mg/ml).

Jours	1	2	3	4	5
Cytarabine en continu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cytarabine HD		3	3	3	3
VP 16		*	*	*	*

CYVE n° 2

Cette cure est identique à la 1ère. A commencer quand les PN sont $> 1000/\text{mm}^3$ et les plaquettes $> 100\ 000/\text{mm}^3$, en général vers J25-28

L'évaluation de la RC doit être faite après le CYVE n°2.

Toute masse résiduelle doit être enlevée chirurgicalement (ou biopsiée si l'exérèse n'est pas possible) cf section 9.2. Faire si possible une TEP avant la chirurgie.

Si l'histologie montre l'absence de cellules tumorales résiduelles, la RC a été obtenue.

Les patients qui ne sont pas en RC sont considérés comme des échecs du traitement et sont traités soit selon une étude de phase II en cours, soit à la discrétion du médecin.

5.3.5 BRAS C1: séquence 1

Commencer la cure au décours du CYVE 2 quand les PN sont > 1000/mm³ et les plaquettes > 100000/mm³ en phase ascendante de récupération hématologique, en général vers J25-28.

Vincristine : 2 mg/m² (dose maximale 2 mg) en IVD , J1

Predniso(lo)ne : 60 mg/m² (en 2 prises) PO ou IV, J1 à 5 à pleine dose, puis arrêt en 3j

Endoxan : 500 mg/m²/j IVL en 30 mn , J2 et J3.

Méthotrexate HD : 8 g/m² en perfusion de 4 h , J1. Voir section 7.1.1. pour les détails d'administration.

Acide folinique : 15 mg/m²/prise PO toutes les 6h à commencer 24 h après le début de la perfusion de MTX HD. Total de 12 doses ou adaptation à la MTXémie : voir section 7.1.2 pour les détails d'administration.

Adriamycine : 60 mg/m² en perfusion de 6h, à J2 après la 1ère dose d'endoxan. .

IR triples : J2 , cf doses du COP

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Predniso(lo)ne	* *	* *	* *	* *	* *	Arrêt sur 3 j	
Vincristine	■						
Méthotrexate HD	○						
Acide folinique		◆◆◆◆	◆◆◆◆	◆◆◆◆			
Endoxan		●	●				
Adriamycine		△					
MTX + HC + CYT IR		↓					

5.3.6 Bras C1 : séquences d'entretien 2 à 4

Chaque début de cure est à 28 j d'intervalle.

SEQUENCE N°2

Cytarabine : 50 mg/m² en injection sous cutanée toutes les 12 heures (soit 100 mg/m²/j), J1 à J5

VP16 : 150 mg/m² en perfusion de 90 minutes, J1 à J3 (dilution de 0,4 mg/ml)

Jours	1	2	3	4	5
Cytarabine SC	□ □	□ □	□ □	□ □	□ □
VP 16	*	*	*		

SEQUENCE N°3

Vincristine : 2 mg/m² (dose totale maximum 2 mg) IV, J1

Predniso(lo)ne : 60 mg/m²/j (divisé en 2 prises) PO ou IV, J1 à 5 , puis arrêt en 3j.

Endoxan : 500 mg/m²/j, IVL en 30 mn J1 et J2. Hyperhydratation de 3 l/m² PO ou IV jusqu'à 12 h après la dernière dose.

Adriamycine : 60 mg/m² en perfusion de 6h, à J1 après la 1ère dose d'endoxan.

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Predniso(lo)ne	* *	* *	* *	* *	* *	Arrêt sur 3 j	
Vincristine	■						
Endoxan	●	●					
Adriamycine		Δ					

SEQUENCE N°4

Cytarabine : 50 mg/m² en injection sous cutanée toutes les 12 heures (soit 100 mg/m²/j), J1 à J5

VP16 : 150 mg/m² en perfusion de 90 minutes, J1 à J3 (dilution de 0,4 mg/ml)

Jours	1	2	3	4	5
Cytarabine SC	□ □	□ □	□ □	□ □	□ □
VP 16	*	*	*		

5.4 GROUPE C : SNC+ : BRAS C3

Beaucoup de patients ayant une masse tumorale importante sont à risque de complications métaboliques secondaires au **syndrome de lyse tumorale**. Les **mesures préventives** doivent être prises pour minimiser ce risque. Avant le début de la chimiothérapie, une hyperhydratation par voie veineuse doit être administrée sur la base de 3 l/m²/j. Une alcalinisation est souvent nécessaire au début. Bien contrôler les entrées et les sorties liquidiennes et continuer l'hyperhydratation après la cure de COP aussi longtemps que le risque de lyse tumorale persiste (cf section 12.6). Dans des situations métaboliques critiques avec atteinte rénale ou très grosse masse tumorale, il peut être avisé d'administrer la prednisone, la vincristine, l'endoxan à 12 h d'intervalle.

Voir section 12 pour les détails de la prise en charge du syndrome de lyse.

5.4.1 Préphase : COP

Endoxan : 300 mg/m² IVL en 15 mn , J1

Vincristine : 1 mg/m² IVD , J1.

Predniso(lo)ne : 60 mg/m²/j (en 2 prises) PO ou IV, J1 à 7.

**IR triples =
MTX+ HC+ CYT** : 15 + 15 + 30 mg J1, 3, 5 (dose adaptée quand âge < 3 ans)

Acide folinique : 15 mg/m² per os, 1 prise matin et soir , J2 et J4

Doses pour les IR	: Age (mois)	Méthotrexate	Hydrocortisone	Ara C
	≤ 12	8 mg	8 mg	15 mg
	13-24	10 mg	10 mg	20 mg
	25-36	12 mg	12 mg	25 mg
	> 36	15 mg	15 mg	30 mg

schéma

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Predniso(lo)ne	* *	* *	* *	* *	* *	* *	* *
Vincristine	■						
Endoxan	●						
MTX + HC +CYT IR	↓		↓		↓		
Acide folinique		◆ ◆		◆ ◆			

L'évaluation de la réponse tumorale doit être faite au jour 7.

Dans ce groupe C3, il n'est pas prévu actuellement de modification de traitement en cas de réponse tumorale inférieure à 20 %.

Il peut arriver qu'un patient soit dans une situation clinique trop critique pour pouvoir recevoir une cure de COPAD M (insuffisance rénale, clairance à la créatinine < 60 ml/mn, septicémie

ou infection documentée, toxicité viscérale grade 3 ou 4). Une 2ème cure de COP peut alors être envisagée.

Une élévation des transaminases avec parfois une augmentation de la taille du foie, est souvent observée après le COP et est probablement secondaire à l'association de la corticothérapie et état nutritionnel altéré. Si les transaminases sont supérieures à 10 fois la normale, il est préférable d'attendre 48 h en vérifiant que les transaminases sont sur la pente descendante. Si non, faire un 2ème COP.

Contactez le responsable du comité SFOP lymphome si nécessaire.

5.4.2 BRAS C3 : induction : COPADM 1 (24)

Cette cure commence à J8 du COP (peut être retardée jusqu'à 3 jours en cas de problèmes métaboliques ou d'autres problèmes persistants). NB: en cas de problème rénal au décours du COP, faire une évaluation précise de la ponction glomérulaire avant l'administration du méthotrexate HD, par une clairance isotopique (EDTA ou DPTA). Si la clairance est significativement altérée, consulter le coordinateur de l'étude.

Vincristine : 2 mg/m² (dose maximale 2 mg) en IVD, J1

Predniso(lo)ne : 60 mg/m² (en 2 prises) PO ou IV , J1 à 5, puis arrêt en 3j

Méthotrexate HD : **8 g/m² en perfusion de 24h** , J1. (1,6 g/m² en 30' puis 6,4 g/m² pendant les 23h30 suivantes). Voir section 7.2.1 pour les détails d'administration. NB : perfusion plus longue que dans le bras C1

Acide folinique : 15 mg/m²/prise PO toutes les 6h à commencer **36 h** après le début de la perfusion de MTX HD, soit 12h après la fin de la perfusion. Total de 12 doses ou adaptation à la MTXémie : voir section 7.2.2 pour les détails d'administration. NB : début différent de celui des bras B1 et C1.

Endoxan : 250 mg/m²/dose en IVL de 15 mn toutes les 12 h (soit 500 mg/m²/j) J2, J3 et J4. Poursuivre l'hyperhydratation de 3 l/m² jusqu'à 12 h après la dernière dose.

Adriamycine : 60 mg/m² en perfusion de **1h**, à J2 après la 1ère dose d'endoxan.

IR triples : J2 à H24 du début de la perfusion de MTXHD=à la fin de celle-ci, J4, J6 , cf doses du COP (section 5.31). Faire une méthotrexatémie supplémentaire à J5 et si nécessaire à J7.

schéma

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Predniso(lo)ne	* *	* *	* *	* *	* *	Arrêt sur 3 j	
Vincristine	■						
Méthotrexate HD	○24						
Acide folinique		◆◆◆◆	◆◆◆◆	◆◆◆◆			
Endoxan		● ●	● ●	● ●			
Adriamycine		Δ1					
IR Triples		↓		↓		↓	

5.4.3 BRAS C3 : Induction COPADM 2 (24)

Commencer la cure quand les PN sont > 1000/mm³ et les plaquettes > 100 000/mm³ en phase ascendante de récupération hématologique, mais pas moins de 16 jours après le début du COPADM1.

Vincristine : 2 mg/m² (dose maximale 2 mg) en IVD, J1

Predniso(lo)ne : 60 mg/m² (en 2 prises) PO ou IV , J1 à 5, puis arrêt en 3j

Méthotrexate HD : **8 g/m² en perfusion de 24h** , J1 (1,6 g/m² en 30' puis 6,4 g/m² pendant les 23h30 suivantes). Voir section 7.2.1 pour les détails d'administration. NB : perfusion plus longue que dans le bras C1.

Acide folinique : 15 mg/m²/prise PO toutes les 6h à commencer **36 h** après le début de la perfusion de MTX HD, soit 12h après la fin de la perfusion. Total de 12 doses ou adaptation à la MTXémie : voir section 7.2.2 pour les détails d'administration.. NB : début différent de celui des bras B1 et C1

Endoxan : 500 mg/m²/dose en IVL de 30 mn toutes les 12 h (soit 1g/m²/j) J2, J3 et J4. Poursuivre l'hyperhydratation de 3 l/m² jusqu'à 12 h après la dernière dose.

Adriamycine : 60 mg/m² en perfusion de **1h**, à J2 après la 1ère dose d'endoxan.

IR triples : J2 à H24 du début de la perfusion de MTXHD=à la fin de celle-ci, J4, J6 , cf doses du COP (section 5.31). Faire une méthotrexatémie supplémentaire à J5 et si nécessaire à J7.

schéma

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Predniso(lo)ne	* *	* *	* *	* *	* *	Arrêt sur 3 j	
Vincristine	■						
Méthotrexate HD	○24						
Acide folinique		◆◆◆◆	◆◆◆◆	◆◆◆◆			
Endoxan		● ●	● ●	● ●			
Adriamycine		Δ1					
IR Triples		↓		↓		↓	

5.4.4 BRAS C3: Consolidation CYVE + IR n°1 (+ MTX 24) et n°2

CYVE + IR n°1

Commencer le premier CYVE + IR quand les PN sont > 1000/mm³ et les plaquettes >100 000/mm³ en phase ascendante de récupération hématologique, mais pas moins de 16 jours après le début 2ème COPADM.

Méthotrexate IR : 15 mg de chaque (dose adaptée quand âge < 3 ans), J1, à faire au moins 6h avant le début de la perfusion de cytarabine. **Attention, il n'y a pas d'Ara-C dans cette IR.**

Cytarabine continue : 50 mg/m² en perfusion continue de 12 heures, J1 à J5, de 20 h jusqu'à 8 h le jour suivant. A diluer dans du G5 + électrolytes.

Cytarabine HD : 3 g/m² en perfusion de 3 heures, J2 à 5, à commencer à la fin de la perfusion de cytarabine (de 8h à 11 h). A diluer dans environ 375 ml/m² (arrondir) de G5 + électrolytes, sans utiliser le solvant.

VP16 : 200 mg/m² en perfusion de 2 heures, J2 à J5, (de 14h à 16h). (dilution de 0,4 mg/ml).

seulement après
Méthotrexate HD : CYVE + IR n°1 : 8 g/m² en perfusion de 24h, J1 (1,6 g/m² en 30' puis 6,4 g/m² pendant les 23h30 suivantes). Voir section 7.2.1 pour les détails d'administration., vers J18, quand les PN sont > 500/mm³ et les plaquettes > 50.000/mm³
Les transaminases doivent être < N x 10.

IR triple : J2 à H24 du début de la perfusion de MTXHD=à la fin de celle-ci, cf doses du COP (section 5.31).

Acide folinique : 15 mg/m²/prise PO toutes les 6h à commencer 36h après le début de la perfusion de MTX HD. Total de 12 doses ou adaptation à la MTXémie : voir section 7.2.2. pour les détails d'administration.

Jours	1	2	3	4	5	(18)	(19)	(20)	(21)
IR	↓						↓		
Cytarabine en continu	□	□	□	□	□				
Cytarabine HD		3	3	3	3				
VP 16		*	*	*	*				
Méthotrexate HD						○24			
Acide folinique							◆◆◆◆	◆◆◆◆	◆◆◆◆

CYVE + IR n°2 cf p.suivante

CYVE + IR n°2

Cette cure est identique à la 1ère, sans la cure de MTX HD + IR triple de J18 à 21 qui est faite seulement après le CYVE n°1. A commencer quand les PN sont > 1000/mm³ et les plaquettes > 100 000/mm³, en principe 8 jours après le MTX HD. Les transaminases doivent être < N x 10. Sinon voir section 6.52.

L'évaluation de la RC doit être faite après le CYVE n°2.

Toute masse résiduelle doit être enlevée chirurgicalement (ou biopsiée si l'exérèse n'est pas possible) cf section 9.2. Faire si possible une TEP avant la chirurgie.

Si l'histologie montre l'absence de cellules tumorales résiduelles, la RC a été obtenue.

Les patients qui ne sont pas en RC sont considérés comme des échecs du traitement et sont traités soit selon une étude de phase II en cours, soit à la discrétion du médecin.

5.4.5 BRAS C3 : SEQUENCE 1 (24)

Commencer la cure au décours du CYVE 2 quand les PN sont > 1000/mm³ et les plaquettes > 100000/mm³ en phase ascendante de récupération hématologique, en général vers J25-28.

Vincristine : 2 mg/m² (dose maximale 2 mg) en IVD , J1

Predniso(lo)ne : 60 mg/m² (en 2 prises) PO ou IV, J1 à 5 à pleine dose, puis arrêt en 3j

Endoxan : 500 mg/m²/j IVL en 30 mn , J2 et J3.

Méthotrexate HD : **8 g/m² en perfusion de 24h** , J1. (1,6 g/m² en 30' puis 6,4 g/m² pendant les 23h30 suivantes). Voir section 7.2.1 pour les détails d'administration. NB : perfusion plus longue que dans le bras C1.

Acide folinique : 15 mg/m²/prise PO toutes les 6h à commencer 36 h après le début de la perfusion de MTX HD, soit 12h après la fin de la perfusion. Total de 12 doses ou adaptation à la MTXémie : voir section 7.2.2 pour les détails d'administration. NB : début différent de celui des bras B1 et C1.

Adriamycine : 60 mg/m² en perfusion de 1h, à J2 après la 1ère dose d'endoxan. .

IR triple : J2 à H24 du début de la perfusion de MTXHD=à la fin de celle-ci, cf doses du COP (section 5.31).

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Predniso(lo)ne	* *	* * * *	* *	* *	* *	Arrêt sur 3 j	
Vincristine	■						
Méthotrexate HD	○24						
Acide folinique		◆◆◆◆	◆◆◆◆	◆◆◆◆			
Endoxan		●	●				
Adriamycine		Δ1					
MTX + HC + CYT IR		↓					

SEQUENCE N°2

A commencer à J28 de la séquence n°1

Cytarabine : 50 mg/m² en injection sous cutanée toutes les 12 heures (soit 100 mg/m²/j), J1 à J5

VP16 : 150 mg/m² en perfusion de 90 minutes, J1 à J3 (dilution de 0,4 mg/ml)

Jours	1	2	3	4	5
Cytarabine SC	□ □	□ □	□ □	□ □	□ □
VP 16	✱	✱	✱		

SEQUENCE N°3

A commencer à J28 de la séquence n°2

Vincristine : 2 mg/m² (dose totale maximum 2 mg) IV, J1

Predniso(lo)ne : 60 mg/m²/j (divisé en 2 prises) PO ou IV, J1 à 5 , puis arrêt en 3j.

Endoxan : 500 mg/m²/j, IVL en 30 mn J1 et J2. Hyperhydratation de 3 l/m² PO ou IV jusqu'à 12 h après la dernière dose.

Adriamycine : 60 mg/m² en perfusion de 6h, à J1 après la 1ère dose d'endoxan.

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Predniso(lo)ne	* *	* *	* *	* *	* *	Arrêt sur 3 j	
Vincristine	■						
Endoxan	●	●					
Adriamycine	Δ						

SEQUENCE N°4

A commencer à J28 de la séquence n°2

Cytarabine : 50 mg/m² en injection sous cutanée toutes les 12 heures (soit 100 mg/m²/j), J1 à J5

VP16 : 150 mg/m² en perfusion de 90 minutes, J1 à J3 (dilution de 0,4 mg/ml)

Jours	1	2	3	4	5
Cytarabine SC	□ □	□ □	□ □	□ □	□ □
VP 16	✱	✱	✱		

6.0 MODIFICATIONS DES DROGUES EN CAS DE TOXICITE ou D'AGE < 1 AN

6.1 Convulsions

En cas de convulsions récidivantes, le clinicien devra contacter le responsable du comité SFOP lymphome pour envisager les modifications éventuelles d'utilisation de la drogue dans les cures suivantes.

6.2 Réactions anaphylactiques

En cas de toxicité grade IV menaçant la vie, secondaire au VP16, arrêter définitivement le VP16. Cependant, il peut s'agir d'une allergie au solvant et dans ce cas on peut utiliser l'ETOPOPHOS avec succès.

6.3 Néphrotoxicité

Pour les patients ayant une clairance à la créatinine inférieure à 60 ml/mn/ 1.73 m², contacter comité SFOP lymphome pour décider de la dose de méthotrexate dans les cures suivantes. On peut envisager de faire une dose test pour déterminer cette dose.

6.4 Cardiotoxicité

En cas de diminution de la fraction de raccourcissement \leq à 28 % ou de toute baisse significative et concordante de la fraction de raccourcissement et des autres paramètres ventriculaires, suspendre l'administration de l'adriamycine et discuter le problème avec un cardiologue.

6.5 Toxicité hépatique

Avant de commencer une cure de MTX HD : si les transaminases sont \geq à 20 fois la normale, appeler le coordinateur de l'étude pour la suite du traitement. Si les transaminases sont entre N x 10 et N x 20, attendre 48 h et recontrôler pour vérifier que le taux est décroissant.

6.6 Enfants d'âge < 1 an :

Administrer les drogues à 2/3 doses. Si la tolérance de la 1ère cure est bonne, envisager d'augmenter les doses surtout pour le MTX HD. Pour les IR, se reporter aux doses décrites dans les cures de COP.

6.7 COP d'attente

Dans certaines situations rares, une reprise de chimiothérapie aplasante peut s'avérer impossible. Dans ces cas (problèmes chirurgicaux ou post chirurgicaux non réglés, infection majeure non totalement guérie), il est préférable d'administrer un "COP d'attente" plutôt que de laisser le patient sans aucune chimiothérapie pendant un délai important (> 25 jours).

7.0 DETAILS D'ADMINISTRATION DU METHOTREXATE

Voir Appendix A pour les informations générales concernant les drogues.

7.1. DANS LES BRAS B4 et C1

7.1.1. MTX à haute dose et hyperhydratation:

- Pendant les 2 heures précédant le MTX : perfuser 250 ou 500 ml de bicarbonate à 14%o (selon le poids et l'âge de l'enfant, en se basant sur environ 125 ml/m²/h). S'assurer qu'une **diurèse correcte** (environ 100 ml/m²/h) a été obtenue et que le **pH urinaire est ≥ 7** avant de commencer le MTX HD.
- Le MTX HD (3 g/m² en 3 h dans le bras B4 et 8 g/m² en 4 heures dans le bras C1) est perfusé dans 250 ou 500 ml de glucosé à 5 % (selon le poids de l'enfant en se basant sur environ 125 ml/m²/h).
- Pendant les 2 heures suivant le MTX : perfuser 250 ou 500 ml de bicarbonate à 14%o (selon le poids et l'âge de l'enfant, en se basant sur environ 125 ml/m²/h).
- Assurer ensuite une hyperhydratation alcaline journalière sur la base de 3l/m². Elle est habituellement administrée par voie veineuse, pendant une durée de 48 heures dans le bras B1 (suivie d'une hydratation normale pendant les 24 heures suivantes) ou de 72 heures dans le bras C1.

⇒ L'alcalinisation est réalisée :

- soit par voie veineuse continue, avec 2/3 de G5% + 2g/l de KCl (apport potassique seulement si le syndrome de lyse est terminé) et 1/3 de bicar à 14%o, si l'on dispose d'une 2^e voie veineuse pour l'adriamycine.

- soit per os, avec des gelules de bicarbonate de sodium : 1 mEq/kg/6h, si l'on ne dispose pas d'une autre voie veineuse pour l'adriamycine.

- (en cas de difficulté à la prise orale, administrer le bicarbonate de sodium soit par voie veineuse rapide discontinue, en arrêtant l'adriamycine pendant cette administration et en rinçant bien la tubulure avant de la reprendre, soit en continu sur une voie veineuse périphérique).

⇒ Durée de l'hyperhydratation alcaline :

- elle est de 48h pour le bras B4, suivie de 24 h d'hydratation normale, après s'être assuré d'une élimination satisfaisante du MTX (methotrexatémie $< 0,15 \times 10^{-6}$ M). S'assurer également que le syndrome de lyse est terminé (concerne le 1er COPADM) et que l'hyperhydratation nécessaire pour l'endoxan n'est pas arrêtée prématurément (concerne les COPADM et la séquence 1).

- elle est de 72h pour le bras C1, après s'être assuré d'une élimination satisfaisante du MTX (methotrexatémie $< 0,15 \times 10^{-6}$ M). S'assurer également que le syndrome de lyse est terminé (concerne le 1er COPADM) et que l'hyperhydratation nécessaire pour l'endoxan n'est pas arrêtée prématurément (concerne les COPADM et la séquence 1).

⇒ Surveillance de l'hyperhydratation alcaline :

nécessite la surveillance de

- de la diurèse journalière qui doit être $\geq 2l/m^2/j$

- du pH urinaire à chaque miction ou par 6 h : si pH < 7 , redonner du bicarbonate (1 mEq/kg en gelule, ou 6 ml/kg de bicar à 14 %o = 1ml/kg de bicar à 84%o)

- du ionogramme sanguin et de la créatininémie chaque jour pendant l'hyperhydratation alcaline
- De toute façon, l'hyperhydratation alcaline, comme l'acide folinique, doit être poursuivie autant que nécessaire jusqu'à obtention d'un taux de méthotrexatémie non toxique $< 0,15 \times 10^{-6} \text{ M}$.

En cas d'administration du MTX HD en hopital de jour (séquence d'entretien) on peut utiliser le protocole suivant appelé "hopital de jour" dans les précédents protocoles.

- Injection IV de 1 mEq/kg

de bicarbonate de sodium en 5 minutes dans 50 cc de G5.

(10 ml de bicar de Na à 42 % : 5 mEq $\text{CO}_3 \text{H}^-$).

- Perfusion du MTX dans (250 à) 500 cc de G5 contenant 1 mEq/kg de bicarbonate de sodium en 3 heures, en s'assurant que le pH urinaire est ≥ 7 .
- Hyperhydratation 3 l/m² pendant 48 (bras B1), ou 72 (bras C1), heures, per os.
- Alcalinisation des urines pendant 48 (bras B1), ou 72 (bras C1), heures par prise orale de tablettes de bicarbonate de sodium : 2 à 3 mEq/kg/jour en 4 fois.

7.1.2 Acide folinique (dérivé dl) : « rescue »

- La dose unitaire est de 15 mg/m² en arrondissant aux 5 mg supérieurs. La « rescue » est donnée par voie orale (ou intramusculaire ou intraveineuse) toutes les 6 heures. Elle commence 24 heures après le début de la perfusion de méthotrexate (H 24). L'injection intra rachidienne est réalisée avant la 1ère prise d'acide folinique.

- le nombre de prises prévues est de 12.

Cependant il sera ADAPTE en fonction de l'élimination du MTX plasmatique: cf tableau de méthotrexatémie en fonction du temps. Si l'on dispose de la méthotrexatémie en temps réel, on arrête l'acide folinique dès que la méthotrexatémie est $< 1,5 \times 10^{-7} \text{ M}$. ($< 0,15 \mu\text{mol/l} = < 0,15 \times 10^{-6} \text{ M}$)

- Prévoir un dosage de la méthotrexatémie à H 24, H 48 et H 72.

[En prévoir un supplémentaire à **H 120** au décours des COPADM du **groupe C** : en raison des IR de J4 et J6, il est possible d'observer une réélévation de la méthotrexatémie $> 2 \times 10^{-7} \text{ M}$; dans ce cas, reprendre l'acide folinique en suivant les recommandations du tableau.]

Celle-ci doit être mesurée jusqu'à ce que le taux soit $< 0,15 \mu\text{mol/l}$ ($1,5 \times 10^{-7} \text{ M} = 0,15 \times 10^{-6} \text{ M}$).

Si le taux de MTX à H 48 est $> 20 \mu\text{mol/l}$ ($> 2 \times 10^{-5} \text{ M}$), augmenter la dose d'acide folinique.

Si le taux de MTX à H 72 est $> 2 \mu\text{mol/l}$ ($> 2 \times 10^{-6} \text{ M}$), augmenter la dose d'acide folinique.

Si le taux de MTX à H 72 est $> 0,15 \mu\text{mol/l}$, mais $< 2 \mu\text{mol/l}$ ($> 1,5 \times 10^{-7} \text{ M}$, mais $< 2 \times 10^{-6} \text{ M}$), continuer l'acide folinique toutes les 6 heures jusqu'à obtention d'un taux $< 0,15 \mu\text{mol/l}$ ($< 1,5 \times 10^{-7} \text{ M}$)

Voir le tableau 7.4.pour les détails des doses à faire s'il est nécessaire de les augmenter.

7.2. DANS LE BRAS C3 (MTX en perfusion de 24h)

7.2.1. MTX à haute dose et hyperhydratation:

- Pendant les 2 heures précédant le MTX: perfuser 250 ou 500 ml de bicarbonate à 14%o (selon le poids et l'âge de l'enfant, en se basant sur environ 125 ml/m²/h). S'assurer qu'une **diurèse correcte** (environ 100 ml/m²/h) a été obtenue et que le **pH urinaire est ≥ 7** avant de commencer le MTX HD.
- Le MTX HD 8 g/m² en 24 heures est perfusé de la manière suivante :
 - 1,6 g/m² en 30 minutes dans 100 à 250 ml de glucosé à 5 %, puis
 - 6,4 g/m² en 23h 30 dans 500 à 1000 ml/m² de glucosé à 5 %, (selon le poids de l'enfant en se basant sur environ 125 ml/m²/h).
- Pendant les 24h de perfusion du MTX, assurer une hyperhydratation alcaline (qui sera poursuivie pendant les 48h suivantes) sur la base de 3l/m². Pour le calcul de l'hydratation, tenir compte de la quantité de glucosé dans lequel est dilué le MTX.

⇒ L'alcalinisation est réalisée :

- soit par voie veineuse continue, avec 2/3 de G5% + 2g/l de KCl (apport potassique seulement si le syndrome de lyse est terminé) et 1/3 de bicar à 14%o. Arrêter la perfusion de bicar pendant la perfusion d'adriamycine.
- soit per os, avec des gelules de bicarbonate de sodium : 1 mEq/kg/6h.
- soit administration du bicarbonate de sodium par voie veineuse rapide discontinuée

⇒ Durée de l'hyperhydratation alcaline :

- elle est de 72h après s'être assuré d'une élimination satisfaisante du MTX (methotréxatémie < 0,15 x 10⁻⁶ M). S'assurer également que le syndrome de lyse est terminé (concerne le 1er COPADM) et que l'hyperhydratation nécessaire pour l'endoxan n'est pas arrêtée prématurément (concerne les COPADM et la séquence 1).

⇒ Surveillance de l'hyperhydratation alcaline :

- nécessite la surveillance de
 - de la diurèse journalière qui doit être $\geq 2l/m^2/j$
 - du pH urinaire à chaque miction ou par 6 h : si pH < 7, redonner du bicarbonate (1 mEq/kg en gelule, ou 6 ml/kg de bicar à 14 %o = 1ml/kg de bicar à 84%o)
 - du ionogramme sanguin et de la créatininémie chaque jour pendant l'hyperhydratation alcaline
 - De toute façon, l'hyperhydratation alcaline, comme l'acide folinique, doit être poursuivie autant que nécessaire jusqu'à obtention d'un taux de méthotréxatémie non toxique < 0,15 x 10⁻⁶ M.

7.2.2. Acide folinique (dérivé dl) : « rescue »

- La dose unitaire est de 15 mg/m² en arrondissant aux 5 mg supérieurs. La « rescue » est donnée par voie orale (ou intramusculaire ou intraveineuse) toutes les 6 heures. Elle commence 36 heures après le début de la perfusion de méthotrexate (H 36). L'injection intra rachidienne est réalisée vers H24, mais de toute façon avant la 1ère prise d'acide folinique.

- le nombre de prises prévues est de 12.

Dans les autres bras, il est adapté en fonction de l'élimination du MTX plasmatique: cf tableau de méthotréxatémie en fonction du temps. Si l'on dispose de la méthotréxatémie en

temps réel, on arrête l'acide folinique dès que la méthotrexatémie est $< 1,5 \times 10^{-7}$ M. ($< 0,15 \mu\text{mol/l} = < 0,15 \times 10^{-6}$ M). Cependant, dans les COPADM (24) de ce bras, on sera très attentif à **ne pas arrêter trop tôt la rescue, en raison des IR**. Bien poursuivre la surveillance des méthotrexatémies comme indiqué dans le paragraphe suivant :

- Prévoir un dosage de la méthotrexatémie à H 24, H 48 et H 72 et à **H 120**.
(la poursuite de la MTXémie **au delà de H72** est motivée par les IR de J4 et J6 : il est en effet possible d'observer une **réélévation** de la méthotrexatémie $> 2 \times 10^{-7}$ M; dans ce cas, reprendre l'acide folinique en suivant les recommandations du tableau).

La méthotrexatémie doit être mesurée jusqu'à ce que le taux soit $< 0,15 \mu\text{mol/l}$ ($1,5 \times 10^{-7}$ M = $0,15 \times 10^{-6}$ M).

Si le taux de MTX à H 48 est $> 20 \mu\text{mol/l}$ ($> 2 \times 10^{-5}$ M), augmenter la dose d'acide folinique.

Si le taux de MTX à H 72 est $> 2 \mu\text{mol/l}$ ($> 2 \times 10^{-6}$ M), augmenter la dose d'acide folinique.

Si le taux de MTX à H 72 est $> 0,15 \mu\text{mol/l}$, mais $< 2 \mu\text{mol/l}$ ($> 1,5 \times 10^{-7}$ M, mais $< 2 \times 10^{-6}$ M), continuer l'acide folinique toutes les 6 heures jusqu'à obtention d'un taux $< 0,15 \mu\text{mol/l}$ ($< 1,5 \times 10^{-7}$ M)

Voir le tableau 7.4. pour les détails des doses à faire s'il est nécessaire de les augmenter

7.3 Interactions médicamenteuses et MTX HD

Faire très attention aux autres drogues prescrites pendant la cure :

- éviter une anesthésie générale pendant les 24 heures précédentes,
- interdire les médicaments pouvant déplacer la liaison MTX-albumine tels que : les antiinflammatoires non stéroïdiens incluant salicylates, sulfamides, kétoconazole. Eviter la pristinamycine et la ciprofloxacine avec lesquelles des accidents ont été observés.
- éviter l'association aux drogues néphrotoxiques
- en cas de Bactrim prophylactique, l'arrêter au moins 48h avant et 5 jours après le MTX HD.

7.4. Tableau pour calculer la dose d'acide folinique selon la méthotrexatémie.

Cf page suivante

Tableau pour calculer la dose d'acide folinique selon la méthotrexatémie.

Temps après le début du MTX	Concentration plasmatique du MTX ($\mu\text{mol/l}$) (ou concentration molaire)				
	< 0,15 ($1,5 \times 10^{-7}$)	0,15 - 2 ($1,5 \times 10^{-7}$ - 2×10^{-6})	2 - 20 (2×10^{-6} - 2×10^{-5})	20 - 100 (2×10^{-5} - 1×10^{-4})	> 100 ($> 1 \times 10^{-4}$)
H 48	Arrêt ^a	15 mg/m ² /6 h ^b	15 mg/m ² /6 h	10 mg/m ² /3 h	100 mg/m ² /3 h
H 72	Arrêt	15 mg/m ² /6 h	10 mg/m ² /3 h	100 mg/m ² /3 h	1000 mg/m ² /3 h
H 96	Arrêt	15 mg/m ² /6 h	10 mg/m ² /3 h	100 mg/m ² /3 h	1000 mg/m ² /3 h
H 120 ^c	Arrêt	15 mg/m ² /6 h	10 mg/m ² /3 h	100 mg/m ² /3 h	1000 mg/m ² /3 h

Notes du tableau:

a. L'acide folinique peut être arrêté si la méthotrexatémie est $< 0,15 \mu\text{mol/l}$ à H 48

b. / 6 h signifie toutes les 6 heures

c. Au delà de H 120 , si nécessaire, l'acide folinique doit être poursuivi comme recommandé pour H 120 .

7.5. Indications de la carboxypeptidase en cas d'“ intoxication ” par le MTX

- Méthotrexatémie $> 10 \mu\text{M}$ plus de 42 heures après le début de l'administration d'un MTX-HD
ou
- Insuffisance rénale [créatininémie ≥ 1.5 x les valeurs normales observées avant le début du MTX-HD ou clairance de la créatinine $< 60 \text{ ml/mn/m}^2$] associée à un retard à l'élimination du MTX [concentration $>$ moyenne + 2 écarts-types au moins 12 heures après le MTX-HD]
et

Possibilité d'administrer la CPG2 dans les 96 heures suivant le début du MTX-HD.

voir annexe B : recommandations de la SFOP pour l'utilisation et l'obtention de la carboxypeptidaseG2

8.0 Directives Histo et Cytopathologiques

8.1. Diagnostic

Le diagnostic, toujours réalisé sur le matériel prélevé soit par biopsie, dans la majorité des cas, soit par ponction cytologique dans des situations particulières, requiert une analyse morphologique complétée par une étude immunophénotypique et si possible cytogénétique et moléculaire.

8.1.1. Modalités de réalisation des prélèvements.

Le prélèvement diagnostique est obtenu après *biopsie chirurgicale* d'un ganglion superficiel ou d'un territoire extra-ganglionnaire, par ponction biopsie à l'aiguille d'une localisation profonde après repérage scannographique et/ou échographique, ou par ponction cytologique d'un épanchement ou de moelle osseuse.

La *ponction biopsie à l'aiguille* constitue le mode habituel de prélèvement des localisations profondes, en dehors de l'indication d'un geste chirurgical urgent. Elle s'effectue par voie transcutanée, après repérage échographique ou scannographique, selon la topographie et le volume de la tumeur. Les tumeurs abdominales, souvent volumineuses, sont habituellement ponctionnées après repérage échographique. Les tumeurs médiastinales nécessitent un examen scannographique pour repérer les axes vasculaires et les zones de réflexion pleurale.

La ponction biopsie est réalisée sous anesthésie générale dans la majorité des cas, en groupant d'autres gestes du bilan préthérapeutique.

On utilise, de préférence, des aiguilles à tru-cut, permettant de meilleurs prélèvements histologiques que les aiguilles à aspiration. Le calibre varie de 21 G (0,8 mm) à 18 G (1,2 mm), les calibres les plus petits étant utilisés pour les lésions profondes. Le prélèvement se fait par aspiration en réalisant 2 à 3 passages.

En cas de lésion trop petite ou trop profonde, il est nécessaire de recourir à d'autres techniques pour obtenir une biopsie (mini-laparotomie ou laparoscopie).

La ponction biopsie à l'aiguille peut être utilisée pour documenter une rechute. Par contre, les masses résiduelles, souvent fibreuses, nécessitent une biopsie chirurgicale.

8.1.2. Traitement des échantillons

8.1.2.1. Sur le lieu du prélèvement (service clinique, bloc opératoire, radiologie).

- **En dehors de la situation d'urgence**

Biopsie chirurgicale

Au bloc opératoire, le prélèvement est placé sur une compresse stérile non tissée, bien imprégnée de sérum physiologique pour éviter toute possibilité de dessiccation. Il doit parvenir le plus rapidement possible dans le laboratoire d'Anatomie Pathologique (15 à 30 minutes est la durée optimale, il est impératif de ne pas dépasser 1 heure).

Ponction biopsie à l'aiguille

Le matériel est recueilli sur une lame pour effectuer des empreintes cytologiques, puis placé dans un liquide fixateur (formol tamponné ou AFA) pour l'examen histologique et l'immunomarquage. Chaque fois que possible, un des prélèvements est placé dans un flacon contenant un milieu de culture (RPMI) pour l'étude cytogénétique et un fragment sera posé sur une compresse non tissée humide pour congélation dans l'azote liquide.

Ponction d'épanchements

Les liquides d'ascite et d'épanchement pleural sont recueillis sur tube sec ou sur EDTA. Si l'analyse ne peut être effectuée le jour même, le recueil sur héparine est préférable pour la conservation cellulaire. Des flacons héparinés spéciaux contenant un milieu de culture (RPMI) sont nécessaires pour l'étude cytogénétique.

Ponction de moelle

Il est recommandé de procéder en deux temps pour le recueil du matériel : la première aspiration de quelques gouttes est utilisée pour les frottis, l'aspiration suivante, de 2 à 3 ml, est recueillie sur héparine en vue de l'immunophénotypage, du caryotype (flacons spéciaux) et des études moléculaires (congélation cellulaire).

• **En situation d'urgence**

En cas de nécessité d'un geste thérapeutique immédiat, on peut être amené à faire des prélèvements en urgence et à les conserver dans des conditions optimales jusqu'à leur prise en charge par le laboratoire. Des consignes précises et le matériel adéquat doivent être disponibles sur le lieu du prélèvement.

Urgence chirurgicale

Il s'agit le plus souvent d'une urgence abdominale, de type occlusif, par invagination intestinale. Des empreintes doivent être réalisées lors du prélèvement. A partir d'une section d'un fragment à l'état frais apposée sur des lames (4 à 8 lames par exemple), séchées et gardées à température ambiante. Un petit fragment de 0.5 à 1 cm³ est placé dans un milieu de culture de type RPMI ou à défaut dans du sérum physiologique. Le reste de la pièce est placé dans le fixateur (formol tamponné ou AFA), le liquide de Bouin devant être impérativement évité.

Urgence médicale

On peut être amené à ponctionner en urgence un épanchement pleural compressif ou un liquide d'ascite qui seront recueillis sur héparine et maintenus à température ambiante. Il en est de même pour un prélèvement de moelle (frottis et tube hépariné).

Dans le cas particulier du lymphome de Burkitt, un diagnostic cytologique sur un prélèvement de bonne qualité, confronté aux données cliniques, peut être utilisé pour la mise en route du traitement.

8.1.2.2. Au laboratoire

• **Etape pré-analytique**

Prélèvements biopsiques

Dans la mesure du possible, la biopsie doit pouvoir être *divisée*, ce qui implique qu'elle soit de taille suffisante.

La *fixation rapide* dans du formol tamponné ou dans le fixateur AFA de fragments de la biopsie après la réalisation des empreintes est primordiale pour l'obtention d'un matériel de bonne qualité histologique.

Après *inclusion en paraffine* le fragment fixé sera coloré selon les techniques standards de l'hématéine-éosine et du Giemsa et les empreintes seront colorées par la technique de May Grunwald Giemsa.

Un ou plusieurs petits fragments placés dans des “ cryotubes ” seront *congelés* rapidement dans de l’azote liquide puis conservés à -80°C pour les études complémentaires immunohistochimiques et moléculaires.

Il est fortement conseillé qu’un fragment soit mis dans un *milieu de culture* (RPMI) pour être ensuite dissocié afin d’obtenir une suspension cellulaire permettant la mise en culture pour la réalisation d’une analyse cytogénétique. Lorsque le nombre de cellules obtenues est suffisant une étude immunophénotypique en *cytométrie en flux* peut être effectuée et des cellules viables peuvent être conservées.

Prélèvements liquidiens(épanchements, moelle)

Après soustraction d’un aliquot pour examen cytologique direct, les cellules mononucléées sont isolées sur gradient de densité (Ficoll). Une partie est utilisée à l’état frais pour les analyses à visée diagnostique, le reste du matériel est congelé dans des conditions adéquates pour des analyses différées et pour la constitution d’une cellulothèque.

- **Etape analytique**

L’examen histologique doit être confronté chaque fois que possible à l’examen d’empreintes cytologiques du matériel biopsié.

L’immunophénotypage complète maintenant l’analyse morphologique dans tous les cas. Cet immunomarquage réalisé le plus souvent sur coupes histologiques avec des techniques immunohistochimiques, le plus souvent l’immunoperoxydase, peut aussi être réalisé sur du matériel cytologique correspondant à des cytopins, des empreintes ou des frottis. Les marqueurs testés seront les antigènes de différenciation CD45 reconnaissant les cellules lymphoïdes, CD20, CD79a, et CD10 et BCL6 pour la différenciation B, CD3 pour les cellules T. D’autres marqueurs utiles la caractérisation de l’apoptose, BCL2 et du cycle cellulaire, Ki67, seront recherchés.

Les techniques de cytométrie en flux permettent de compléter les immunomarquages obtenus sur du matériel cytologique. Cette technique peut-être réalisées sur les prélèvements sanguins ou médullaires ou sur les cellules du matériel biopsique après dilacération.

Les études cytogénétiques sont un complément de plus en plus nécessaire à la caractérisation des proliférations lymphomateuses et sont particulièrement utiles dans les formes de diagnostic difficile comme les lymphomes de Burkitt atypique dits Burkitt like. Elles comportent les techniques de cytogénétique classique qui nécessite la mise en culture de cellules fraîches, mais aussi les technique de FISH et d’hybridation génomique comparative (CGH) qui peuvent être réalisées à partir du matériel congelé.

Ces dernières techniques peuvent être complétées par l’analyse en biologie moléculaire à partir d’ADN ou d’ARN recherchant des remaniements de gènes impliquant des oncogènes ou des expression géniques significatives.

L’évolution de ces dernières techniques nécessite de façon quasi indispensable que du matériel tumoral congelé soit conservé dans des conditions optimales pour une

utilisation ultérieurement en fonction des résultats des analyses d'expression géniques qui seront développées dans un avenir proche

Selon les SOR, l'analyse morphologique, histologique ou cytologique, et l'immunophénotypage qui la complète constituent le standard technique pour les relectures par des anatomo-pathologistes experts dans le cadre de protocoles thérapeutiques

La relecture histologique sera effectuée par un comité de cytologistes et d'anatomo-pathologistes et la classification de références sera celle de l'OMS publiée en 2001

8.2. Description des différentes catégories de lymphomes B

cf Annexe D

8.3. Comité des cytologistes et des anatomo-pathologistes de la SFOP

Comme cela a été précédemment souligné, il est souhaitable de continuer à centraliser le matériel anatomo-pathologique et cytologique des patients traités selon les recommandations du LMB 2001

Cette centralisation doit s'intégrer dans le cadre de travaux plus larges sur la biologie des lymphomes, tels que ceux qui se déroulent au sein de l'intergroupe Burkitt (IGBL) où les aspects morphologiques, immunohistochimiques et l'expression génique sont étudiés.

Outre la relecture centralisée des cas inclus dans le protocole et la participation à des travaux de recherche dans un cadre plus large, le comité fera un rendu régulier de ses travaux au groupe des pathologistes de la SFOP et organisera pour ces derniers des réunions ouvertes et régulières de travail.

EN RESUME

MATERIEL HISTOPATHOLOGIQUE ET CYTOLOGIQUE REQUIS POUR LES MALADES INCLUS DANS LES RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES LMB 2001 DE LA SFOP

1 Matériel histologique

- Envoyer de préférence un bloc représentatif de la lésion qui sera conservé dans la tumorothèque du protocole et sera restitué si cela est souhaité au pathologiste du centre correspondant à la fin de l'étude

- Ou bien une dizaine de lames blanches du bloc le plus représentatif sur lames superfrost ou silanées.

- accompagné si possible d'une lame d'empreintes colorée au MGG

- accompagné de la photocopie du compte rendu histologique

2 –Documents cytologiques seuls

- Envoyer au moins une lame colorée au MGG du ou des prélèvements tumoraux différents (moelle, ascite,...) et des lames d'immunophénotypage s'il a été effectué sur cytopspin ou empreintes. S'il s'agit des seuls documents d'archive du centre, ils seront restitués après lecture. Une banque d'images cytologiques sera alors constituée par le comité de cytologistes.

- Si un examen immunophénotypique a été réalisé en cytométrie en flux, joindre le CR de l'examen.

3- Envoi du matériel et des documents

Matériel histologique

Dr jacques BOSQ

Département de Pathologie, Institut Gustave Roussy

39 rue Camille Desmoulins, 94805 VILLEJUIF cedex France

tel 01 42 11 44 07, fax : 01 42 11 52 64, e-mail : bosq@igr.fr

Matériel cytologique seul

Dr Chantal BAYLE

Unité d'Hématologie, Institut Gustave Roussy

39 rue Camille Desmoulins, 94805 VILLEJUIF cedex France

tel 01 42 11 40 67, fax : 01 42 11 52 68, e-mail : bayle@igr.fr

- **Les conclusions de la révision des cas par le comité de cytologistes et d'anatomo-pathologistes seront communiquées aux contributeurs après chacune des réunions**
- **Si un avis diagnostique est demandé, une réponse intermédiaire sera donnée à la demande du cytologiste ou de l'anatomo-pathologiste du centre initial.**
- **Centralisation des documents pendant la durée de l'étude**

En raison de la possibilité de relectures répétées, et d'études complémentaires qui peuvent être réalisées en fonction de l'évolution des connaissances, il est nécessaire que les documents histologiques et cytologiques (en dehors de documents d'archives uniques, dont les images seront stockées sur CD) soient conservés dans les archives du comité de relecture histologique et cytologique jusqu'à la fin de l'étude.

Proposition de fiche pour l'anatomo-pathologiste(ou le cytologiste), à lui adresser avec la lettre de demande de matériel et qu'il joindrait à l'envoi du matériel

Nom

Prénom

Date de naissance

Prélèvement

N°

Localisation :

Diagnostic initial :

Ou compte rendu joint

Envoi du matériel

Bloc

le bloc peut être conservé

le bloc doit être renvoyé dans les meilleurs délais

Lames blanches

(lames superfrost ou silanées)

Fragments congelés

Mis à disposition oui

non

9.0 ASPECTS CHIRURGICAUX

9.1 Chirurgie au diagnostic

Les tentatives d'exérèse chirurgicale large sont inutiles et peuvent même être dangereuses. L'objectif d'une intervention chirurgicale au diagnostic est d'apporter un diagnostic précis selon des modalités les moins agressives possibles. Par contre, dans les formes très localisées, l'exérèse de la tumeur (ganglion isolé par ex) est faite en même temps que la biopsie (groupe A).

9.11 Tumeur(s) abdominale(s)

Il ne faut pas faire d'exérèse large ni de chirurgie de "réduction tumorale" en cas de lymphome abdominal étendu. La seule nécessité est d'obtenir un prélèvement biopsique tumoral suffisant pour faire le diagnostic histologique, les études immunologique et cytogénétique. Une exploration chirurgicale pour la classification en stade n'est pas non plus demandée par le protocole. Les modalités chirurgicales ne doivent pas retarder le début de la chimiothérapie de plus de 48 h.

En fait, **il est souvent possible de faire un diagnostic par cytologie, d'un liquide d'ascite ou d'un frottis médullaire**, ce qui permet d'éviter une biopsie. En cas d'ascite, un nombre suffisant de cellules peut être prélevé pour le diagnostic histologique et l'étude des marqueurs biologiques. Bien qu'une biopsie chirurgicale soit le moyen d'obtenir la plus grande quantité de tissu tumoral pour un diagnostic précis, des **biopsies à l'aiguille** (ou des cytologies par aspiration à l'aiguille) dans des mains entraînées permettent d'obtenir le diagnostic dans d'aussi bonnes conditions.

Une résection chirurgicale initiale est seulement indiquée dans les cas de tumeurs localisées iléo-caecale généralement révélées par une invagination intestinale aiguë. Il est important alors de prélever un ou plusieurs ganglions mésentériques pour analyse histologique.

9.12 Masse médiastinale

En cas de masse médiastinale, essayer de faire un diagnostic soit par étude d'un liquide pleural, soit par cytologie ou biopsie d'une masse ganglionnaire régionale. En cas de nécessité de biopsie médiastinale, essayer d'obtenir du tissu tumoral par médiastinoscopie, thoracoscopie ou biopsie transpariétale. Ne recourir à la thoracotomie que lorsqu'il n'y a pas de compression médiastinale menaçante.

9.13 Tumeur osseuse

En cas de lésions osseuses isolées, il est nécessaire de faire une biopsie chirurgicale de cette lésion pour le diagnostic. Ses modalités ne doivent pas compromettre la stabilité ou la solidité osseuse, ni retarder le début de la chimiothérapie. La lésion doit être documentée par radiographies et scintigraphie osseuse.

9.14 Voies veineuses

Le traitement comporte une chimiothérapie intensive et parfois prolongée. De plus des transfusions et une antibiothérapie par voie veineuse sont souvent nécessaires. La pose d'une voie veineuse centrale est donc recommandée pour les patients du groupe B et C, mais également pour les patients du groupe A en raison de l'adriamycine à administrer en perfusion de 6h..

9.2 CHIRURGIE SECONDAIRE

En cas de masse résiduelle au décours du premier CYM pour le groupe B, ou du 2^e CYVE pour le groupe C, la nature histologique de cette lésion doit être vérifiée : si possible faire une résection de la totalité de la masse ; si cela n'est pas possible sans danger ou mutilation, faire une biopsie la plus large possible (par exemple, ne pas faire d'ovariectomie bilatérale, mais des biopsies des 2 ovaires). Si l'étude histologique montre uniquement de la fibrose et de la nécrose, le patient est considéré en rémission et continuera le traitement protocolaire. En cas de résidu avec des cellules tumorales viables (et même si ce résidu a été enlevé en totalité), le patient du groupe B doit être changé de bras de traitement et traité selon le bras C3. Le patient du groupe C est considéré comme un échec et sera traité selon une phase II en cours ou à la discrétion du médecin.

Il peut exister des images séquellaires au niveau d'un organe initialement atteint, en particulier au niveau du foie ou des reins. Ces images ont souvent < 1 cm de diamètre. Dans de telles circonstances, discuter avec le chirurgien de l'intérêt et des risques d'enlever de telles lésions. L'intervention doit être prévue de façon à pouvoir être faite dès la sortie d'aplasie du 1^{er} CYM ou du 2^eme CYVE, afin de minimiser le délai nécessaire pour commencer la cure suivante de chimiothérapie.

Si une chirurgie n'est pas possible, en discuter avec le coordinateur de l'étude.

9.3 Lésions osseuses résiduelles

Les images radiologiques et scintigraphiques ne sont souvent pas normalisées au décours de la consolidation. Chez les patients pour lesquelles les images font craindre la persistance d'une maladie encore évolutive, il convient de faire une biopsie de la lésion.

10.0 BILANS

10.1. BILAN INITIAL

- a) Histoire et **examen clinique complet**
- b) **NFS** détaillée.
- c) **LDH**
- d) Bilan sanguin
 - **ionogramme sanguin avec urée, créatininémie, calcémie, phosphorémie,**
 - **acide urique,**
 - **bilan hépatique** avec transaminases et gammaGT.
- e) Sérologies VIH, VHB, VHC (optionnelles, après consentement en vue des transfusions)
- f) **Myélogramme (2 secteurs)**. En cas de lymphome à grandes cellules, il est recommandé de faire aussi 2 BM.
- g) **Ponction lombaire** avec glycorachie, protéinorachie, numération cellulaire et cytopspin
- h) Bilan radiologique
 - NB : mesurer les masses tumorales dans 2, ou si possible 3, dimensions.**
 - dans tous les cas:
 - 1) radio de **thorax** face et profil
radio du **cavum** de profil
 - 2) **échographie abdominale**
 - selon les cas:
 - 3) scanner ou IRM abdominal (obligatoire en cas de maladie localisée pour confirmer ce stade localisé et en cas de difficultés d'interprétation de l'échographie, sinon optionnel).
 - 4) scintigraphie osseuse si point d'appel clinique ou si atteinte ORL, sinon optionnelle.
 - 5) radiographies du squelette (optionnelles)
 - 6) scanner ou IRM de la tête ou du rachis : nécessaire en cas d'atteinte clinique ou du LCR , sinon optionnel
 - 7) échographie testiculaire (en cas de signes cliniques, sinon optionnelle)
- i) Evaluation de la fonction cardiaque par **échographie cardiaque** avant le début du premier COPAD ou COPADM (ou en cas d'impossibilité liée à l'état du malade avant le début du 2ème COPADM).
- j) Etude spéciale. Voir la section **anapath** (section 8.0)

Groupe B :Tableau de Surveillance

	Avant Tt	Avant COPADM1 (réponse au COP)	Avant COPADM2	Avant CYM1	Bilan RC	Avant CYM2
examen clinique	X	X	X	X	X	X
NFS	X	X	X	X		X
bilan sanguin	X LDH	X	X	X		X
sérologie HIV	x					
myélogramme	X	X si + initial ^t	X si initial ^t + et pas en RC		X si + initial ^t	
LCR	X	lors inj. IR	lors inj. IR	lors inj. IR		lors inj. IR
Rx thorax et cavum	X	X si + initial ^t	X si initial ^t	X si initial ^t	X si + initial ^t	
écho abdo	X	X si + initial ^t	X si pas en RC	X si pas RC	X si + initial ^t	
scanner ou IRM si loc. particulière	x	X évaluer site atteints	X évaluer sites atteints si absence de RC		X	
scintigraphie osseuse	x				X si + initial ^t	
clairance créatinine (EDTA) si créatinémie anormale		X et si dysfonctionnement rénal pdt COP	X			
biopsie	X				X si masse résiduelle (précédée d'1 TEP si possible)	
écho cardiaque		X				

Bilan sanguin = urée, créatinine, électrolytes, SGOT, SGPT.

X = examen obligatoire

x = examen obligatoire si indication clinique, sinon optionnel

Si + initial^t = en cas d'atteinte initiale

10.2 SURVEILLANCE PENDANT LE TRAITEMENT :

cf tableaux pour les groupes B et C

NB. ne sont pas décrits ni dans le tableau, ni dans la liste ci-dessous :

- les examens de surveillance du syndrome de lyse (cf section 12.6)
- les examens de surveillance après MTX HD (cf section 7.1 et 7.2)

10.2.1. Surveillance du traitement

- **Avant chaque début de cure** de chimiothérapie, faire :
 - Numération complète
 - ionogramme sanguin, créatinine, transaminases, gamma GT(si la créatinémie est anormale pour l'âge, faire une étude de la filtration glomérulaire par clairance à l'EDTA ou DTPA. Les patients chez lesquels on a observé un syndrome de lyse compliqué ou des perturbations de la fonction rénale pendant le COP ou au décours de la cure de chimiothérapie précédente doivent également avoir un telle étude avant l'administration du MTXHD)
- Examen du LCR lors de l'injection intrarachidienne
- Echographie cardiaque :
 - . si possible avant le 1^{ER} COPAD(M), sinon avant le 2^e
 - . avant les séquences 1 et 3 dans le groupe C
 - . dans les 3 mois qui suivent la dernière injection

10.2.2 Surveillance tumorale

- Avant le début du 1er COPAD M à J7, **pour évaluer la réponse au COP :**

Tous les sites tumoraux, y compris la moelle, être évalués par les examens radiologiques et cytologiques initialement positifs,

- Avant chaque cure de chimiothérapie
 - examen clinique
 - surveillance de la régression tumorale par des examens simples appropriés (par exemple, échographie abdominale, radiographie du thorax) jusqu'à obtention de la RC. Faire alors les examens plus invasifs (par ex : myélogramme) ou coûteux (par ex : IRM) pour confirmer la RC

- Après le 1^{er} CYM ou le 2^e CYVE, pour le **bilan de RC :**

Tous les sites initialement positifs doivent être réévalués par les examens appropriés.

En cas de masse résiduelle, un examen histologique est nécessaire pour déterminer si le patient est en RC ou a une tumeur viable.

Dans tous les cas où cela peut être fait, il est souhaitable de faire une TEP avant la chirurgie afin d'étudier la concordance entre la TEP et les données de l'examen histologique.

10.3 BILAN DE FIN DE TRAITEMENT

Le mois suivant la dernière cure de chimiothérapie, le patient doit avoir un bilan de fin de traitement comportant tous les examens initialement pathologiques.

Ne pas oublier de prévoir l'échographie cardiaque dans les 3 mois qui suivent la dernière injection d'adriamycine

GROUPE C: Tableau de surveillance

	Avant Tt	Avant COPADM1 (réponse au COP)	Avant COPADM2	Avant CYVE 1	Avant HDMTX	Avant CYVE2	Bilan RC	Avant séq 1
examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X
NFS	X	X	X	X	X	X		X
bilan sanguin	X LDH	X	X	X	X	X		X
sérologie HIV	x							
myélogramme	X	X si + initial ¹	X si + initial ¹ et si pas encore en RC	X si + initial ¹ et si pas encore en RC		X si pas CR	X	
LCR LCR lors de IR	X	X	X	X (si CNS+)	X	X (si CNS+)	X	X
Rx thorax et cavum	X	X si + initial ¹	X si + initial ¹	X si + initial ¹			X	
écho abdo	X	X si + initial ¹	X si + initial ¹ et pas encore en RC	X si + initial ¹ et pas RC		X si + initial ¹ et pas encore RC	X	
scanner ou IRM si loc. particulière	x	X évaluer site atteints		X évaluer sites atteints si absence de RC			X évaluer sites atteints si absence de RC	
scintigraphie osseuse	x			X si + initial ¹			X si + initial ¹	
clairance créatinine (EDTA) si créatinémie anormale		X si dysfonction ¹ rénal pdt COP	X		X			X
biopsie	X						X si masse résiduelle (précédée d'1 TEP si possible)	
écho cardiaque		X						X

Bilan sanguin = urée, créatinine, électrolytes, SGOT, SGPT.

X = examen obligatoire

x = examen obligatoire si indication clinique, sinon optionnel

Si + initial¹ = en cas d'atteinte initiale

10.4 SUIVI ET EVALUATION DES SEQUELLES

Les patients doivent être vus cliniquement tous les mois pendant la première année suivant le début du traitement. Les examens complémentaires dépendent des symptômes cliniques et de la (des) localisation(s) initiale(s) de la tumeur. Il ne faut pas faire de ponction lombaire et de myélogramme systématique chez des patients asymptomatiques.

Après la première année, les patients sont vus tous les 3 mois pendant 6 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à un recul de 3 ans après la fin du traitement. Il n'y a pas de rechute au delà de 18 mois dans les lymphomes de Burkitt, et donc il n'y a aucune indication à faire des examens de surveillance tumorale au delà de ce délai, par contre des rechutes plus tardives peuvent se voir dans les lymphomes à grandes cellules.

Par la suite, la surveillance est annuelle. Un suivi prolongé est important pour la surveillance des effets tardifs potentiels du traitement, en particulier, la cardiotoxicité et la stérilité.

10.4.1 Surveillance cardiaque

Une échographie cardiaque doit être faite dans les 3 mois qui suivent la fin du traitement avec en particulier la mesure de fraction de raccourcissement ventriculaire gauche. Si elle est normale, l'échographie cardiaque doit être répétée un an après, et si elle est encore normale, tous les 5 ans.

En cas d'anomalie échocardiographique, un avis doit être demandé au cardiologue pour évaluation de la situation actuelle et les modalités de prise en charge ultérieure.

10.4.2 Evaluation gonadique

Garçons

Les garçons doivent avoir une évaluation clinique testiculaire et une évaluation du taux plasmatique de la testostérone, de LH et de **FSH à distance de la fin de la puberté**. Il est recommandé de faire au minimum 2 évaluations à 2 ans d'intervalle. Un spermogramme doit être envisagé.

Filles

Les interroger sur leur cycle. Noter la date des premières règles, faire au moins un dosage d'oestradiol, de LH et de FSH à la fin de la puberté, ou plus si les cycles ou si les dosages hormonaux sont anormaux.

10.5 EN CAS DE PROGRESSION TUMORALE OU RECHUTE OU DE DECES

Ces événements doivent être immédiatement signalés.

En cas de progression/rechute, discuter avec le responsable du comité SFOP lymphome B de la meilleure stratégie thérapeutique.

11.0 QUELQUES RECOMMANDATIONS DE "SUPPORTIVE CARE"

11.1 Voies d'abord veineux

Il est recommandé de poser une voie d'abord centrale, soit un cathéter [en particulier pour les traitements courts comme les groupes A (perfusion d'adriamycine en 6h) et B], soit un site implantable, avant ou peu de temps après le début du traitement, en raison des cures de chimiothérapie répétées, de l'hyperhydratation souvent nécessaire, de la mise sous antibiotiques et des transfusions éventuelles.

11.2 Antibiothérapie prophylactique

Les patients du groupe C doivent recevoir du **Bactrim** à partir des cures de CYVE (CYVE n°1 pour les patients sans atteinte neuro méningée, CYVE n°2 pour les patients avec atteinte neuroméningée), et ceci jusqu'à 3 mois après la dernière cure du traitement. La dose recommandée est de 25 mg/kg/j 3 jours par semaine. Le Bactrim doit être arrêté au moins 48h avant et 5 jours après une cure de méthotrexate à haute dose.

11.3 Fièvre et neutropénie

Les patients auront à plusieurs reprises une neutropénie profonde et seront donc exposés à un risque important d'infection bactérienne. L'expérience des protocoles LMB montrent qu'après les cures de COPADM et de CYVE les patients ont une neutropénie fébrile dans environ 80 % des cas avec nécessité d'hospitalisation. Ceux qui deviennent fébriles doivent être explorés rapidement. Si le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 500/mm³, le patient doit être hospitalisé, et des antibiotiques à large spectre commencés après les prélèvements bactériologiques appropriés. Si aucune cause n'est trouvée à cette fièvre et si elle persiste ainsi que la neutropénie plus de 5 à 7 jours, la mise sous antifongiques doit être considérée. Il est recommandé que les antibiotiques à large spectre soient poursuivis jusqu'à ce que le chiffre de polynucléaires soit supérieur à 500/mm³ et le patient apyrétique depuis plus de 24 h.

11.4 G-CSF

Le G-CSF n'est pas donné systématiquement en prophylaxie. L'étude GL93 randomisée de la SFOP (*Patte, in press 2002*) n'a pas mis en évidence l'intérêt de son utilisation au décours des cures de COPADM et n'a pas permis de conclure pour les cures de CYVE en raison du faible nombre de cures étudiées. S'il est administré à titre prophylactique ou thérapeutique, il ne doit pas être commencé avant J7 du début de la cure et il devra être arrêté au moins 48h avant le début de la cure suivante. Il n'y a pas d'indication à donner du G-CSF au décours des cures de CYM.

11.5 Support transfusionnel

L'expérience acquise avec les protocoles LMB montre qu'environ 50 % des enfants sont transfusés en culot globulaire. Les transfusions de globules rouges sont indiquées pour corriger une anémie secondaire à la toxicité des drogues ou à une perte sanguine. Une thrombopénie est rare après les cures de COPADM à l'exception des cas avec une atteinte médullaire initiale, par contre elle est fréquente après les cures de CYVE. Des transfusions de

plaquettes doivent être utilisées chez des patients présentant des signes hémorragiques. En cas d'infection, il est recommandé de maintenir un taux de plaquettes supérieur à 20 000. Il est recommandé d'**irradier** les produits sanguins à la dose de 25 Gy.

11.6 Mucites

L'expérience des protocoles LMB antérieurs a montré qu'une mucite de grade 3 ou 4 est observée de manière fréquente ($\geq 50\%$ des cas) après les cures de COPADM et d'autant plus que la dose de MTX est élevée. L'expérience du protocole FRALLE 93 n'a pas montré une fréquence plus importante de mucites après les cures de COPADM où le MTX est administré en 24h. Il est néanmoins nécessaire de le vérifier dans ce protocole 2001 en raison du contexte tumoral différent.

La douleur de cette mucite doit être prise en charge de façon adaptée par des antalgiques. Il peut être nécessaire pendant cette période de recourir à une alimentation parentérale avec apport vitaminique.

Les cures de CYM sont habituellement bien supportées, aussi les patients peuvent retourner à leur domicile après ces cures.

11.7 SYNDROME DE LYSE

Une lyse rapide des cellules tumorales peut survenir dans les lymphomes et leucémies à cellules B et peut entraîner des complications métaboliques, appelé syndrome de lyse tumorale. Ce dernier peut être présent au diagnostic due au taux élevé de renouvellement cellulaire ou survenir lors de la mise en route du traitement antitumoral.

Les complications primaires du syndrome de lyse incluent une hyperuricémie, une hyperkaliémie et une hyperphosphatémie avec hypocalcémie secondaire. La combinaison de l'hyperuricémie et de l'hyperphosphatémie avec précipités intra rénaux peut être à l'origine d'une atteinte de la fonction rénale. L'insuffisance rénale entraîne à son tour une élévation du potassium, de l'urée et de la créatinémie sériques.

11.7.1 Examens pré-thérapeutiques

- 1) Echographie rénale permet d'évaluer une éventuelle infiltration rénale, ou une dilatation des voies excrétrices secondaires à une compression tumorale.
- 2) Radio de thorax (F + P)
- 3) Bilan sanguin avec ionogramme sanguin, acide urique, urée, créatininémie, phosphorémie, calcémie, et magnésémie.
- 4) Poids
- 5) TA
- 6) ECG

Une voie d'abord veineux doit être posée pour administration des solutés et prise en charge.

11.7.2 Mesures préventives

- 1) **Rasburicase (Fasturtec®) : 0,20 mg/kg/j en une perfusion journalière de 30 mn pendant 4 à 7 j, jusqu'à la fin de la lyse tumorale. Cette dose est en principe suffisante, mais il est possible que, dans les cas de très grosse masse tumorale, cette dose doive être augmentée, sous forme d'une injection supplémentaire 8 ou 12 h après, si sur le**

contrôle fait 6 à 8 h après, l'uricémie n'est pas normalisée au bout de ce délai. Ampoules de 1,5 mg (dose pour 7,5 kg) et de 7,5 mg (dose pour 37,5 kg). Pour le dosage de l'uricémie, utiliser des tubes spéciaux quand le patient reçoit du Fasturtec®.

Le syndrome de lyse a lieu en général pendant la préphase (COP ou corticoïdes). Sauf chez les mauvais répondeurs à la préphase, il n'est en général pas nécessaire de redonner du Fasturtec® pendant l'induction.*

2) **Hyperhydratation** par voie veineuse à commencer plusieurs heures avant le début de la chimiothérapie avec 3 l/m²/j, en commençant progressivement si nécessaire. Cet apport minimum doit être augmenté jusqu'à 5 l/m² si nécessaire. Il est classique d'alcaliniser avec 1/3 de bicarbonate à 14% et 2/3 de glucosé à 5% jusqu'à normalisation de l'uricémie. Ensuite remplacer le bicar par du sérum physiologique. En situation de normovolémie et d'hyperdiurèse bien contrôlée, on peut continuer avec du glucosé à 5% avec 3 ou 4g/l de NaCl.

3) Eviter l'apport de potassium, sauf en cas d'hypokaliémie importante

4) Il est habituellement recommandé de ne supplémenter en calcium qu'en cas d'hypocalcémie symptomatique.

Cependant, certains proposent, comme dans le protocole Fralle, de supplémenter systématiquement en calcium selon les modalités suivantes : 500 mg/m²/j de calcium élément dans le glucosé à 5 %.

Mais attention, en période d'alcalinisation; et ne jamais mettre sur la même voie veineuse des solutés alcalins et des solutés calciques (risque de précipitation et de dépôts calciques).

5) Maintenir une hyperdiurèse (400 à 500 ml/m²/4h) avec si nécessaire du furosémide 1 (à 2) mg/kg/injection. S'assurer que l'enfant n'est pas en hypovolémie par déshydratation ou 3^e secteur (dans ce dernier cas, on peut être amené à discuter une perfusion d'albumine auparavant). L'administration de furosémide entraîne une perte urinaire de Na, K, et Ca. Son utilisation oblige à une surveillance strict du iono sanguin et du poids.

6) Adaptation des apports à la surveillance bi ou triquotidienne des paramètres biologiques : ionogramme sanguin, créatininémie, uricémie, calcémie, phosphorémie

La chimiothérapie ne doit être commencée que lorsqu'on a obtenu une diurèse satisfaisante. En cas de masse tumorale importante et/ou d'une fonction rénale limite, la cure de COP (lymphomes B) doit être étalée sur 24-48 heures, en faisant les corticoïdes seuls pendant 12 à 24 heures et le lendemain la Vincristine et le Cyclophosphamide.

11.7.3. Surveillance pendant la chimiothérapie d'induction

1. Une surveillance stricte de la balance hydrique est indispensable :

- bilan entrées/sorties toutes les 4 heures

- ionogramme / 6 à 8 heures (ou plus fréquemment si nécessaire)

2. Surveillance de la fréquence cardiaque et de la TA, au minimum /4h.

3. Surveillance du poids 2 fois par jour.

4. Surveillance électrocardiographique sous scope : détecter des signes précoces d'hyperkaliémie, élévation de l'onde T, élargissement de l'intervalle QT.

11.7.4. En cas d'insuffisance rénale initiale

En cas d'insuffisance rénale initiale, 3 mécanismes sont possibles (et quelquefois intriqués), qu'il convient d'identifier pour agir de façon appropriée :

- **compression des voies urinaires excrétrices**, par exemple par une volumineuse tumeur pelvienne entraînant une dilatation pyélocalicielles : envisager la pose transcutanées de sondes de pyélostomie (ou la montée de sondes en double J, mais plus invasives et peut-être plus difficiles à poser) permettant d'assurer une diurèse correcte pendant la lyse tumorale.
- **néphropathie uratique** secondaire à la lyse tumorale spontanée : tentative de contrôle par alcalinisation et si nécessaire par furosémide, mais il peut être nécessaire de recourir à la dialyse si la fonction rénale ne se normalise pas avant le début de la chimiothérapie
- **infiltration tumorale rénale bilatérale**. Essayer d'obtenir une diurèse satisfaisante correcte en s'aider de furosémide. Ne commencer la chimiothérapie que si elle est correcte. Il peut être nécessaire de recourir à la dialyse avant ou en cours de chimiothérapie.

11.7.5. En cas de complications du syndrome de lyse :

- Hyperkaliémie:

- Si $K \geq 6$ mmol/l sans signes électriques :
 - 1) Résines échangeuses d'ions: Kayexalate® oral (plus efficace) ou rectal plus rapide : 1 g/kg/j.
 - 2) possibilités de traitement complémentaire selon contexte
 - diurétique de l'anse type LASILIX®
 - SALBUTAMOL 5 γ /kg IVL 5 mn
 - 3) Discuter le recours à l'hémofiltration
- Si hyperkaliémie avec signes ECG
 - 1) gluconate de calcium 10% 0,5ml/kg IVL 5mn (dose < 20ml)
 - 2) bicarbonate de sodium 2 mmoles/kg IV
 - 3) insuline 0,1 UI/kg/h + glucose 0,5g/kg/h et/ou SALBUTAMOL 5 γ /kg IVL 5 mn
 - 4) KAYEXALATE®
 - 5) Discuter le recours à l'hémofiltration

- Hyperphosphatémie (>3 mmol/l.):

Augmenter l'hyperhydratation (jusqu'à 5 l/m²/j) et maintenir un pH urinaire à 7.

Supplémentation en Ca Al (OH)3 (Lithiagel®): 30-50 mg/kg/dose, x 3/j PO

- Hypocalcémie:

ne supplémenter en calcium qu'en cas d'hypocalcémie symptomatique. Gluconate de calcium : 10% : 4 ml/kg/j.

Ne jamais mettre sur la même voie veineuse des solutés alcalins et des solutés calciques (risque de précipitation et de dépôts calciques).

Dialyse : Si malgré les mesures préventives, une insuffisance rénale se développe ou si des troubles métaboliques menaçants apparaissent, l'enfant doit être dialysé. Les **critères** de dialyse sont:

- $K > 7$ mmol/l (l'envisager si $K > 6$).
- Phosphate > 5 mmol/l (10 mg/dl) ou si $PxCa > 6,4$ mmol/l.

- Surcharge hydrique +/- oligurie malgré lasilix

***NB :1) complications possibles de l'urate oxidase :**

-risque de choc allergique (extrêmement rare, mais tableau clinique sévère. Habituellement lors des 1^{ères} mn de la 1^{ère} perfusion, d'où la consigne de rester près du malade au début de la perfusion. Risque en principe moins important avec Fasturtec® qu'avec l'Uricozyme®)

- hémolyse chez les patients ayant un déficit en G6PD

2) Dans les cas de lymphomes à très faible masse tumorale (stades 1 ou 2 ou lymphomes réséqués, avec un taux de LDH normal), l'utilisation de Fasturtec® peut n'être pas justifié. La prévention du syndrome de lyse se fait alors par une hyper hydratation alcaline associé à du Zyloric® (10 mg/kg/j PO).

12.0 CRITERES DE REPONSE

12.1 Evaluation de la maladie

Tous les sites anormaux au diagnostic doivent être réévalués selon les modalités appropriées. Celles-ci incluent l'échographie, le scanner et l'IRM pour les masses tumorales, les cytologies médullaires et du LCR (cytospin) pour la surveillance d'un envahissement médullaire ou de LCR. Le moment de ces investigations est décrit dans les sections 10 et 9.2.

12.2 Groupes B et C : Réponse au COP

Ce qui est important pour l'attitude thérapeutique, c'est la **non réponse**. Elle sera évaluée de la façon suivante :

- < 20 % de réduction tumorale mesurée par le produit des deux plus grands diamètres des lésions mesurables ou
- < 20 % de réduction du nombre de blastes L3 dans la moelle et/ou dans le LCR
- Maladie stable
- Progression tumorale
- Effet accordéon (réévolution tumorale après début de régression).

Les patients du groupe B qui sont non répondeurs au COP doivent être traités selon le bras C3.

12.3 Groupes B et C - Evaluation de la rémission après le CYM 1 (groupe B) ou le CYVE 2 (groupe C)

Rémission complète Disparition complète de toutes les tumeurs mesurables ou évaluables (à l'exception de l'os), absence de blaste dans la moelle osseuse et dans le LCR.
Continuer le protocole.

Considéré en RC Un patient pourra être considéré en rémission complète (RC) même si la(es) lésion(s) osseuses n'a(ont) pas complètement disparu, si les autres localisations de la maladie ont disparu. De même un patient peut être considéré en RC en cas de masse résiduelle à la condition que de larges biopsies aient montré l'absence de cellules viables. Une petite masse résiduelle non accessible à la chirurgie peut aussi être considérée en RC à la condition que tous les autres sites de la maladie aient disparu.

Maladie persistante Existence d'une maladie résiduelle prouvée histologiquement. Il est rappelé que toute tumeur mesurable devrait être enlevée chirurgicalement, ou biopsiée largement, pour documenter la rémission histologique, si possible après réalisation d'une TEP. (Section 9.2).

Progression tumorale Toute progression de plus de 25 % dans le produit des deux plus grands diamètres des tumeurs mesurables.
Apparition de nouvelles lésions.
Apparition ou réapparition de blastes L3 dans la moelle ou dans le LCR.

13: ORGANISATION DE LA SFOP→SFCE

Responsable du comité SFOP-lymphome B : Catherine PATTE

Institut Gustave Roussy, service de pédiatrie
39 rue Camille Desmoulins
94805 Villejuif Cedex

Tel : 01.42.11.41.80 ou 76

Fax : 01.42.11.52.75

Statistiques

Anne AUPERIN

Institut Gustave Roussy, service de statistiques
39 rue Camille Desmoulins
94805 Villejuif Cedex

Tel : 01.42.11.54.99

Fax : 01.42.11.52.58

Membres du comité SFOP lymphome B: A.BARUCHEL,C.BERGERON,C.COZE,G.LEVER
-GER, L. De LUMLEY, F. MECHINAUD,
J.MICHON, A. ROBERT, C.SCHMITT

**Membres du précédent comité anapath SFOP: lymphomes continuant dans le
panel 2001 :**

**C. BAYLE, F.BERGER, P. FELMAN, M. RAPHAEL (responsable),
D'autres membres rejoindront le comité**

Gestion des lames anapath :

J BOSQ .

CENTRES AYANT PARTICIPE aux ETUDES SFOP LMB précédentes

n° de centre	nom du centre	Investigateur
01 -	INSTITUT GUSTAVE ROUSSY - VILLEJUIF	Dr PATTE
02 -	LEON BERARD - LYON	Dr BERGERON
03 -	CHRU NANCY	Dr SCHMITT
04 -	CHU NANTES	Dr MECHINAUD-
05 -	HOPITAL ST JACQUES - CHU BESANCON	Dr PLOUVIER
06	HOPITAL DE LA TIMONE - MARSEILLE	Dr COZE
07 -	AMSTERDAM	Dr ZSIROS
08	HOPITAL C. NICOLLE - ROUEN	Pr VANNIER
09 -	INSTITUT CURIE - PARIS	Dr MICHON
10 -	CENTRE OSCAR LAMBRET - LILLE	Dr DEFASCHELLES
12 -	CHU ANGERS	Dr RIALLAND
13 -	HOPITAL NORD DE ST ETIENNE	Dr BERGER
14	HOSPICES CIVILS - STRASBOURG	Pr LUTZ
15 -	HOPITAL CLOCHEVILLE - TOURS	Dr LEJARS
16 -	CHU PURPAN - TOULOUSE	Dr ROBERT
17 -	HOTEL DIEU - CLERMONT FERRAND	Pr DEMEOCQ
19 -	HOPITAL AMERICAIN - REIMS	Dr BEHAR
20 -	CHU - CAEN	Dr BOUTARD
21 -	HOPITAL J. BERNARD - POITIERS	Dr MILLOT
22 -	CHU BORDEAUX	Pr PEREL
23 -	HOPITAL HURIEZ - LILLE	Dr NELKEN
24 -	CHRU HOPITAL SUD - RENNES	Pr LEGALL
25 -	CHU GRENOBLE	Dr PLANTAZ
27 -	CHU AMIENS	DR PAUTARD
28 -	HOPITAL LENVAL - NICE	Dr DEVILLE
29 -	CHU DUPUYTREN - LIMOGES	Pr DE LUMLEY
31 -	HOPITAL ST LOUIS - PARIS	Pr BARUCHEL
35	HOPITAL TROUSSEAU - PARIS	Pr LEVERGER
37 -	LYON DEBROUSSE	Dr BERTRAND
39 -	HOPITAL D'ENFANTS - DIJON	Dr COUILLAULT
40 -	HOPITAL ROBERT DEBRE - PARIS	Pr VILMER
41 -	BRUXELLES	Dr SARIBAN

14.0 BIBLIOGRAPHIE

Anderson J, Wilson J, Jenkin D, Meadows A, Kersey J, Chilcote R, Coccia P, Exelby P, Kushner J, Siegel S, Hammond D : Childhood non-Hodgkin's lymphoma. The results of randomised therapeutic trial comparing a 4-drug regimen (COMP) with a 10- drug regimen (SA2-L2). *New England Journal of Medicine* (1983) 308: 559.

Anderson J, Jenkin D, Wilson J, Kjeldsberf C, Sposto R, Chilcote R, Coccia P, Exelby P, Siegel S, Meadows A, Hammond G : Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA2-L2 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: a report of CCG-551 from the Children Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* (1993) 11: 1024.

Atra A, Gerrard M, Hobson R, et al. Improved cure rate in children with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL) and stage IV B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL)--results of the UKCCSG 9003 protocol. *Br J Cancer* 1998;77:2281-5.

Atra A, Imeson JD, Hobson R, et al. Improved outcome in children with advanced stage B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL): results of the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG) 9002 protocol. *Br J Cancer* 2000;82:1396-402.

Avet-Loiseau H, Hartmann O, Valteau D et al (1991). High-dose chemotherapy containing busulfan followed by bone marrow Transplantation in 24 children with refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation*, 8 : 465-472.

Bowman WP, Shuster JJ, Cook B, et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1996;14:1252-61.

Brecher ML, Schwenn MR, Coppes MJ, et al. Fractionated cyclophosphamide and back to back high dose methotrexate and cytosine arabinoside improves outcome in patients with stage III high grade small non-cleaved cell lymphomas (SNCCL): a randomized trial of the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:526-33.

Gentet JC, Patte C, Quintana E et al (1990). Phase II study of cytarabine and Etoposide in children with refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma : a study of the French Society of Pediatric Oncology. *Journal of Clinical Oncology*, 8 : 661-665.

Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, et al. Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin's lymphoma [see comments]. *N Engl J Med* 1997;337:1259-66.

Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996;14:925-34.

Michel G, Landman-Parker J, Auclerc MF, et al: Use of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor to increase chemotherapy dose-intensity: a randomized trial in very high- risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *J.Clin.Oncol.* 18:1517-1524, 2000

Murphy SB (1980). Classification, staging and results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphoma : dissimilarities from lymphoma in adults. *Seminars in Oncology*, 7 : 332-339.

Patte C, Leverger G, Michon J, Frappaz D, Robert A, Bertrand Y, Perel Y Berhendt H Gentet J, Thyss A. High survival rate of childhood B-cell lymphoma and leukaemia (ALL) as result of the LMB 89 protocol of the SFOP. Fifth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano 1992.

Patte C, Bernard A, Hartmann O et al (1986-a). High dose Methotrexate and continuous infusion Ara-C in children's non Hodgkin's lymphoma. *Pediatric Hematology Oncology*, 3 : 11-8.

Patte C, Philip T, Rodary C et al (1986-b). Improved survival rate in children with stage III and IV B-cell non Hodgkin's lymphoma and leukemia using a multiagent chemotherapy : results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. *Journal of Clinical Oncology*, 4 : 1219-29.

Patte C, Philip T, Rodary C et al (1991). High survival rate in advanced stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy. Results of a randomized trial from the French Pediatric Oncology Society (SFOP) on 216 children. *Journal of Clinical Oncology*, 9 : 123-32.

Patte C, Leverger G, Perel Y et al (1990). Updated results of the LMB 86 protocol of the French Pediatric Oncology Society (SFOP) for B-cell non Hodgkin's lymphoma (B-NHL) with CNS involvement (CNS+) and B-ALL. *Medical and Pediatric Oncology*, 18 : abstract SIOP n°397.

Patte C, Auperin A, Michon J et al (2001). The SFOP LMB89 protocol : highly effective multi-agent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with b-cell lymphomas and 13 leukemia. *Blood*, 97:3370-3379

Philip T, Hartmann O, Biron P et al (1988). High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in partial remission after first-line induction therapy for diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 6 : 118-1124.

Patte C, Laplanche, Bertozzi AI et al : G-CSF in induction treatment of children with non Hodgkin's lymphoma : a randomized study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *J Clin Oncol* janvier 2002 in press

Philip T, Hartmann O, Michon J et al (1993). Curability of relapsed childhood B-cell non Hodgkin's lymphoma following intensive first line therapy. *Blood*, 81 : 2003-2006.

Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999;94:3294-306.

Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD et al (1992). Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood : A report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood*, 80 : 2471-2478.

Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R et al. (1995). Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence : Results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *Journal of Clinical Oncology* 13 : 359-372.

Rubino C, Laplanche A, Patte C, Michon J. Cost-minimization analysis of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with non-Hodgkin's lymphoma [see comments]. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:750-5.

ANNEXES

ANNEXE A : INFORMATION GENERALE SUR LES DROGUES

VINCRIStINE (Oncovin^R)

Présentation	Solution injectable. Flacon de 1 mg/1 ml
Conservation	A 2-8°C au réfrigérateur
Stabilité	Solution (0-6° C) 3 ans. Soluté dilué à 20 µg/ml dans serum phy. ou de G5%: stable pendant 30 j à 2-6° C ou 5 j à t° ambiante.
Administration	En injection intraveineuse directe. La dose varie de 1 à 2 mg/m ² (dose maximum 2 mg) selon la cure. Si l'injection est faite en périphérique s'assurer que l'aiguille est bien dans la veine pour éviter une extravasation.
Toxicité	Nécrose locale en cas d'extravasation. Douleurs dans les machoires, paresthésie, constipation ou ileus paralytique, neurotoxicité. Alopecie. SIADH.

CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan^R)

Présentation	Flacon de 100 mg, 500 mg ou 1g pour à reconstituer
Conservation	A température ambiante
Reconstitution	100 mg : 5 ml eau ppI 500 mg : 25 ml eau ppI Peut être dilué dans sérum phy ou du G 5%
Stabilité	Flacon non reconstitué stable pendant 5 ans à température ambiante. Une solution de cyclophosphamide conservée à 4°C est stable pendant 28 jours. La solution reconstituée (20 mg/ml) gardée à température ambiante doit être utilisée dans les 8 heures.
Administration	La dose varie selon les cures de 300 mg/m ² (COP) à 500 mg/m ² par injection. L'injection intraveineuse se fait en 15 à 60 mn selon la dose. Le mesna n'est pas nécessaire si une hyperhydratation est correctement administrée.
Toxicité	Myélosuppression, nausées, vomissements, alopecie, cystite hémorragique, stérilité, 2des tumeurs incluant leucémies et cancers vésicaux.

PREDNISONNE (Cortancyl^R) ou PREDNISOLONE (Solupred^R ou Hydrocortancyl^R)

Présentation	Comprimés à 5 et 20 mg.
--------------	-------------------------

Conservation Température ambiante

Administration 60 mg/m² per os en 2 prises journalières.

Toxicité Obésité, hirsutisme, rétention hydrosalée, hypertension, irritabilité, glycosurie et hyperglycémie, pancréatite, convulsion et instabilité mentale.

Peut être remplacé par :

METHYL PREDNISOLONE (Solumédrol^R) pour injection intra-veineuse

Présentation Flacon de 20, 40 et 120 mg avec ampoule de solvant de 1 ml, 2 ml, 2 ml.

Administration Administré par voie intraveineuse lente

DOXORUBICINE ou ADRIAMYCINE (Adriablastine^R ou Doxorubicine^R)

Présentation Flacon de lyophilisat à dissolution rapide de 10, 20,50 et 150 mg
Flacon de 10, 20, 50 mg en solution (2 mg/ml)

Conservation Solution à 2-8° au réfrigérateur
La poudre peut être gardée à température ambiante à l'abri de la lumière.

Stabilité Poudre : 3 ans à température ambiante. Solution 18 mois à 2-4° C dans un réfrigérateur.

La solution reconstituée (100 µg/ml) dans du G5 ou du sérum physiologique est stable pendant 28 jours au réfrigérateur et 24h à température ambiante. Les solutions doivent être gardées à l'abri de la lumière pendant le stockage ou pendant l'administration, à moins que la concentration soit >500 µg/ml et que la préparation vienne d'être faite. La dégradation par la lumière peut être importante si la concentration < 100 µg/ml.

Sont susceptibles d'altérer la stabilité des molécules d'anthracyclines: le bicarbonate de sodium à toute concentration, la dexaméthasone (Soludécadron*), les acides aminés (Vamine*, Totamine*, Primene*, Vaminolact*, etc...), le Phocytan*, l'albumine humaine à ≥ 25 mg/mL, l'héparine à ≥ 1,3 U/mL.

En pratique: l'adriamycine ne doit pas être mélangée à tout autre produit dans sa seringue et sa tubulure.

Sont susceptible de provoquer l'**adsorption** des molécules d'anthracyclines ou d'altérer leur stabilité: le verre, le polytétrafluoroéthylène, le polyéthylène, le fer (Fe³⁺) et l'aluminium, les plastiques (polystyrènes).

N'ont pas ce type d'interaction et **sont donc conseillés pour cet usage**: le verre siliconé, les silicones, le polypropylène, le polyvinylechloride (PVC), Ceci concerne le matériel suivant: seringues, tubulures, catheters et chambres implantables. La plupart des matériels utilisés en pédiatrie sont conforme à ces impératifs de "matériau".

- Administration** Dans ce protocole, la dose d'adriamycine est de 60 mg/m² : elle est administrée en perfusion continue de **6 h dans les groupes A et B**, mais seulement de **1 heure dans le groupe C** en raison de l'administration du MTX HD sur 24h. Elle est à diluer dans du G 5%, dans un volume tel que la concentration d'anthracyclines soit de 1mg/mL, et dans une seringue pour "pousse seringue" en polypropylène ou en PVC avec une tubulure de pousse seringue en polypropylène ou en PVC . Envelopper cette seringue dans du papier aluminium pour protéger de la lumière. Pour éviter un contact prolongé avec des solutions de pH alcalin qui entraîne une hydrolyse de la drogue, il faut perfuser la doxorubicine par une voie différente de celle permettant l'administration des solutés alcalins après le méthotrexate à haute dose dans les cures de COPADM et les séquences 1.
- Toxicité** Cardiotoxicité. myélosuppression, ulcérations muqueuses, nausées, vomissements, alopécie.
Nécrose locale en cas d'extravasation. Le traitement "curatif" de cette complication comprend, outre l'arrêt immédiat de la perfusion, l'injection "in situ" de solution isotoniques (14%) de bicarbonate et de corticoïdes, éventuellement l'application de compresses imbibées de DMSO et un avis chirurgical en urgence pour envisager si nécessaire l'excision des tissus atteints (seule à même d'arrêter le processus de nécrose des tissus).

METHOTREXATE (Méthotrexate ou Ledertrexate^R)

- Présentation** Solution injectable
5 mg dans 2ml, 500 mg dans 20 ml,
25 mg dans 1 ml, 1g dans 40 ml.
50 mg dans 2 ml, 5g dans 200 ml
- Conservation** Température ambiante.
- Stabilité** La solution de 25 mg/ml : 3 ans. Les autres préparations : 2 ans à température ambiante. Bien qu' une réutilisation ne soit pas recommandé par les laboratoires, une préparation de méthotrexate, si elle a été manipulée dans des conditions aseptiques, est stable pendant 28 jours à 2 - 6°C dans un réfrigérateur (protégée de la lumière).
Les solutions à 1 - 10 mg/ml dans du G5 ou 1,25 - 12, 5 mg/ml dans du sérum physiologique sont stables pendant 28 jours à 4° dans des poches en PVC.
- Administration** Dose variable selon le bras de traitement et l'atteinte ou non du système nerveux central. Suivre les détails dans la section spéciale n°7.
- Toxicité** Neurotoxicité, dysfonctionnement hépatique, dépression médullaire, défaillance rénale. Inflammation, ulcération, et saignement des muqueuses. En outre, les injections intrarachidiennes peuvent être compliquées de maux de tête, raideur rachidienne, léthargie, nausées et vomissements, convulsions et crises convulsives.

ETOPOSIDE = VP16 (Vepeside^R ou Etoposide^R)

- Présentation** Ampoule de 100 mg/5ml.
- Conservation** A température ambiante pendant 5 ans.
- Reconstitution** En général, diluer dans du sérum physiologique (ou du G5% avec électrolytes) à une dilution recommandée de 0,4 mg/ml. En cas de problème de volume, on peut recourir à la dilution de 1mg/ml, mais elle doit être utilisée immédiatement.
- Stabilité** Les ampoules sont stables pendant 5 ans à température ambiante. A la concentration de 0,4 mg/ml dans du sérum physiologique, la solution est stable pendant 96 heures à température ambiante et à un éclairage fluorescent normal.
- Administration** 100 - 200 mg/m² (dépendant de la cure) en perfusion veineuse pendant 1 à 2 heures, protégé de la lumière. **Attention** : une hypotension sévère peut survenir si la perfusion est donnée trop rapidement. Eviter l'extravasation.
- Toxicité** Anaphylaxie (en particulier lors du passage des 1ères gouttes de perfusion) ou allergie. Myélosuppression. Alopécie, maux de tête, fièvre, hypotension, nausées, vomissements, 2^{des} tumeurs incluant les leucémies.

CYTARABINE (Aracytine^R, Cytarbel^R)

- Présentation** Aracytine : Flacon de lyophilisat de 100 mg avec ampoule de solvant, Flacon de lyophilisat de 500 mg, 1 g et 2 g.
Cytarbel : ampoule de 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml, 500 mg/10 ml, 1 g /20 ml.
- Conservation** A température ambiante.
- Stabilité** Pendant 3 ans.
La solution reconstituée (dans du G5 ou du sérum physiologique) est stable pendant 7 jours.
- Administration** Les doses dépendent de la cure (voir les détails pour plus d'information).
- Toxicité** Myélosuppression, nausées, vomissements, diarrhée, inflammation et/ou ulcération et/ou saignement des muqueuses, fièvre et arthralgie, syndrome pseudo-grippal, alopécie, kérato-conjonctivite après HD (prévention par gouttes oculaires aux corticoïdes).

INTRA RACHIDIENNES

- Methotrexate** Ledertrexate^R : ampoules de 5mg/2ml ou de 25mg/ml (sans conservateur)

et prêt à l'emploi)

Cytarabine Aracytine^R : Flacon de lyophilisat de 100mg, à diluer dans sérum physiologique ; ne pas utiliser le solvant +++
[100 mg dilué dans 2 ml --> 0,8 ml pour 30 mg]

Cytarbel^R : Ampoule de 40mg/2ml (prêt à l'emploi)

Hydrocortisone Hydrocortisone Roussel^R (hémisuccinate): flacon de lyophilisat de 100mg, à diluer dans du sérum physiologique; ne pas utiliser le solvant
[100 mg dilué dans 2 ml --> 0,4 ml pour 15 mg]

ACIDE FOLINIQUE, dérivé dl (Folinate de calcium^R, Lederfoline^R, Osfolate^R)

Présentation Lederfoline^R : Comprimés de 5 mg, 15 mg, 25 mg,
Lyophilisat pour soluté buvable de 50 mg
Osfolate^R : Gelule de 5 mg

Soluté injectable : Ampoule de 1 ml = 2,5 mg, de 2ml = 5 mg
Flacon de lyophilisat à 50 mg, 100 mg, 200 mg, 350 mg

Conservation A température ambiante, à l'abri de la lumière.

Stabilité La solution reconstituée est à utiliser dans les 8 heures

Toxicité Réactions allergiques (rash, prurit et érythème)

NB : Il existe un dérivé L [levofolinate de calcium (Elvorine^R)] dont la posologie doit être diminuée de moitié.

SFOP – Groupe de pharmacologie

Protocole d'utilisation de la carboxypeptidase G2 dans les intoxications au méthotrexate

Document élaboré par Gilles VASSAL (Département de Pédiatrie et Laboratoire de Pharmacotoxicologie) et Sylvie DEMIRDJIAN (Département de Pharmacie Clinique),
Institut Gustave Roussy, Villejuif
Et Validé par le Groupe de Pharmacologie de la SFOP le 21 septembre 2001

1. Indications

- Méthotrexatémie > à 10 µM plus de 42 heures après le début de l'administration d'un MTX-HD
ou
- Insuffisance rénale [créatininémie ≥ 1.5 x les valeurs normales observées avant le début du MTX-HD ou clairance de la créatinine < 60 ml/mn/m²] associée à un retard à l'élimination du MTX [concentration > moyenne + 2 écarts-types au moins 12 heures après le MTX-HD] (voir n°9 : table et figure 1).
et
- Possibilité d'administrer la CPG2 dans les 96 heures suivant le début du MTX-HD.

2. Carboxypeptidase G2 :Principe et Mode d'action

- Enzyme bactérienne
- Hydrolyse le glutamate en position terminale du MTX et le transforme en DAMPA (acide 4-deoxy-4-amino-N¹⁰-méthylptéroïque), métabolite non toxique (fig.1).

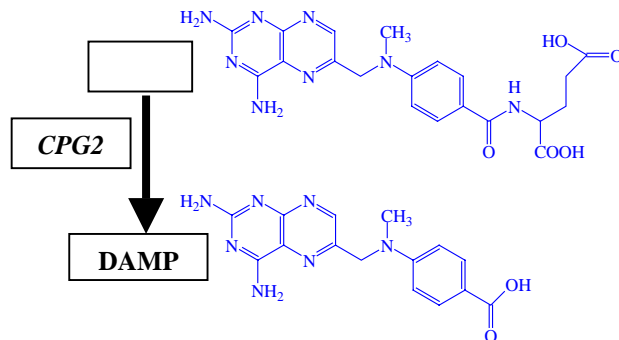


Figure 1 :
Mécanisme d'action de CPG2

- Assure un sauvetage de l'intoxication par hydrolyse du MTX circulant (diminution de 99% des concentrations circulantes de MTX dans les 15 minutes)
- Nécessité de poursuivre l'administration d'acide folinique car CPG2 n'hydrolyse pas le MTX intracellulaire
- Possibilité d'immunisation si le traitement est répété

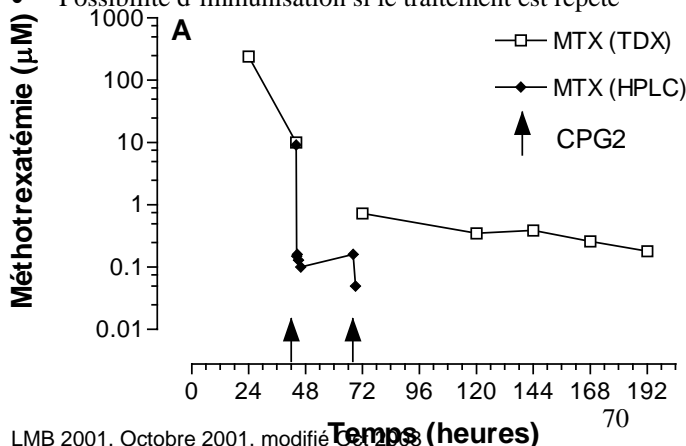


Figure 2 :
Décroissance de la méthotrexatémie après traitement par CPG2.

Administration de 12 g/m² de MTX en perfusion de 4 heures. Traitement par CPG2 à la 44^{ème} heure, répété 24 heures après.

Le métabolite détoxifié, le DAMPA, présente une réaction croisée avec le MTX lorsque l'on utilise la méthode immuno-enzymatique classique TDX (□). Seul un dosage par HLPC (♦) permet de différencier le MTX et le DAMPA après administration de CPG2

3. Posologie et administration

- **CPG2** : 50 U/kg en perfusion intraveineuse de 5 minutes.
Le lyophilisat de CPG2 doit être reconstitué dans un volume de 1 ml de sérum salé isotonique. La solution obtenue contient 1000 unités par ml de CPG2.
- **Hyperhydratation** (3 l/m^2) avec alcalinisation des urines.
- **Acide folinique** : doit être poursuivi selon les modalités définies par le protocole d'administration du MTX-HD jusqu'à ce que les concentrations circulantes de MTX soient $\leq 0,5 \mu\text{M}$.
Eviter l'administration d'acide folinique dans les deux heures qui précèdent et les deux heures qui suivent la CPG2.
En attendant l'arrivée de la CPG2 produit il est nécessaire de poursuivre l'hydratation et d'augmenter les doses d'acide folinique.

4. Surveillance et contrôle

- Surveillance clinique, en particulier de la tension artérielle
- Créatininémie
- Bilan hépatique et suivi hématologique
- **Mesure de la méthotrexatémie par HPLC.**
IL est important de documenter l'effet de CPG2. Pour cela le MTX circulant doit être mesuré par HPLC. Les prélèvements sont effectués avant administration de CPG2 puis 30 minutes et 24 heures après : 5 ml sur tube sec plongé dans la glace dès le prélèvement et rapidement centrifugé. La CPG2 encore présente dans l'échantillon doit être inactivée. Deux techniques sont possibles : soit chauffer le plasma dans un bain-marie à 80°C pendant 5 minutes, soit ajouter un volume de HCl 1N pour obtenir une concentration finale dans le plasma de 0.1N d'HCl.
- * Adresser les prélèvements congelés dans de la carboglace à Marc Bonnay (Département de Biologie Clinique, IGR, Villejuif, bonnay@igr.fr tel= 0142114035) pour le dosage par HPLC
- **Mesure des méthotrexatémies par TDX**
Le suivi des méthotrexatémies par analyse classique en TDX est poursuivi en parallèle pendant toute la durée de la surveillance.

5. Effets secondaires

- Lors de l'administration de CPG2, possibilité de sensation de chaud, flush, céphalée, fourmillements des extrémités, de résolution spontanée ou sous anti-histaminique, et de poussée hypertensive. Un érythème facial ou un rash cutané peuvent être observés.

6. Modalités d'obtention de la CPG2

La CPG2 est obtenue auprès du Département de Pharmacie Clinique (DPC) – Unité Fonctionnelle Essais cliniques & Rétrocession, de l'Institut Gustave-Roussy (standard 01 42 11 42 11).

* Contacter :

Dr Sylvie Demirdjian

Tel : 01 42 11 48 19 – Fax : 01 42 11 6070.

Email : demirdji@igr.fr

Une ordonnance spécifique « dispensation de CPG2 » sera faxée pour prescription. La CPG2 sera envoyée par coursier rapide aux frais du service demandeur.

Il est possible que cette procédure soit amenée à évoluer lorsque l'AFSSAPS sera en mesure de délivrer la CPG2 en ATU.

7. Références

Widemann B.C., et al. Carboxypeptidase G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. J Clin Oncol, 15, 2125, 1997.

Widemann B.C., et al. Pharmacokinetics and metabolism of the methotrexate metabolite 2,4-diamino-N(10)-methylpteroic acid. J Pharmacol. Exp. Ther 2000, 294, 894.

8. ABREVIATIONS

MTX : méthotrexate ; MTX-HD : méthotrexate haute-dose ; DAMPA : acide 2,4-diamino-N10-méthylptéroïque ; CPG2 : carboxypeptidase G2 ; HPLC : chromatographie liquide haute-performance ; AFSSAPS, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

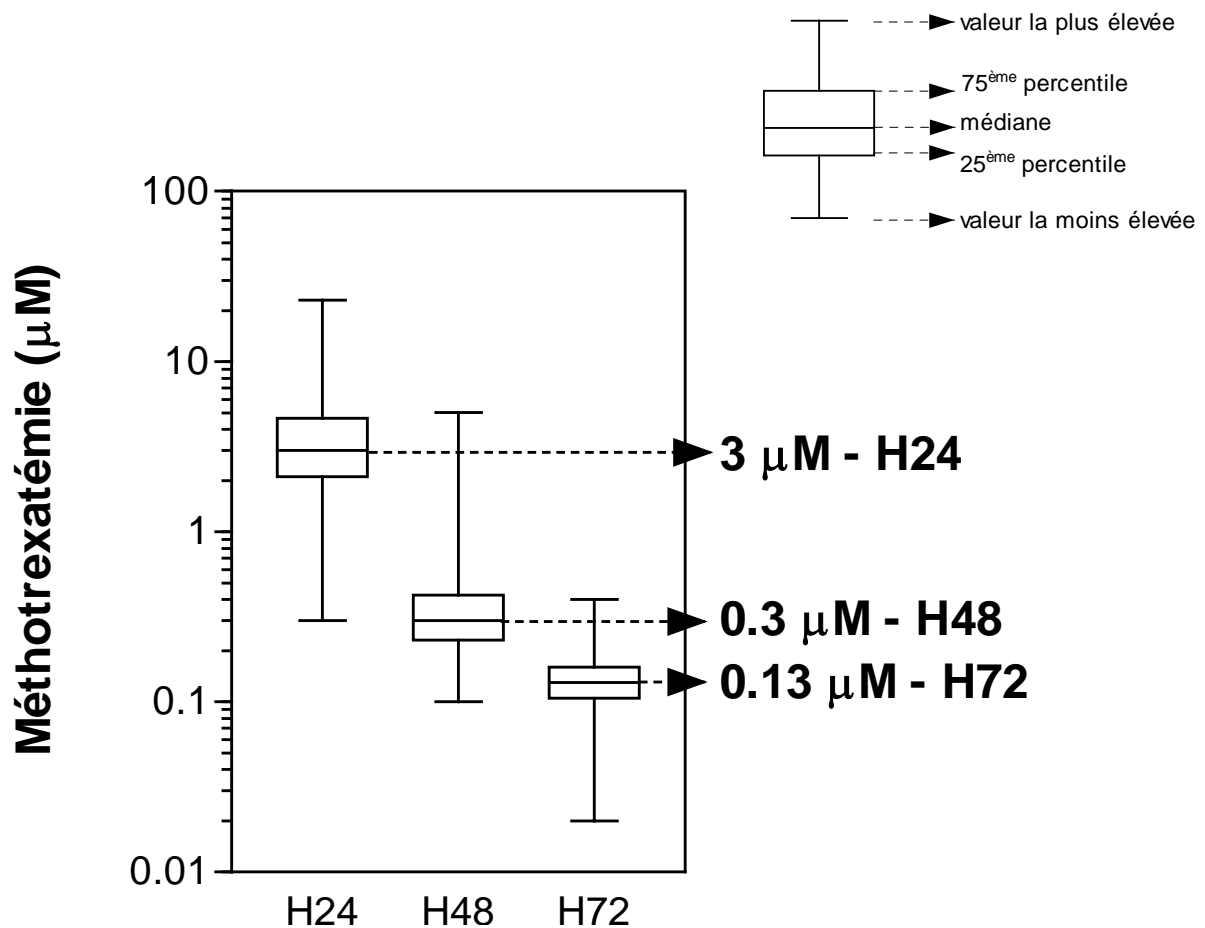
9. TABLEAU ET FIGURE: Valeurs « normales » des concentrations de MTX après administration de 8-12 g/m² en perfusion de 4 heures chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune dans le cadre d'un protocole ostéosarcome.

TABLEAU ET FIGURE

Valeurs « normales » des concentrations de MTX après administration de 8-12 g/m² en perfusion de 4 heures chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune.

22 patients traités pour Ostéosarcome Non Métastatique (Protocole SFOP OS87)
 140 cycles de HDMTX (8-12 g/m² – perfusion de 4 heures) pré-opératoires
 Absence de signe clinique d'intoxication

	H24 (μM)	H48 (μM)	H72 (μM)
Moyenne	3,91	0,41	0,14
Ecart-type (ET)	3,15	0,54	0,06
Médiane	3	0,3	0,13
Minimum	0,3	0,1	0,02
Maximum	23	5	0,4
Moyenne+2ET	10,22	1,49	0,26



ANNEXE C : Classification en stade des lymphomes non Hodgkiniens de l'enfant

Modifiée de Murphy (Seminars in Oncology 1980, 7; 332-339)

Stade	Critères d'extension de la maladie
I	Une seule tumeur extranodale ou une seule aire anatomique ganglionnaire à l'exclusion du médiastin et de l'abdomen
II	Une seule tumeur extraganglionnaire avec atteinte d'un ganglion régional. Deux, ou plus, aires ganglionnaires du même côté du diaphragme. Deux tumeurs extra-ganglionnaires avec ou sans atteinte des ganglions régionaux du même côté du diaphragme. Une tumeur primitive gastro-intestinale, habituellement de la région iléo-caecale, avec ou sans atteinte de ganglions mésentériques, complètement réséqués (mais voir note 1).
III	Deux tumeurs extraganglionnaires de chaque côté du diaphragme Deux, ou plus, territoires ganglionnaires au dessus ou au dessous du diaphragme. Toutes les tumeurs primitives intra-thoraciques (médiastin, plèvre, thymus). Toutes les tumeurs intra-abdominales étendues. Toutes les tumeurs paraspinales ou épidurales quelques soient les autres sites (voir note 2)
IV	Quelques soient les sites ci-dessus quand il existe une atteinte initiale du système nerveux central et/ou de la moelle osseuse.

Notes

1 Un stade II abdominal peut être associé à une atteinte ganglionnaire locale mais pour être éligible dans le traitement du groupe A, ces ganglions atteints doivent être complètement réséqués et il faut avoir la preuve de ganglions sus-jacents non atteints histologiquement, sinon le patient doit être traité dans le groupe B.

2 Dans la classification ci-dessus, les tumeurs paraspinales et épidurales sont classées dans les stades III.

Dans l'étude actuelle, les patients avec une extension intraspinale significative seront traités dans le groupe C, même si le LCR ne contient pas de blastes. Les tumeurs paravertébrales seront traitées dans le groupe B, sauf s'il existe une atteinte du LCR ou des signes neurologiques.

3 Les lymphomes de la tête et du cou avec une extension intra-cranienne seront aussi traités dans le groupe C.

ANNEXE D : Classification OMS

D.1. Caractéristiques des lymphomes de Burkitt

Il correspond à une prolifération lymphomateuse B périphérique d'origine centro-folliculaire.

Morphologie

L'aspect le plus typique réalise une prolifération cohésive et monomorphe de cellules de taille moyenne à noyau rond et à chromatine finement condensée contenant 2 à 4 nucléoles bien visibles. Le cytoplasme est relativement abondant, fortement basophile, souvent microvacuolisé. De nombreuses mitoses et images d'apoptose sont habituelles, de même que la présence de nombreux macrophages dispersés en ciel étoilé.

Dans un petit nombre de cas, les aspects cytologiques sont moins typiques avec une grande variabilité de tailles cellulaires et de formes des noyaux : aux cellules de Burkitt typiques se mêlent des cellules comportant des signes de différenciation immunoblastique et plasmocytaire associées à quelques cellules de type centroblastique ou immunoblastique. Ces aspects parfois proches des lymphomes à grandes cellules, correspondent pour la plupart à des formes atypiques du lymphome de Burkitt dont ils ont les caractéristiques phénotypiques et génétiques. (Burkitt variants de la classification OMS).

Le diagnostic de lymphome de Burkitt peut se faire sur du matériel cytologique (myélogramme, liquide d'épanchement) permettant d'effectuer une analyse morphologique sur lames et un immunophénotype en cytométrie en flux. Les formes leucémiques correspondent à la leucémie aigue lymphoblastique LAL L3 de la classification FAB.

Immunophénotype

Les cellules lymphomateuses expriment des marqueurs B (CD19, CD20, CD22, CD79a), CD10, et des immunoglobulines de surface (SIg M kappa ou lambda).

De plus, ce lymphome est caractérisé par l'expression de bcl6, marqueurs des cellules centro-folliculaires, par l'importance de l'engagement dans le cycle cellulaire : expression de Ki67 dans près de 99% des cellules lymphomateuses et absence d'expression de la protéine pro-apoptotique bcl2.

Génétique

Dans la majorité des cas, l'analyse du caryotype met en évidence une translocation t(8 ; 14)(q24 ; q32) entre le proto-oncogène c-MYC. sur le chromosome 8 en q24 et la chaîne lourde des immunoglobulines sur le chromosome 14 en q32. La translocation intéresse plus rarement une des chaînes légères, kappa (2p12) ou lambda (22q11) réalisant une t(2 ; 8) ou une t(8 ; 22).

L'étude du réarrangement de c-MYC montre des points de cassures différents dans les formes endémiques et les formes sporadiques.

Association à l'EBV

La recherche du génome de l'EBV dans les cellules tumorales par analyse moléculaire montre sa présence dans la majorité des cas africains (90% des cas). Il est très rarement détecté dans les formes sporadiques des sujets immunocompétents (10 à 15% des cas).

D.2. caractéristiques des lymphomes diffus à grandes cellules B.

Il s'agit d'une catégorie hétérogène de lymphomes B périphériques dont la contre partie normale est le plus souvent centro-folliculaire. Ce groupe de lymphomes est vraisemblablement amené à être démembré.

Morphologie

La population tumorale est constituée de cellules de grande taille ,dépassant celle du noyau d'un macrophage. Le cytoplasme est basophile plus ou moins étendu et le noyau arrondi ou ovoïde, vésiculeux, d'aspect centroblastique (chromatine fine, nucléoles opposés accolés à la membrane nucléaire) ou immunoblastique (chromatine plus lâche et volumineux nucléole central). Des cellules à noyau irrégulier, clivé ou multilobulé peuvent être observées réalisant des aspects très polymorphes sans qu'on puisse identifier des sous groupes reproductibles.

Immunophénotype

Les cellules lymphomateuses sont de type B mature .Elles expriment des immunoglobulines de surface (SIg+) monotypiques et peuvent contenir des immunoglobulines intra cytoplasmiques. Elles expriment également des antigènes de la lignée B (CD19+,CD 20+ CD22+, CD79a+) .

Génétique

Un réarrangement de c-MYC peut être observé dans quelques cas. L'implication de l'oncogène BCL6 (3q27) est une des anomalies génétiques les plus fréquentes des lymphomes à grandes cellules.

Un sous groupe particulier de LNH B à grandes cellules se développant dans le médiastin a été individualisé. Les aspects observés sont souvent polymorphes avec des irrégularités nucléaires. Surtout, il existe dans la majorité des cas une importante sclérose. Le phénotype est identique aux autres LNH à grandes cellules B, toutefois, l'expression des immunoglobulines de surface est rarement observée.

INFORMATION POUR LES PARENTS DONT L'ENFANT EST TRAITÉ SELON LES RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES “ LMB 2001 groupe A ”

Madame, Monsieur,

Le docteur vous a expliqué que votre enfant était atteint d'une maladie appelée lymphome B. Ce lymphome a été enlevé lors de l'opération qui a permis de faire le diagnostic de la maladie. Les examens faits après l'opération n'ont pas retrouvé de lymphome. Mais l'on sait que la chirurgie seule ne permet pas de guérir le lymphome et qu'une chimiothérapie est nécessaire. L'expérience acquise pendant les 10 dernières années nous a montré que 2 cures de chimiothérapie permettaient d'obtenir la guérison dans l'immense majorité des cas

Déroulement du traitement

Votre enfant recevra 2 cures d'une chimiothérapie appelée COPAD, associant 4 médicaments, donnés par voie veineuse pour 3 d'entre eux. L'un d'eux, l'adriamycine doit être donnée en perfusion de 6 heures. Cette perfusion prolongée ne peut se faire dans une veine périphérique, car sa diffusion autour de la veine peut entraîner des nécroses de la peau à cet endroit. C'est la raison pour laquelle un cathéter central doit être posé pour administrer ce médicament en toute sécurité.

La 2^e cure est faite quand la numération des globules le permet, c'est à dire environ 18 à 21 jours après le début de la 1^{ère}.

Effets secondaires

La chimiothérapie détruit les cellules tumorales, mais peut aussi endommager les cellules saines.

Pendant le traitement, la chimiothérapie est ainsi responsable de la chute des cheveux, de la baisse des globules blancs, des globules rouges ou des plaquettes et de troubles digestifs. Ces complications ne sont pas systématiques, sont transitoires et généralement modérées. Elles peuvent nécessiter des mesures particulières. Ainsi, en cas de chute importante des globules blancs, il peut y avoir une susceptibilité plus importante aux infections qui peuvent être graves et justifier l'hospitalisation d'urgence en cas de fièvre. Des transfusions peuvent être nécessaires en cas de chute trop importante des globules rouges et des plaquettes (une information particulière vous est donnée à ce sujet). D'autres complications peuvent survenir, mais sont très rares.

On sait que la chimiothérapie peut quelquefois avoir des effets tardifs, en particulier entraîner une diminution du nombre de spermatozoïdes chez les garçons et des modifications de l'échographie cardiaque. Mais aux doses données dans ce protocole, cela n'a pas été observé.

Surveillance :

Pendant et après le traitement, nous pratiquerons des examens complémentaires destinés à surveiller et traiter les complications du traitement, et à s'assurer de l'absence de rechute.

Votre enfant devra revoir son médecin tous les mois pendant l'année du traitement, puis la surveillance sera régulièrement espacée.

Informatisation de données et respect de la confidentialité :

Pour continuer à vérifier la bonne efficacité du traitement, nous souhaitons pouvoir enregistrer quelques données concernant la maladie et le traitement de votre enfant, mais demandons votre accord. Les informations concernant l'identité de votre enfant et destinées à l'exploitation des résultats seront tenues confidentielles par son médecin.

Les données concernant votre enfant seront informatisées dans le respect de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés, et utilisées de façon anonyme dans les rapports rendant compte des résultats observés.

Etudes biologiques

Une meilleure compréhension de la biologie des tumeurs peut permettre une amélioration des traitements. Nous souhaitons participer à de telles recherches, ce qui peut nécessiter d'envoyer un fragment de la tumeur de votre enfant à des laboratoires de recherche, en sachant que dans l'immédiat cela n'aura pas d'incidence sur le traitement de votre enfant. C'est la raison pour la quelle nous vous demandons votre consentement pour de telles études.

INFORMATION POUR LES PARENTS DONT L'ENFANT EST TRAITÉ SELON LES RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES “ LMB 2003 groupe B ”

Madame, Monsieur,

Le docteur vous a expliqué que votre enfant était atteint d'une maladie appelée lymphome B. Il va être traité par plusieurs cures de chimiothérapie associant plusieurs médicaments. Ce traitement, utilisé depuis de nombreuses années, donne de très grandes chances de guérison, mais il peut entraîner des complications.

Déroulement du traitement

Le traitement prévoit :

- 1) une cure de chimiothérapie à petites doses (cure de COP) qui permet de commencer à faire diminuer la tumeur. Pendant cette période d'une semaine environ, il est nécessaire de surveiller attentivement la fonction rénale et les électrolytes (ions) du sang et de urines, car la fonte du lymphome peut entraîner un déséquilibre des ions, ce qui peut avoir des conséquences graves s'il n'est pas rapidement corrigé.
On vérifiera que la tumeur a bien commencé à diminuer et que l'on peut continuer avec le traitement indiqué ci-dessous. Sinon, il faudra donner un traitement plus fort.
- 2) deux cures de chimiothérapie appelées COPADM qui associent 5 médicaments. Ces cures entraînent habituellement des complications qui sont détaillées plus loin et qui nécessitent une hospitalisation prolongée.
- 3) deux cures de chimiothérapie appelées CYM qui associent 2 médicaments et qui nécessitent une hospitalisation de 6-7 jours pour son administration. Ensuite les enfants peuvent habituellement rentrer à la maison . Il est peu fréquent qu'une hospitalisation soit nécessaire pour des complications.
- 4) au cours de chacune de ces cures, des ponctions lombaires seront faites pour injecter directement des médicaments dans le liquide céphalo-rachidien (le liquide qui entoure le cerveau et la moelle épinière). En effet, un des risques du lymphome est de mettre des cellules dans ce liquide, même si on ne les a pas vues au début. Or la plupart des médicaments donnés par voie veineuse ne passe pas dans le liquide céphalo-rachidien, d'où la nécessité d'injecter directement des médicaments dedans.

La chimiothérapie et les médicaments pour traiter les complications doivent en général être donnés par voie veineuse. Pour éviter de piquer très souvent les veines des bras, on posera un cathéter allant directement dans une grosse veine du thorax.

Toutes les cures sont faites dès que l'état clinique de l'enfant le permet et dès que la numération des globules est suffisante, c'est à dire environ 18 à 21 jours après le début de la cure précédente.

Effets secondaires

La chimiothérapie détruit les cellules tumorales, mais peut aussi endommager les cellules saines.

Pendant le traitement, la chimiothérapie est ainsi responsable de la chute des cheveux, de la baisse des globules blancs, des globules rouges ou des plaquettes et de troubles digestifs. Ces complications, généralement observées après les cures de COPADM, sont transitoires, mais leur intensité peut nécessiter des mesures particulières. Ainsi, en cas de chute importante des globules blancs, il peut y avoir une susceptibilité plus importante aux infections qui peuvent

être graves et justifier l'hospitalisation d'urgence en cas de fièvre. Des transfusions peuvent être nécessaires en cas de chute trop importante des globules rouges et des plaquettes (une information particulière vous est donnée à ce sujet). De même, des troubles digestifs importants (ulcérations de la bouche, diarrhées, douleurs abdominales) peuvent nécessiter transitoirement une alimentation par le cathéter. D'autres complications peuvent survenir, mais sont très rares.

La chimiothérapie peut quelquefois avoir des effets tardifs, en particulier une diminution du nombre de spermatozoïdes chez les garçons et des modifications de l'échographie cardiaque. Mais, compte tenu des doses de médicaments délivrées, le risque est minime.

Surveillance :

Pendant et après le traitement, nous pratiquerons des examens complémentaires destinés à surveiller et traiter les complications du traitement, à s'assurer de la bonne régression tumorale, et à vérifier l'absence de rechute.

La tumeur doit avoir disparu avant la 2^e cure de CYM. Quelquefois, il reste un peu de tumeur visible sur les examens. En général on préfère l'enlever pour voir s'il reste encore des cellules vivantes ou vérifier que toutes les cellules sont mortes et ont laissé un aspect de cicatrice (nécrose, fibrose). S'il reste des cellules vivantes, il est nécessaire de changer le traitement pour le renforcer.

Votre enfant devra revoir son médecin tous les mois pendant l'année du traitement, puis la surveillance sera régulièrement espacée.

Ceci est le schéma du traitement que l'on envisage de faire à votre enfant. Mais, la prise en charge de votre enfant sera adaptée aux différents problèmes qui pourraient se poser. Le(s) médecin(s) qui s'occupera(ont) répondra à toutes les questions que vous désirez lui poser et vous tiendra au courant de l'évolution de la maladie aux moments opportuns.

Informatisation de données et respect de la confidentialité :

Pour continuer à vérifier la bonne efficacité du traitement, nous souhaitons pouvoir enregistrer quelques données concernant la maladie et le traitement de votre enfant, mais demandons votre consentement. Les informations concernant l'identité de votre enfant et destinées à l'exploitation des résultats seront tenues confidentielles par son médecin.

Les données concernant votre enfant seront informatisées dans le respect de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés, et utilisées de façon anonyme dans les rapports rendant compte des résultats observés.

Etudes biologiques

Une meilleure compréhension de la biologie des tumeurs peut permettre une amélioration des traitements. Nous souhaitons participer à de telles recherches, ce qui peut nécessiter d'envoyer un fragment de la tumeur de votre enfant à des laboratoires de recherche, en sachant que dans l'immédiat cela n'aura pas d'incidence sur le traitement de votre enfant. C'est la raison pour la quelle nous vous demandons votre consentement pour de telles études.

INFORMATION POUR LES PARENTS DONT L'ENFANT EST TRAITÉ SELON LES RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES “ LMB 2001 groupe C ”

Madame, Monsieur,

Le docteur vous a expliqué que votre enfant était atteint d'une maladie appelée lymphome (ou leucémie)B. Il va être traité par plusieurs cures de chimiothérapie associant plusieurs médicaments. Ce traitement, utilisé depuis de nombreuses années, permet d'obtenir un taux très élevé de guérison, mais il peut entraîner des complications.

Déroulement du traitement

Le traitement prévoit :

- 1) une cure de chimiothérapie à petites doses (cure de COP) qui permet de commencer à faire diminuer la tumeur. Pendant cette période d'une semaine environ, il est nécessaire de surveiller attentivement la fonction rénale et les électrolytes (ions) du sang et de urines, car la fonte du lymphome peut entraîner un déséquilibre des ions, ce qui peut avoir des conséquences graves s'il n'est pas rapidement corrigé.
On vérifiera que la tumeur a bien commencé à diminuer et que l'on peut continuer avec le traitement indiqué ci-dessous.
- 2) deux cures de chimiothérapie appelées COPADM qui associent 5 médicaments. Ces cures entraînent habituellement des complications qui sont détaillées plus loin et qui nécessitent une hospitalisation prolongée.
- 3) deux cures de chimiothérapie appelées CYVE qui associent 2 médicaments. Ces cures entraînent des complications un peu différentes, mais qui nécessitent également une hospitalisation prolongée.
- 4) puis 4 cures appelées séquences d'entretien, la 1^e et la 3^e avec les médicaments des COPADM, et la 2^e et la 4^e avec ceux des CYVE, mais à des doses moins fortes.
- 5) au cours de plusieurs de ces cures, des ponctions lombaires seront faites pour injecter directement des médicaments dans le liquide céphalo-rachidien (le liquide qui entoure le cerveau et la moelle épinière) où sont souvent présentes de façon visible ou non des cellules du lymphome. En effet, la plupart des médicaments donnés par voie veineuse ne passe pas bien dans le liquide céphalo-rachidien, d'où la nécessité de les y injecter directement.

La chimiothérapie et les médicaments utilisés pour traiter les complications doivent en général être donnés par voie veineuse. Pour éviter de piquer très souvent les veines des bras, on posera un cathéter allant directement dans une grosse veine du thorax.

Les cures de COPADM et de CYVE sont faites dès que l'état clinique de l'enfant le permet et dès que la numération des globules est suffisante, c'est à dire environ 18 à 21 jours après le début des COPADM et 21 à 28 jours après les CYVE. Les séquences d'entretien sont faites toutes les 4 semaines

Effets secondaires

La chimiothérapie détruit les cellules tumorales, mais peut aussi endommager les cellules saines.

Pendant le traitement, la chimiothérapie est ainsi responsable de la chute des cheveux, de la baisse des globules blancs, des globules rouges ou des plaquettes et de troubles digestifs. Ces complications, généralement observées, sont transitoires, mais leur intensité peut nécessiter des mesures particulières. Ainsi, en cas de chute importante des globules blancs, il peut y avoir une susceptibilité plus importante aux infections qui peuvent être graves et justifier

l'hospitalisation d'urgence en cas de fièvre. Des transfusions peuvent être nécessaires en cas de chute trop importante des globules rouges et des plaquettes (une information particulière vous est donnée à ce sujet). De même, en particulier après les cures de COPADM des troubles digestifs importants (ulcérations de la bouche, diarrhées, douleurs abdominales) peuvent nécessiter transitoirement une alimentation par le cathéter. D'autres complications peuvent survenir, mais sont très rares.

La chimiothérapie peut quelquefois avoir des effets tardifs, en particulier une diminution du nombre de spermatozoïdes chez les garçons et des modifications de l'échographie cardiaque. Compte tenu des doses de médicaments délivrées, ces complications ne sont pas obligatoires, mais justifient une surveillance prolongée au delà de la puberté, période à laquelle elles peuvent être évaluées.

Surveillance :

Pendant et après le traitement, nous pratiquerons des examens complémentaires destinés à surveiller et traiter les complications du traitement, à s'assurer de la bonne régression tumorale, et à vérifier l'absence de rechute.

Le lymphome (la leucémie) doit avoir disparu après la 2^e cure de CYVE. Quelquefois, il reste un peu de tumeur visible sur les examens. En général on préfère l'enlever pour voir s'il reste encore des cellules vivantes ou vérifier que toutes les cellules sont mortes et ont laissé un aspect de cicatrice (nécrose, fibrose). S'il reste des cellules vivantes, il est nécessaire de changer le traitement pour le renforcer.

Votre enfant devra revoir son médecin tous les mois pendant l'année du traitement, puis la surveillance sera régulièrement espacée.

Ceci est le schéma du traitement que l'on envisage de faire à votre enfant. Mais, la prise en charge de votre enfant sera adaptée aux différents problèmes qui pourraient se poser. Le(s) médecin(s) qui s'occupera(ont) répondra à toutes les questions que vous désirez lui poser et vous tiendra au courant de l'évolution de la maladie aux moments opportuns.

Informatisation de données et respect de la confidentialité :

Pour continuer à vérifier la bonne efficacité du traitement, nous souhaitons pouvoir enregistrer quelques données concernant la maladie et le traitement de votre enfant, mais demandons votre consentement. Les informations concernant l'identité de votre enfant et destinées à l'exploitation des résultats seront tenues confidentielles par son médecin.

Les données concernant votre enfant seront informatisées dans le respect de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés, et utilisées de façon anonyme dans les rapports rendant compte des résultats observés.

Etudes biologiques

Une meilleure compréhension de la biologie des tumeurs peut permettre une amélioration des traitements. Nous souhaitons participer à de telles recherches, ce qui peut nécessiter d'envoyer un fragment de la tumeur de votre enfant à des laboratoires de recherche, en sachant que dans l'immédiat cela n'aura pas d'incidence sur le traitement de votre enfant. C'est la raison pour la quelle nous vous demandons votre consentement pour de telles études.

CONSENTEMENT DES PARENTS A L'INFORMATISATION DES DONNEES

Le traitement de votre enfant et l'évolution de sa maladie font l'objet d'un enregistrement nominatif informatisé dans un but de recherche clinique.

Votre droit d'accès et de rectification concernant la nature des informations enregistrées peut s'exercer auprès du médecin qui a pris en charge votre enfant, le Dr

Nous avons été informés et acceptons que les données concernant le traitement de notre enfant soient adressées à l'Unité de Statistiques de l'Institut Gustave Roussy et puissent faire l'objet d'une analyse dans le respect de la loi " informatique et liberté ".

IDENTITE de L'ENFANT :

FAIT A : **LE :**

SIGNATURE DU OU DES PARENTS

(ou du tuteur ou responsable légal)

N° de téléphone et lieu où contacter le médecin

Informations sur l'utilisation à des fins de recherche des reliquats de prélèvements effectués à des fins diagnostiques et/ou thérapeutiques

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de la prise en charge de votre enfant au sein de notre Etablissement, un dossier médical est établi et des prélèvements biologiques (prise de sang) et de tissus (biopsies ou exérèses chirurgicales) sont susceptibles d'être pratiqués à des fins diagnostiques, de surveillance ou de traitement de l'affection de votre enfant. Dans le cadre de sa prise en charge médicale, la partie inutilisée de ses prélèvements, également appelés reliquats, est détruite. Cependant, ceux-ci sont susceptibles d'être conservés à des fins de recherche, si vous donnez votre consentement. L'utilisation de ces "prélèvements inutilisés", ne modifie en aucun cas la prise en charge diagnostique ou thérapeutique de votre enfant dans notre établissement.

Ces recherches sont réalisées dans le but de faire progresser les connaissances dans les causes de l'affection de votre enfant, leur diagnostic, modalités de surveillance et de traitement. Ces travaux de recherche font appel à un enregistrement informatique des données.

Ces recherches sont susceptibles d'utiliser, si vous donnez votre consentement, des données contenues dans le dossier médical de votre enfant, mais aussi les "prélèvements inutilisés" biologiques ou tissulaires, permettant notamment des études de génétique. *Des collaborations avec d'autres équipes de recherche médicale peuvent être organisées.* En aucun cas, l'objet de ces travaux ne portera sur l'identification génétique de votre enfant.

Dans tous les cas, ces travaux de recherche respecteront l'anonymat de votre enfant. Ils ne pourront en aucun cas être utilisés à des fins de publicité ou à des fins commerciales.

Enfin, vous pouvez vous opposer à tout moment à ce que ces prélèvements soient conservés et utilisés.

Les données informatiques concernant votre enfant sont protégées par les dispositions de la Loi du 6 Janvier 1978, relative à l'Informatique, aux fichiers et aux Libertés.

Après lecture de ce document, toute information complémentaire pourra vous être donnée, *ainsi qu'à un médecin de votre choix*, par le Docteur (téléphone :) qui prend en charge votre enfant dans notre établissement

signature du médecin qui a délivré l'information :

CONSENTEMENT ECLAIRE :
autorisation pour l'utilisation à des fins de recherche des reliquats de
prélèvements effectués à des fins diagnostiques et/ou thérapeutiques

Je soussigné (e),

Nom

Prénom

après avoir pris connaissance des renseignements fournis dans la fiche d'information et obtenu toutes les informations souhaitées auprès du médecin le Dr qui prend en charge mon enfant

- autorise que des prélèvements inutilisés soient utilisés à des fins de recherche
- m'oppose à ce que des prélèvements inutilisés soient utilisés à des fins de recherche

Je suis informé (e) que mon consentement est révoquant à tout moment et par tous moyens

Fait en trois exemplaires A

Le

Un exemplaire remis au patient

un exemplaire conservé par le médecin

un exemplaire conservé dans le dossier médical

Signature

précédée de la mention "lu et approuvé"

LMB 2001modifié2003* - ENREGISTREMENT [0 1]

**les modifications sont surlignées en gris*

Pour enregistrer un patient, faxer cette fiche remplie à Anne Aupérin au 01 42 11 52 51

Numéro d'identification dans l'étude (vous sera communiqué) :	3				
Nom (8 premières lettres)	6				
Prénom (3 premières lettres)	14				
Numéro de dossier	17				
Nom du centre hospitalier :	28				
Nom du médecin					
Date de naissance (jj/mm/aa) :	30				
Sexe (1= M, 2= F) :	36				

Date d'enregistrement (jj/mm/aa) :37

CRITERES D'ELIGIBILITE :

- **Possibilité d'un suivi minimum de 36 mois** (non=0 / oui=1)43
- **Chimiothérapie antérieure** (non=0 / oui=1)44
- **Consentement pour informatisation des données** : refusé=0 / signé=145

IMMUNODEFICIENCE ANTERIEURE :

non=0, congénitale = 1, transplantation = 2, HIV connu =3, autre immunodéficience = 446

si l'enfant a une immunodéficience, ne pas remplir les autres fiches

GROUPE PRONOSTIQUE :47

A = 1

B (B4) = 2

C SNC- (C1) = 3

C SNC+ (C3) = 4

Non stadable car corticothérapie dans la semaine précédant le bilan = 5

(cf. rappel de la classification au verso)

Merci de bien vouloir noter

vosre numéro de fax :

vosre adresse e mail :