

**TRAITEMENT DES LYMPHOMES LYMPHOBLASTIQUES DE L'ENFANT**

**Protocole Euro LB-02/LMT2004**

Etude Européenne de traitement des Lymphomes Lymphoblastiques de l'enfant.

Promotion : Hospices Civils de LYON

CCPPRB de LYON (CLB) : 16 mars 2004

Version Française : Mai 2004-04

Coordonnateur National : Yves Bertrand (SFCE)

Coordination Internationale : Alfred Reiter (Giessen)

## Table de matière

<b>SYNOPSIS DU PROTOCOLE Euro LB 02/ LMT 2004</b> .....	<b>2</b>
<b>I- Introduction : Base de l'étude</b> .....	<b>4</b>
<b>II- Essai Euro-LB 02/LMT2004. Etude randomisée de phase III pour le traitement des enfants et adolescents atteints de lymphomes lymphoblastiques</b> .....	<b>4</b>
1. Objectifs principaux :.....	4
2. Objectifs secondaires :.....	4
3. Critères d'éligibilité et d'exclusion des patients :.....	5
3.1- Première randomisation.....	5
3.2- Deuxième randomisation.....	5
4. Situations nécessitant une prise en charge urgente :.....	6
4.1- Masse médiastinale compressive :.....	6
4.2- Anurie et hyperkaliémie :.....	6
4.3- Paraplégie et/ou atteinte des nerfs crâniens (lymphome épidural – paraspinal).....	6
5. Chirurgie :.....	6
6. Diagnostic :.....	7
7. Classification des lymphomes :.....	7
7.1- Cytomorphologie :.....	7
7.2- Immunologie par FACS :.....	7
7.3- Classification histopathologique et immunohistochimique :.....	8
8. Stade initial de la maladie :.....	8
8.1- Atteinte de la moelle osseuse.....	9
8.2- Atteinte du système nerveux central :.....	9
8.3- Atteinte testiculaire :.....	9
8.4- Atteinte osseuse :.....	9
8.5- Classification selon la classification de Saint Jude.....	9
9. Schéma thérapeutique :.....	9
9.1- Préphase :.....	9
9.2- Induction :.....	10
9.3 - Protocole M.....	11
9.4 - Protocole II a/b: ré-intensification.....	12
9.5- Traitement d'entretien ou de maintenance.....	13
9.6- Cas particuliers :.....	13
9.7- Recommandations.....	14
10. Evaluation de la cinétique de la réponse au traitement :.....	14
11. Suivi et évaluation clinique à long terme :.....	14
12. Etudes complémentaires de recherche :.....	15
13. Organisation de l'étude :.....	15
13.1- Statuts de l'étude :.....	15
13.2- Le Protocole :.....	15
13.3- Le Comité International de l'Etude :.....	15
13.4- Comité de Sécurité et de Suivi des Données :.....	16
13.5- Le centre de gestion des données sera situé à Giessen (NHL-BFM data center).....	16
13.6- Les patients sont enregistrés et randomisés dans leur propre centre national.....	16
13.7- Les données.....	16
14. Considérations statistiques :.....	16
14.1- Questions de l'étude :.....	16
14.2- Critères d'évaluation :.....	16
14.3- Nombre de sujets nécessaire :.....	17
14.4- L'analyse finale sera effectuée trois ans après l'inclusion du dernier patient.....	17
14.5- Règles d'arrêt :.....	17
15. Considérations éthiques :.....	17
16. Etudes complémentaires de recherche :.....	17

**III-Approche pharmacogénomique de la réponse au traitement des lymphomes lymphoblastiques de**

<b>l'enfant.....</b>	<b>18</b>
1. Rationnel et objectifs : .....	18
2. Protocole expérimental : .19IV- Particularité de l'application du Protocole aux centres français. Justification des demandes financières. ....	19
<b>V . Annexes .....</b>	<b>21</b>
SURVEILLANCE DE L'ADMINISTRATION DU HD-MTX 5g/m <sup>2</sup> .....	21
LMNH T : SCHEMA DU PROTOCOLE : .....	23
2 Randomisations .....	23
Adaptation des doses de MTX intrathécal .....	27
RECOMMANDATIONS POUR LA PRESCRIPTION DE FASTURTEC : .....	28
<b>A. Enfant atteint de lymphome lymphoblastique T .....</b>	<b>1</b>
Formulaire d'information destiné aux parents d'un enfant atteint de lymphome lymphoblastique T traité selon le protocole EURO-LB 02/LMT 2004 .....	1
Formulaire d'information destiné aux enfants et adolescents atteints de lymphome lymphoblastique T traité selon le protocole EURO-LB 02 .....	3
Formulaire de consentement pour la randomisation du traitement d'Induction de l'étude EURO-LB 02/LMT 2004 : Dexaméthasone versus Prednisone.....	5
Formulaire de consentement pour la randomisation de la durée totale du traitement de l'étude EURO-LB 02/LMT 2004 : 18 mois versus 24 mois.....	6
Formulaire de consentement pour la pratique de tests biologiques dans le cadre du protocole EURO-LB-02/LMT 2004 .....	7
<b>B. Patient majeur atteint de lymphome lymphoblastique T.....</b>	<b>1</b>
Formulaire d'information destiné aux patients majeurs atteints de lymphome lymphoblastique T traité selon le protocole EURO-LB 02/LMT 2004 .....	1
Formulaire de consentement pour la randomisation du traitement d'Induction de l'étude EURO-LB 02 : <i>Dexaméthasone versus Prednisone. (patient majeur)</i> .....	3
Formulaire de consentement pour la randomisation de la durée totale du traitement de l'étude EURO-LB 02 : <i>18 mois versus 24 mois. (patient majeur)</i> .....	4
Formulaire de consentement pour la pratique de tests biologiques dans le cadre du protocole EURO-LB-02/LMT 2004 .....	5
<b>C. Enfant atteint de lymphome lymphoblastique non T.....</b>	<b>1</b>
Formulaire d'information destiné aux parents d'un enfant atteint de lymphome lymphoblastique non T traité selon le protocole EURO-LB 02/LMT 2004 .....	1
Formulaire de consentement destiné aux parents d'un enfant atteint de lymphome lymphoblastique non T traité selon le protocole EURO-LB 02/LMT 2004.....	3
Formulaire de consentement pour la pratique de tests biologiques dans le cadre du protocole EURO-LB-02/LMT 2004 .....	4

**SYNOPSIS DU PROTOCOLE Euro LB 02/ LMT 2004**

<b>Titre</b>	Traitement Européen des lymphomes lymphoblastiques de l'enfant LB 02 / LMT 2004
<b>Indication</b>	Lymphomes lymphoblastiques de l'enfant et l'adolescent
<b>Objectifs principaux</b>	Déterminer l'effet de la dexaméthasone à la place de la prednisone durant le traitement d'induction pour améliorer la survie sans évènement Diminuer la durée totale du traitement de 24 à 18 mois pour les LMNH T
<b>Objectifs secondaires</b>	Tester la reproductibilité de l'étude BFM 90 dans un cadre international, incluant la plupart des centres Européens, avec suppression de la radiothérapie crânienne Evaluer les facteurs pronostiques prédictifs de l'échec thérapeutique Etudier l'épidémiologie et la biologie de la maladie
<b>Promoteur pour la France</b>	Hospices Civils de LYON
<b>Coordination pour la France</b>	Dr Yves Bertrand, Service d'immuno-hématologie pédiatrique et de transplantation de moelle osseuse. Hôpital Debrousse, 29, rue Sœur Bouvier - 69322 - Lyon Cedex 05 - Tel : 0472385759 Fax : 0472385503 e-mail : yves.bertrand@chu-lyon.fr
<b>Centre de recueil des données pour la France : enregistrement, randomisation assurance – qualité, monitoring et data management</b>	Pr F Gueyffier. CIC Lyon
<b>NB de centres français</b>	32
<b>Méthodologie</b>	Etude randomisée de phase III pour le traitement des enfants et adolescents atteints de lymphome lymphoblastique
<b>Critères d'inclusion</b>	Lymphome lymphoblastique diagnostiqué selon des critères histologiques ou cytologiques et immunologiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge inférieur à 22 ans</li> <li>- consentement informé signé</li> <li>- absence de participation à une autre étude clinique</li> <li>- pas de grossesse en cours, ni d'allaitement</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- une infection par le VIH</li> <li>- un déficit immunitaire sévère</li> <li>- des antécédents de transplantation d'organes</li> <li>- une pathologie maligne antérieurement traitée</li> <li>- une maladie sous jacente contre-indiquant la chimiothérapie protocolaire</li> <li>- des traitements antérieurs par chimiothérapie et/ou radiothérapie</li> <li>- un traitement par corticoïdes administré pendant plus de huit jours durant les deux mois précédant le traitement</li> </ul>

<b>Randomisations</b>	<p>Seuls les patients présentant un LMNH T sont randomisés</p> <p><b>La première randomisation</b> PREDISONE versus DEXAMETHASONE durant le traitement d'induction IA, et cette randomisation est effectuée dans les sept premiers jours qui suivent le début du traitement.</p> <p><b>La deuxième randomisation</b> concerne la durée totale du traitement : 24 mois versus 18 mois et intervient dans les trois semaines suivant le début du traitement d'entretien.</p> <p>Les patients présentant un LMNH non T sont traités selon le bras de référence : prednisone et durée totale du traitement 24 mois</p>
<b>Traitements</b>	<p>Le traitement comporte une <b>préphase</b> de 7 jours comportant de la prednisone et une injection intrathécale de méthotrexate,</p> <p>Puis une <b>phase d'induction</b> de 9 semaines comportant de la corticothérapie (Prednisone ou dexaméthasone) de la Vincristine, de la Rubidomycine, de l'Asparaginase, de la Cytarabine, du Cyclophosphamide, de la 6-mercaptopurine et des injections intrathécales de méthotrexate ;</p> <p>Cette phase d'induction est suivie d'une <b>phase intermédiaire</b> comportant du méthotrexate à fortes doses (5 g/m<sup>2</sup>), de la 6-mercaptopurine et des injections intrathécales pour une durée totale de 8 semaines.</p> <p>Une <b>phase de réinduction/reconsolidation</b> suit avec dexaméthasone, vincristine, adriamycine, asparaginase, cyclophosphamide, 6-thioguanine, Cytarabine, et injections intrathécales, pour une durée de 6 semaines.</p> <p>Puis le <b>traitement d'entretien</b> débute, associant 6-mercaptopurine et méthotrexate par voie orale, pour une durée totale de traitement de 24 mois ou 18 mois selon randomisation</p>
<b>Critères d'évaluation</b>	<p><b>Critère principal</b> : Taux de survie sans évènement (EFS) défini comme le temps entre la première randomisation et la mort quelle qu'en soit la cause</p> <p><b>Critères secondaires</b> : survie globale, toxicité aiguë et à long terme, décès liés au lymphome et morts précoces, cinétique de réponse tumorale</p>
<b>Cinétique de réponse</b>	Evaluation du rôle pronostique de la cinétique de réponse au traitement par scanner tumoral à J1, J8 et J15. Modalités précises de calcul de la masse tumorale.
<b>Etudes biologiques</b>	<p>Les études biologiques cytogénétiques et en biologie moléculaire sur le matériel tumoral seront effectuées dans le laboratoire du Pr E. Macintyre à l'hôpital Necker à Paris ;</p> <p>Une étude pharmacogénomique de la réponse au traitement sur les cellules circulantes sera effectuée à J1, J8 et J33 par le Dr Bricca à Lyon (Inserm Faculté Laennec), l'objectif étant d'identifier des signatures transcriptomiques pour les patients non répondeurs.</p>
<b>Nombre de patients</b>	30 patients par an en France (170 patients par an pour l'ensemble des pays participants).
<b>Analyse Statistique</b>	<p>L'analyse statistique portera sur tous les patients randomisés (analyse en intention de traiter). Pour la première randomisation, en considérant que l'EFS à 3 ans est de 80% dans le bras de référence, 270 patients doivent être randomisés dans chaque groupe.</p> <p>Pour la deuxième randomisation, la probabilité de survie sans évènement à 3 ans après avoir survécu 15 mois est estimée à 95%. Pour trouver l'équivalence, il faut randomiser 450 patients dans chaque bras, et le nombre de patients à inclure est donc estimé à 1200. Il faudra donc poursuivre cette randomisation dans la prochaine étude.</p> <p>L'analyse finale sera effectuée 3 ans après la dernière inclusion ; deux analyses intermédiaires sont prévues pour chacune des deux randomisations.</p>
<b>Durée de l'étude</b>	<p>Début de l'inclusion des patients : juin 2004</p> <p>Durée des inclusions : 4 ans.</p> <p>Durée de l'étude : 7 ans.</p>

## **I- Introduction : Base de l'étude**

Les lymphomes lymphoblastiques de l'enfant représentent environ 25 % des lymphomes non hodgkiniens de l'enfant et de l'adolescent, et se développent le plus souvent au dépend de précurseurs lymphoïdes de la lignée T. Les traitements chimiothérapeutiques utilisés actuellement dans les différents groupes européens assurent une survie sans événement (SSE) dans 70 à 80 % des cas. Le rôle de la radiothérapie est moins bien défini dans cette pathologie.

Les patients qui rechutent ont un très mauvais pronostic, mais les critères permettant d'identifier rapidement les patients à haut risque de rechute ne sont pas connus. Du fait de la rareté de la pathologie chez l'enfant, la plupart des groupes européens ont décidé de collaborer pour améliorer le traitement de cette affection. Des résultats favorables ont été obtenus par le Protocole allemand BFM 90 et tous les centres ont accepté d'utiliser ce protocole comme bras de référence, sans radiothérapie crânienne prophylactique. Les patients présentant un lymphome lymphoblastique T (LMNH T) vont participer à une étude randomisée visant à améliorer le traitement :

- La DEXAMETHASONE a été montrée supérieure à la PREDNISONNE sur les études effectuées in vitro mais aussi in vivo, concernant notamment une meilleure action contre la prolifération lymphoblastique et un meilleur passage méningé. De ce fait l'utilisation de la DEXAMETHASONE sera testée vis à vis de celle de la PREDNISONNE en traitement d'Induction.

- Les patients présentant une LMNH T rechutent le plus souvent dans les douze à quinze premiers mois suivant le diagnostic. Il est donc prévu une deuxième randomisation visant à réduire la durée du traitement d'Entretien, avec une durée totale de traitement passant de 24 mois à 18 mois (à partir du premier jour du traitement). Cette étude qui nécessite un nombre plus grand de patients nécessitera d'être poursuivie dans le prochain protocole.

## **II- Essai Euro-LB 02/LMT2004. Etude randomisée de phase III pour le traitement des enfants et adolescents atteints de lymphomes lymphoblastiques.**

### **1. Objectifs principaux :**

- Déterminer l'effet de la DEXAMETHASONE à la place de la PREDNISONNE durant le traitement d'Induction des lymphomes pour améliorer la SSE.

- Diminuer la durée totale du traitement de 24 à 18 mois pour les LMNH T

### **2. Objectifs secondaires :**

- Tester la reproductibilité de l'étude BMF 90 dans un cadre international, incluant la plupart des centres européens, avec notamment suppression de l'irradiation crânienne prophylactique.

- Evaluer les facteurs pronostiques prédictifs d'échec thérapeutique.

- Etudier l'épidémiologie et la biologie de la maladie.

### **3. Critères d'éligibilité et d'exclusion des patients :**

Sont ***inclus*** les patients qui regroupent les différents critères suivants :

- lymphome lymphoblastique diagnostiqué selon des critères histologiques ou cytologiques
- âge inférieur à 22 ans
- consentement informé signé
- absence de participation à une autre étude clinique
- pas de grossesse en cours, ni d'allaitement

Sont ***exclus*** les patients présentant :

- une infection par le VIH
- un déficit immunitaire sévère
- des antécédents de transplantation d'organes
- une pathologie maligne antérieurement traitée
- une maladie sous jacente contre indiquant la chimiothérapie protocolaire
- des traitements antérieurs par chimiothérapie et/ou radiothérapie
- un traitement par corticoïdes administré pendant plus de huit jours durant les deux mois précédant le traitement selon le Protocole Euro-LB 02/LMT2004

#### ***Eligibilité pour la randomisation :***

Seuls les patients présentant un LMNH T sont randomisés. Les patients présentant un LMNH de la lignée B, ou chez lesquels l'immunophénotype n'est pas disponible, sont traités selon le bras de référence sans randomisation.

#### **3.1- Première randomisation**

(PREDNISONNE versus DEXAMETHASONE durant le traitement d'Induction I a) :

- éligibilité pour l'étude
- évaluation pour la réponse au traitement
- diagnostic de lymphome lymphoblastique T
- préphase débutée
- lames disponibles pour la relecture par le Comité National des Pathologistes (Lyon)
- suivi possible au moins trente six mois
- consentement informé signé

*La randomisation sera obtenue dans les sept premiers jours suivant le début du traitement.*

#### **3.2- Deuxième randomisation**

(durée totale du traitement de 24 mois versus 18 mois) :

- éligibilité pour l'étude

- évaluation pour la réponse au traitement
- diagnostic de LMNH T affirmé par le Comité National des Pathologistes
- consentement informé signé
- maladie non progressive

*La randomisation doit être obtenue dans les trois semaines suivant le début du traitement d'Entretien.*

#### **4. Situations nécessitant une prise en charge urgente :**

##### **4.1- Masse médiastinale compressive :**

- retarder les gestes invasifs, comme la ponction lombaire par exemple et essayer de faire le diagnostic par une ponction pleurale, prudente, en cas d'épanchement. En cas d'épanchement péricardique compressif un drainage peut être nécessaire.
- débiter le traitement de préphase rapidement, en adaptant les doses à la réponse thérapeutique (recommandations quant à la prévention du syndrome de lyse habituel, données dans le protocole).
- si une intubation est nécessaire, il faut débiter le traitement rapidement, et n'extuber l'enfant qu'après diminution nette de la masse tumorale du fait de l'œdème trachéal et de la compression.

##### **4.2- Anurie et hyperkaliémie :**

Les complications rénales peuvent être dues à l'obstruction du tractus urinaire par le lymphome, à une infiltration rénale par le lymphome, à l'acide urique libéré par la lyse tumorale et/ou à des perturbations du bilan phosphocalcique, liées également à la lyse tumorale. En fonction de l'origine des troubles et de leur intensité, pourra se discuter une hémodialyse, comme précisé dans le protocole. Si les troubles sont dus à l'infiltration tumorale, il faut poursuivre le traitement corticoïdes, qui seul peut permettre d'améliorer la symptomatologie. En l'absence de syndrome tumoral obstructif ou infiltratif, le traitement corticoïde est transitoirement interrompu pour une durée de moins de 48 heures en cas de syndrome de lyse massif.

##### **4.3- Paraplégie et/ou atteinte des nerfs crâniens (lymphome épidural – paraspinal)**

La ponction lombaire peut entraîner un risque d'engagement.

Débiter le traitement rapidement, en ajoutant du CYCLOPHOSPHAMIDE à la corticothérapie. La chirurgie à visée décompressive de la moelle épinière peut être entreprise en cas de persistance des troubles ou si l'atteinte épidurale est isolée, à visée diagnostique.

#### **5. Chirurgie :**

A visée diagnostique :

Tout doit être fait pour éviter la chirurgie pour le diagnostic, et notamment examens sanguins, de la moelle osseuse, ponction d'un épanchement éventuel.

Si le diagnostic ne peut pas être établi par ces procédures, il faut recourir à une chirurgie, sans essayer d'établir une exérèse complète en l'absence de risque pour le patient. La lésion la plus périphérique doit être choisie. **En cas de tumeur médiastinale, la biopsie ne doit être pratiquée que si le diagnostic ne peut pas être établi autrement.** L'intubation peut provoquer une détresse respiratoire due à un œdème trachéal et à une compression post opératoire et il faut poursuivre la ventilation



après la chirurgie en attendant l'effet cytoréducteur du traitement chimiothérapeutique, débuté le plus vite possible.

Ne pas traiter chirurgicalement une large masse médiastinale avec signes de détresse respiratoire, mais dans ce cas commencer une cytoréduction par corticoïdes et/ou CYCLOSPHOSPHAMIDE et ne faire la chirurgie que lorsque la situation est stabilisée.

## **6. Diagnostic :**

Le diagnostic doit utiliser la méthode la moins invasive et comporte :

- empreinte tumorale
- matériel fixé pour histologie
- matériel frais pour cytogénétique, immunophénotype, étude moléculaire (profil d'expression des gènes, étude protéomique, banques d'ADN).

## **7. Classification des lymphomes :**

### **7.1- Cytomorphologie :**

Classification L1 ou L2 selon la classification FAB

### **7.2- Immunologie par FACS :**

**Classification selon les critères européens de l'EGIL :**

- lymphome lymphoblastique de la lignée T

TOUS	CD3+ (cytoplasmique ou membranaire), le plus souvent TdT+, HLA DR- et CD34-
Pro T	CD7+
Pré T	CD2+ et/ou CD5+ et/ou CD8+
Intermediate T	CD1a+
Mature	CD3 membranaire +, CD1a-
$\alpha \beta + T$	Anti TCR $\alpha \beta +$
$\gamma \delta + T$	Anti TCR $\gamma \delta +$

- lymphome lymphoblastique de la lignée B

TOUS	CD19+ et/ou CD79a+ et/ou CD22+ (2 marqueurs sur 3 positifs) TdT+, HLA DR+
Pro B	Pas plus d'antigènes
Commun	CD10+
Pré B	IgM cytoplasmique +, Ig surface -

Marqueurs nucléaires positifs si positivité supérieure à 10 % sur les cellules lymphomateuses.

Marqueurs de surface positifs si positivité supérieure à 20 % sur les cellules lymphomateuses.

Les lymphomes de la lignée B, L1 ou L2, avec Immunoglobulines de surface doivent être traités comme des lymphomes lymphoblastiques.

Certains lymphomes lymphoblastiques coexpriment des antigènes myéloïdes : CD13, CD33, CD65 sur plus de 20 % des lymphoblastes.

### **7.3- Classification histopathologique et immunohistochimique :**

#### **Classification internationale WHO :**

- précurseurs B exprimant TdT, CD79a, HLA DR, CD19, CD22, et le plus souvent CD10 et parfois CD34.
- lymphome lymphoblastique T exprimant TdT et CD3 cytoplasmique. De plus expression variable des marqueurs de membrane CD3, CD1a, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7,  $\beta$  F1 et CD34. Seuls CD3 et les anticorps anti TCR sont spécifiques de lignée.
- précurseurs lymphome/leucémie avec lignée indéterminée :
  - a. néoplasies indifférenciées /cellules souches : pas de marqueurs spécifiques de lignée et expression variable des différents marqueurs HLA DR, TdT, CD7, CD34, CD38.
  - b. néoplasie bilignée : deux populations de blastes avec expression de marqueurs myéloïdes/lymphoïdes ou B/T.
  - c. néoplasies biphénotypiques : blastes avec expression de marqueurs de différentes lignées (myéloïdes/lymphoïdes, B/T) avec classification immunologique selon le score EGIL.

### **8. Stade initial de la maladie :**

- Examen clinique complet mentionnant :
  - état général
  - fièvre supérieure à 38° durant les sept jours précédents
  - perte de poids supérieure à 10 % pendant les six derniers mois
  - sueurs nocturnes
  - statut de performance (Karnofsky)
- Examens complémentaires :
  - radiographies thoraciques face + profil avec scanner médiastinal en cas de masse médiastinale
  - échographies abdominopelvienne, cardiaque, pleurale et éventuellement testiculaire
  - myélogramme (crête iliaque) selon modalités indiquées dans le protocole
  - examen du liquide céphalorachidien avec cytopspin selon les recommandations du protocole
  - cytologie du liquide pleural ou d'ascite si nécessaire
  - IRM abdominale si résultats équivoques à l'échographie
  - IRM spinale en cas de signes neurologiques, et IRM crânienne en cas d'anomalies neurologiques ou de blastes dans le LCR ou de lymphome de la tête et du cou

- radiographie osseuse en cas de signes osseux locaux
- les autres examens sont ceux réalisés habituellement dans les proliférations lymphoblastiques et sont indiqués dans le protocole

### **8.1- Atteinte de la moelle osseuse**

Définie par la présence de plus de 5 % de blastes dans la moelle et de moins de 25 % de blastes sur les frottis. Si les blastes sont supérieurs ou égaux à 25 %, le diagnostic de Leucémie Aiguë Lymphoblastique est porté (sauf en cas de lésion osseuse focale avec 25 % de blastes dans la lésion et moins de 25 % de blastes ailleurs).

### **8.2- Atteinte du système nerveux central :**

- CNS1 : clinique et radiologie normales. Pas de blastes dans le LCR.
- CNS2 : supérieur ou égal à 5 cellules par  $\mu\text{l}$  de LCR et blastes sur le cytopspin et/ou anomalies cliniques ou radiologiques.
- CNS3 : inférieur à 5 cellules par  $\mu\text{l}$  mais blastes certains en l'absence de ponction hémorragique. Considéré comme système nerveux central non envahi, mais injections intrathécales supplémentaires.
- ponction traumatique avec rapport globules rouges/globules blancs dans le cytopspin supérieur à 100/1 ; si les blastes sont supérieurs à  $5/\mu\text{l}$  : CNS2, si les blastes sont inférieurs à  $5 \mu\text{l}$  : CNS3.

### **8.3- Atteinte testiculaire :**

Clinique montrant un ou deux testis augmentés de volume, indolores : la biopsie n'est pas nécessaire sauf en cas d'atteinte testiculaire isolée.

### **8.4- Atteinte osseuse :**

Lésions radiologiques. En cas de lésion isolée une biopsie est nécessaire.

### **8.5- Classification selon la classification de Saint Jude**

Elle est donnée dans le protocole avec majorité de stades III concernant toutes les tumeurs intrathoraciques ou intra-abdominales, les tumeurs épi ou paraspinales et deux tumeurs ou plus de part et d'autre du diaphragme et stade IV en cas d'atteinte initiale du système nerveux central et/ou de la moelle osseuse.

## **9. Schéma thérapeutique :**

Seuls les patients présentant un lymphome lymphoblastique T sont éligibles pour la randomisation. Les patients ayant un lymphome de précurseurs B sont traités selon le bras de référence.

### **9.1- Préphase :**

**Elle comporte de la prednisone :  $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{j}$  en 3 prises de J1 à J7**

Et une injection intrathécale de méthotrexate (dose adaptée à l'âge) à J1, sauf si les conditions générales empêchent la réalisation de cette ponction lombaire à J1 (syndrome cave supérieur, troubles respiratoires).

La prévention du syndrome de lyse est essentielle par une hydratation de  $3 \text{l}/\text{m}^2/\text{j}$  et la prescription de rasburicase :  $0,15$  à  $0,20 \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$  par voie intraveineuse.



Pour débiter un bloc d'ARA-C, les leucocytes doivent être  $>500/\mu\text{l}$  et les plaquettes  $>30.000/\mu\text{l}$

Les blocs d'ARA-C ne doivent pas être interrompus, si possible. En cas d'arrêt, le purinethol doit aussi être interrompu. La dose cumulative de  $1680\text{ mg/m}^2$  de 6-MP doit être atteinte.

**MTX IT** : Methotrexate intrathécal avec dose adaptée à l'âge à J45 et J59

### 9.3 - Protocole M

Le protocole M débute 2 semaines après la fin du protocole I. Conditions requises pour débiter cette phase :

- Bon état général et absence d'infection évolutive
- Créatinine/clearance de la créatinine normales pour l'âge, et transaminases  $<5xN$  ;
- Bilirubine normale
- Leucocytes  $>2000/\mu\text{l}$  et plaquettes  $>50.000/\mu\text{l}$
- Du fait d'interactions métaboliques, le Bactrim doit être interrompu au moins 4 jours avant le début de la cure de MTX.

**6-Mercaptopurine**  $25\text{mg/m}^2/\text{j}$  per os pendant 8 semaines, le soir J1-J56

**Methotrexate** à haute dose  $5\text{g/m}^2/\text{j}$  en perfusion intraveineuse de 24 heures, J8, J22, J36, J50. Hydratation  $3\text{ l/m}^2$  et alcalinisation des urines sont indispensables, avec maintien du pH urinaire  $>7$  avant, pendant, et au moins 48 heures après la fin de la perfusion de méthotrexate.

1/10 de la dose totale en perfusion de 30 minutes (dose de charge)

9/10 de la dose totale en perfusion continue de 23h30

Les détails de l'administration du HD-MTX sont donnés dans l'appendice II

**Méthotrexate intrathécal 2 heures après le début de la perfusion de méthotrexate** (Doses adaptées à l'âge, page 27)

Maintien en position couchée au moins 2 heures après la ponction

Acide folinique :  $15\text{ mg/m}^2$  IV **H42, H48 et H54** après le début de la perfusion de methotrexate.

**Règles d'administration de l'acide folinique IV (Leucovorine rescue).**

**Cf Annexe 1**

Temps /début du MTX	H 24	H 36	H 42	H 48	H 54
Contrôle du taux de MTX	+	(+)	+	+	+
Normal en $\mu\text{mol/l}$	$<150$	$<3$	$<1$	$<0.4$	$<0.25$
Acide folinique : $\text{mg/m}^2$			15	15	15
Dosage de créatinine	+			+	

**9.4 - Protocole II a/b: ré-intensification**

Le protocole II débute 2 semaines après la fin du Protocole M pour les patients présentant un LMNH stade III ou IV. Conditions requises pour débiter cette phase :

- Bon état général et absence d'infection évolutive
- Leucocytes >2500/  $\mu$ l, polynucléaires > 1000/ $\mu$ l et plaquettes > 100.000/  $\mu$ l

**PHASE II a**

Règles de suivi durant cette phase :

- En cas de neuropathie sévère, la vincristine peut être omise
- Si les conditions hématologiques sont insuffisantes, l'administration de VCR/DOX peut être retardée. (leucocytes < 500 / l ou polynucléaires < 200 / l)

**Dexamethasone** 10 mg/ m<sup>2</sup>/j, per os en trois prises, J1-J21. A partir de J22, la dose est réduite de moitié tous les 3 jours.

**Vincristine** : 1.5 mg/m<sup>2</sup>/j IVD (dose maximale unitaire 2 mg) J8, J15, J22, J29

**Doxorubicine(Adriamycine)** : 30 mg/m<sup>2</sup>/j IV en 1 heure J 8, J15, J22, J29

ECG et écho-cœur avant la première et la troisième cure incluant DOX. Si diminution significative de la fraction de raccourcissement, la drogue est interrompue.

**Asparaginase E. Coli** : 10.000 UI/m<sup>2</sup>/j IV en 1 heure, J8, J11, J15, J18

Attention au risque plus important d'hypersensibilité ! !

En cas d'hypersensibilité, la PEG-Asparaginase est recommandée à la dose de 2500 UI/m<sup>2</sup>/j IV en 2 heures (1 dose pour 4 doses d'asparaginase native).

**PHASE II b**

Conditions requises pour débiter cette phase :

- Bon état général et absence d'infection évolutive
- Leucocytes >2000/  $\mu$ l, polynucléaires > 500/  $\mu$ l et plaquettes > 50.000/ $\mu$ l
- Créatinine dans la normale pour l'âge

**6-Thioguanine** 60 mg/m<sup>2</sup> /j per os, J36-49, pour un total de 14 jours

**Cyclophosphamide** 1 g/m<sup>2</sup>/j, IV en 1 heure J36

Apports hydriques de 3 l/m<sup>2</sup>/24h et MESNA (Uromitexan) 400mg/m<sup>2</sup> IV à H0, H4, H8 après le début la perfusion d'Endoxan pour prévenir la cystite.

Lasilix (Furosémide) 0.5 mg/kg 6h et 12h après l'Endoxan. Surveillance de la diurèse.

**Cytarabine** 75 mg/m<sup>2</sup>/j IV en 2 blocs de 4 jours consécutifs administrés

J38, J39, J40, J41 ; J45, J46, J47, J48.

Pour débiter un bloc d'ARA-C, les leucocytes doivent être >500/  $\mu$ l et les plaquettes >30.000/  $\mu$ l

Les blocs d'ARA-C ne doivent pas être interrompus, si possible. En cas d'arrêt, le 6-TG doit aussi être interrompu. La dose cumulative de 840 mg/m<sup>2</sup> de 6-TG doit être atteinte.

**Methotrexate intrathécal** avec dose adaptée à l'âge à J38 et J45 (cf page 27)

### 9.5- Traitement d'entretien ou de maintenance

Le traitement d'entretien débute 2 semaines après la fin du protocole II ou après le protocole M pour les patients présentant un LMNH stade I ou II. Le patient doit être en bon état clinique, avec conditions hématologiques satisfaisantes.

Le traitement d'entretien est poursuivi pour une durée totale de traitement de 24 mois, à partir de la préphase initiale,

**6-Mercaptopurine** : 50 mg/m<sup>2</sup>/ jour per os, une fois par jour, le soir

**Methotrexate** : 20 mg/m<sup>2</sup> per os une fois par semaine

Numeration formule sanguine une fois par semaine

Interrompre le traitement en cas :

- Infection sévère
- Toxicité hépatique grade 3 ou 4 (WHO)
- Diarrhée chronique
- Modifications radiologiques pulmonaires (pneumopathie au MTX)

#### **Adaptation des doses de 6-MP**

LEUCOCYTES / $\mu$ l	% de la dose de 6-MP
<1000	0
1000-2000	50
2000-3000	100
>3000	Jusqu'à 150
Lymphocytes <300	50

Prévention des infections à *Pneumocystis carinii* par le TMP-SMZ (Bactrim) : 5 mg/kg/j per os de TMP 3 jours consécutifs avec le plus d'espace possible par rapport à la prise de MTX

### 9.6- Cas particuliers :

- a- Atteinte du système nerveux central : adjonction de deux injections intrathécales durant la phase d'Induction Ia et radiothérapie du crâne de 12 grays pour les enfants de un à moins de deux ans ou de 18 grays pour les enfants d'un âge supérieur ou égal à deux ans après la Réinduction. Il est bien noté que les enfants de moins de un an ne sont pas irradiés. Les patients présentant une atteinte de type CNS3, comme définie ci-dessus, ne reçoivent

pas d'irradiation mais ont deux doses de METHOTREXATE supplémentaires durant le traitement d'Induction.

- b- Atteinte testiculaire : l'orchidectomie n'est pas prévue. Si après le protocole M le testis est normal (clinique et échographie) le testis ne sera pas irradié. Si un doute persiste, une biopsie est effectuée et en cas de présence de cellules lymphomateuses, une irradiation testiculaire de 20 grays est réalisée.
- c- Régression tumorale médiastinale incomplète : si la réponse est incomplète, au vu des dernières données des études BFM, la réponse complète n'entraîne pas de modifications thérapeutiques à la fin du traitement d'Induction. Le seul point particulier est la non régression (diminution de moins de 35 % de la masse tumorale à J33 ou persistance de plus de 5 % de blastes dans la moelle osseuse ou présence de blastes dans le LCR), ce qui définit un échec. Si cette non réponse est confirmée par le responsable national, le patient est considéré comme « échec » et traité selon les recommandations nationales, éventuellement par un protocole de leucémie à très haut risque. Une irradiation locale peut être envisagée.

### **9.7- Recommandations**

Elles sont données dans le protocole concernant la prise en charge du syndrome de lyse et les règles habituelles d'hydratation et de lutte contre l'hyperuricémie. De la même façon sont précisées dans le protocole joint les modalités de prévention des infections, notamment l'importance d'une prévention des infections à pneumocystis par le BACTRIM, prescrit pendant toute la durée du traitement à l'exception des moments où le METHOTREXATE à fortes doses est administré pour éviter des problèmes d'intolérance thérapeutique.

## **10. Evaluation de la cinétique de la réponse au traitement :**

L'évaluation du rôle pronostique de la cinétique de la réponse au traitement est un des buts de l'étude. Cette cinétique de réponse au traitement a été montrée comme très importante dans les Leucémies Aiguës Lymphoblastiques de l'enfant et son importance dans les lymphomes lymphoblastiques reste à déterminer. La cinétique de la réponse tumorale sera déterminée par évaluation par scanner tumoral à J1, J8 et J15 après le début du traitement. Des modalités précises de calcul de la masse tumorale sont données dans le protocole joint.

## **11. Suivi et évaluation clinique à long terme :**

Des examens de routine sont effectués comme habituellement dans ce type de maladie, avec suivi à la fois clinique (examens cliniques complets) et suivi radiologique approprié (radiographie thoracique, échographie abdominale, examens IRM cérébral ou spinal en cas d'anomalies initiales).

Le suivi en consultation pendant et au décours du traitement est rappelé dans le protocole mais n'est pas différent de ce qui était fait dans les protocoles antérieurs. De la même façon, les effets secondaires à long terme seront suivis de façon classique, avec contrôle d'une part de l'échocardiographie, de la fonction rénale et également des fonctions hormonales, par dosage de FSH et LH à la puberté.

Du fait de l'utilisation de fortes doses de corticoïdes, en cas de douleurs osseuses une ostéonécrose devra être évoquée et diagnostiquée par IRM.



## **12. Etudes complémentaires de recherche :**

La grande majorité des échecs tumoraux, principalement dans les LMNH T surviennent durant la première année du traitement et le plus souvent les rechutes sont réfractaires à tout traitement. Ceci fait évoquer des différences biologiques importantes entre les tumeurs des patients sensibles d'une part et de ceux qui sont réfractaires. L'identification des patients à risque d'échec est essentielle pour les prochains protocoles. Les facteurs pronostiques qui doivent être identifiés éventuellement par cette étude Euro-LB 02/LMT 2004 comportent :

- la cinétique de réponse précoce au traitement, comme indiqué précédemment (données radiologiques).
- des examens biologiques : la cytogénétique, les profils d'expression des gènes des cellules tumorales, l'étude de la protéomique.

Il est essentiel pour que ces études biologiques puissent être effectuées que le matériel approprié puisse être conservé au sein d'une tumorothèque.

## **13. Organisation de l'étude :**

### **13.1- Statuts de l'étude :**

Il s'agit d'une étude collaborative entre plusieurs groupes nationaux européens, qui pourraient être rejoints par d'autres groupes ultérieurement. Chaque groupe conservera son propre fonctionnement concernant le recueil des données, le contrôle de qualité, le diagnostic et le contrôle de diagnostics. Chaque groupe participant reste responsable des patients à l'échelon national.

### **13.2- Le Protocole :**

Le Protocole commun est utilisé pour l'étude internationale par tous les groupes nationaux. Chaque responsable national est responsable de la diffusion du protocole à l'ensemble des hôpitaux de son propre groupe.

En cas de modification du protocole, ces modifications doivent être acceptées par le Comité International de l'Etude et par tous les groupes nationaux.

Les documents originaux de l'étude doivent être conservés dans le centre de gestion des données pour au moins quinze ans après le report final.

### **13.3- Le Comité International de l'Etude :**

Un ou deux Pédiatres Oncologistes de chaque groupe national et au moins deux statisticiens participent au Comité International de l'Etude. Les membres de ce comité vont se rencontrer régulièrement pour apprécier le traitement des patients, l'éligibilité et le devenir sous traitement. Les informations données deux fois par an au comité international concernent le nombre d'inclusion, les causes d'inéligibilité, les groupes de traitement, les données de toxicité et la description des événements. Les membres du comité international reçoivent les courbes de survie de la population des analyses intermédiaires. Les courbes de l'essai randomisées sont masquées puisque l'étude n'est pas terminée. Toutes les décisions scientifiques concernant l'arrêt, la poursuite ou toute modification de l'étude sont prises par le comité international après discussion avec le comité de surveillance et de suivi des dossiers.

**13.4- Comité de Sécurité et de Suivi des Données :**

Ce comité indépendant composé de quatre experts internationaux va suivre le déroulement de l'étude sur des bases éthiques et scientifiques, avec analyse du taux de recrutement, des études intérimaires, suivi de la toxicité et étudier les autres essais pratiqués dans le monde pour discuter d'éventuelles modifications proposées par le comité international de l'étude.

**13.5- Le centre de gestion des données sera situé à Giessen (NHL-BFM data center).****13.6- Les patients sont enregistrés et randomisés dans leur propre centre national.**

Le CIC de l'hôpital cardiologique de Lyon sera l'intermédiaire entre le centre international à Giessen et les centres Français. La coordination française sera assurée par le service d'hématologie pédiatrique de Lyon où seront gérées les randomisations : centralisation depuis Lyon des patients et des appels au centre international de randomisation. La première randomisation est obtenue dans les sept premiers jours suivant le début de la préphase et la deuxième randomisation dans les vingt et un premiers jours après le début du traitement de maintenance.

La randomisation sera stratifiée selon le groupe participant et le stade de la maladie. La deuxième randomisation sera de plus stratifiée en fonction du traitement reçu durant le traitement d'Induction (première randomisation).

**13.7- Les données**

Elles sont recueillies selon des fiches communes à l'ensemble des groupes, chaque groupe national étant responsable de la distribution de ces fiches aux différents centres. Chaque centre national devra adresser au centre de coordination international les fiches au moins tous les six mois. Les fiches concernant les différentes phases thérapeutiques sont fournies dans le Protocole.

**14. Considérations statistiques :****14.1- Questions de l'étude :**

Le but de l'étude est de montrer dans une étude randomisée pour les patients présentant un LMNH T.

- Premièrement : l'efficacité de la DEXAMETHASONE durant le traitement d'Induction en comparaison avec le traitement standard par PREDNISONNE.
- Deuxièmement : l'équivalence de la diminution de la durée du traitement de maintenance : durée totale du traitement de 18 mois contre un traitement standard de 24 mois au total, calculé à partir du premier jour du traitement.

Pour obtenir le maximum de données biologiques, les patients présentant un lymphome lymphoblastique non T seront enregistrés, mais non randomisés et ces patients seront traités selon le bras de référence (PREDNISONNE et 24 mois de traitement).

**14.2- Critères d'évaluation :**

- a- Critère d'évaluation principal : le critère principal est le taux d'EFS (Event Free Survival) défini comme le temps entre la date de randomisation et la mort quelle qu'en soit la cause :
  - une maladie progressive

- une non réponse au jour 33. Plus de 5 % de blastes dans la moelle, ou blastes dans le LCR ou régression de la masse tumorale inférieure à 35 %. En cas de non réponse, la date de l'événement est considérée comme étant la date du début du traitement.
- deuxième maladie maligne
- effets secondaires tardifs (affections malignes plus de trois ans après le diagnostic ; pas de différence entre progression et deuxième maladie maligne possible).

*Cette EFS sera estimée selon la méthode de Kaplan Meier.*

**b- Critères d'évaluations secondaires :**

- la survie globale définie comme la date du décès, quelle qu'en soit la cause, à partir de la date de randomisation
- la toxicité aiguë et à long terme
- les décès liés au lymphome et les morts précoces (à l'exclusion des décès intervenant après un traitement de deuxième ligne pour rechute ou échec)

**14.3- Nombre de sujets nécessaire :**

Pour la première randomisation, en considérant que l'EFS à trois ans est d'environ 80 % dans le traitement de référence, 270 patients par groupe doivent être randomisés, avec un recrutement de 170 patients par an pour l'ensemble des groupes, la durée du recrutement des patients devrait être de trois ans et demi environ. Les précisions concernant l'analyse statistique ne sont pas détaillées ici. Elles sont indiquées dans le protocole.

La deuxième randomisation concernant la durée du traitement : la probabilité d'une survie sans événements à trois ans après avoir survécu sans récurrence pendant quinze mois est estimée à 95 %. Pour trouver l'équivalence il faut randomiser 450 patients dans chaque bras. En raison de la non randomisation du fait de survenue d'événements précoces ou de rechutes, le nombre de patients à inclure est estimé à 1200. Dans ces conditions la deuxième randomisation devra être poursuivie dans l'étude suivante concernant les lymphomes lymphoblastiques. Les données statistiques concernant l'étude statistique de cette deuxième randomisation sont également données dans le protocole.

**14.4- L'analyse finale sera effectuée trois ans après l'inclusion du dernier patient.**

Deux analyses intermédiaires sont prévues pour chacune des randomisations

**14.5- Règles d'arrêt :**

Des analyses intermédiaires de toxicité grade 3 et 4 et de mort toxique seront effectuées deux fois par an sous la surveillance du comité de surveillance de sécurité et de suivi des données. Le nombre maximal de décès toxiques observés est défini dans le protocole : en cas d'excès de décès toxiques, l'étude peut être stoppée après discussion entre le comité international et de l'étude et le comité de surveillance et de suivi des données.

**15. Considérations éthiques :**

Le consentement informé devra être adapté aux habitudes locales de chaque groupe.

**16. Etudes complémentaires de recherche :**

Elles concernent la cytogénétique sur les cellules lymphomateuses, les études de l'expression génique et protéomique des cellules tumorales, les études enzymatiques de

THIOPURINE METHYL TRANSFERASE (TPMT), les études du profil d'expression génique de réponse au traitement.

### **III- Approche pharmacogénomique de la réponse au traitement des lymphomes lymphoblastiques de l'enfant**

Recherche de marqueurs de réponse dans le transcriptome des cellules circulantes.

L'objectif est d'identifier des signatures du transcriptome tumoral et de celui des cellules circulantes au cours du 1<sup>er</sup> mois de traitement, des critères d'identification des 20% de patients non répondeurs. L'objectif est d'identifier des signatures transcriptomiques propres aux patients non répondeurs. Cette étude sera coordonnée par le Docteur BRICCA (unité INSERM faculté Laennec).

L'analyse du transcriptome sera réalisée sur les plates-formes AFFYMETRIX de Strasbourg et l'analyse des données d'expression sera mise en œuvre par le statisticien du groupe de Giampiero BRICCA utilisant les méthodes de classification des gènes actuellement disponibles.

#### **1. Rationnel et objectifs :**

Le problème de l'identification des répondeurs est une question cruciale à l'heure où dans un grand nombre de pathologies, les données actuelles de la science permettent de prédire, avec une bonne probabilité, le taux de réponse. Toutefois s'il peut être rassurant de savoir qu'avec tel traitement un taux de guérison de 80% est obtenu, le résultat du pari thérapeutique est toujours connu trop tard, pour ceux qui ne répondent pas au traitement. Le problème de l'identification des répondeurs ou des non répondeurs se ramène donc au problème de l'identification de critères *a priori* permettant, par une meilleure sélection des patients, d'augmenter le taux de succès et de proposer rapidement des alternatives thérapeutiques aux patients non répondeurs.

Les critères d'identification des répondeurs peuvent être recherchés dans plusieurs domaines de la biologie : le métabolisme du médicament est le plus connu et sans doute le plus souvent utilisé pour augmenter le rapport bénéfice risque. Les études génétiques ont soulevé de grands espoirs en particulier dans le domaine de l'oncologie où les altérations géniques des cellules tumorales et l'analyse du transcriptome permettent d'envisager de nouvelles classifications des tumeurs avec l'espoir de mieux les prendre en charge.

Une approche qui associe pharmacocinétique et analyse du transcriptome, en particulier transcriptome des cellules circulantes, n'a pas encore été explorée.

L'hypothèse qui sous-tend ce travail est que les facteurs déterminant la réponse à un traitement anticancéreux relève autant de l'effet du médicament sur les cellules tumorales que sur les autres cellules de l'organisme, tant pour la survenue d'effets secondaires que pour l'objectif thérapeutique. D'autre part, les mécanismes mis en jeu dans la réponse des cellules circulantes aux effets du médicament résultent de l'action du médicament sur les cellules elles-mêmes et de la réponse de l'organisme sur les cellules circulantes et intègrent donc une partie de la réaction de l'organisme au traitement. Le caractère dynamique de la réponse au traitement et donc l'analyse du transcriptome à différents temps avant et après l'instauration du traitement confère une robustesse supplémentaire à l'analyse.

## **2. Protocole expérimental :**

Le transcriptome sera obtenu à partir des ARN totaux obtenus à partir de :

- une biopsie tumorale obtenue avant la mise en œuvre du traitement, transportée et stockée dans des conditions compatibles avec des études du transcriptome conservée dans la tumorotheque.
- trois prélèvements sanguins de 2,5ml sur tubes fournis pour la préparation des ARN totaux. Les 3 prélèvements sanguins seront réalisés : au diagnostic, au 8<sup>ème</sup> jour après le début du traitement et au contrôle de rémission à 33 jours, après le traitement d'induction.
- un prélèvement sanguin de 7 ml pour cryopréservation des leucocytes et du plasma.

Le traitement des échantillons à l'arrivée sur le site de collection. Isolement et congélation des leucocytes, séparation du plasma, préparation des ARN. L'Extraction des ARN se fera suivant le protocole en vigueur.

L'analyse du transcriptome sera réalisée sur les plateformes AFFYMETRIX de Strasbourg ou de Paris.

L'analyse des données d'expression sera mise en œuvre par les statisticiens du groupe en utilisant différentes méthodes de classification des gènes et/ou des patients actuellement disponibles (classification hiérarchique et méthode des cartes auto-organisées : SOM), ainsi qu'une méthode originale de fouille de données associée à un critère statistique de liaison en cours de développement par le groupe. Les classes de gènes définissant une signature d'une partie des patients seront sélectionnées. Les classes de patients ainsi identifiées seront ensuite réanalysées dans le but de déterminer les signatures qui permettent de prédire la réponse thérapeutique.

Les cellules et les plasmas cryopréservés pourront alors être utilisés dans des tests d'hypothèses pour l'analyse mécanistique des signatures.

## **IV- Particularité de l'application du Protocole aux centres français. Justification des demandes financières.**

L'investigateur principal, référent pour les centres français de ce protocole international est le Docteur Yves BERTRAND.

La promotion du protocole devra être assurée par les Hospices Civils de Lyon.

Nous demandons comme moyens :

1. La coordination clinique de cette étude au niveau national avec construction d'une base de données, qui sera assurée au CIC par le Docteur François GUEYFFIER.

La gestion de l'ensemble des données du protocole national sera assurée par le CIC, de même que les deux randomisations. Le monitoring des données dans chaque centre sera assuré par les TRC locaux.

L'ensemble des données enregistrées par le CIC au niveau national sera transmis deux fois par an au coordonnateur international à Giessen.

2. Sur le plan biologique :

- Constitution d'une tumorotheque destinée à conserver l'ensemble des échantillons tumoraux des centres français, avec financement du transfert des matériels tumoraux et gestion de cette tumorotheque. Cette collection de tissus tumoraux nous semble fondamentale à mettre en place dans une maladie pour laquelle les

prélèvements sont souvent exigus du fait des caractéristiques des lymphomes lymphoblastiques de l'enfant avec souvent masse médiastinale isolée.

La gestion de cette tumorothèque sera bien entendu assurée en coordination avec le recueil de données cliniques assuré par le CIC

- L'autre étude biologique pour laquelle le financement est demandé est celle de l'approche pharmacogénomique de la réponse au traitement des lymphomes lymphoblastiques avec étude des échantillons sanguins prélevés au diagnostic, à 8 jours de traitement et après la fin du traitement d'induction.

Cette étude sera coordonnée par le Docteur Giampiero BRICCA (unité INSERM faculté Laennec) et sera réalisée en association avec les plate-formes AFFIMETRIX de Strasbourg.

Nous souhaitons ainsi définir un profil de transcriptome différent chez les répondeurs et chez les non répondeurs. Nous rappelons que les enfants présentant un lymphome lymphoblastique guérissent dans 80 % des cas. Les enfants qui rechutent ne peuvent être dépistés actuellement par aucun facteur biologique connu.

La détection précoce des mauvais répondeurs au traitement pourrait permettre l'intensification très précoce du traitement et ainsi une amélioration des résultats des traitements des lymphomes lymphoblastiques de l'enfant.

Les Hospices Civils de Lyon devraient gérer la totalité des crédits qui pourraient être accordés à ce programme de recherche. Il n'est pas demandé de moyens financiers concernant l'achat des drogues, l'ensemble des drogues utilisées étant des drogues conventionnelles. Il n'y a pas d'essai clinique concernant une nouvelle chimiothérapie.

**V . Annexes****SURVEILLANCE DE L'ADMINISTRATION DU HD-MTX 5g/m<sup>2</sup>****Interactions médicamenteuses**

Eviter l'administration concomitante d'aminosides, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de pénicilline à fortes doses et du Bactrim.

**HYDRATATION**

Débuter l'hyperhydratation alcaline à 125 ml/m<sup>2</sup>/h au moins 2 heures avant le début du HD-MTX, pour obtenir un pH urinaire supérieur à 7 et une diurèse d'au moins 100 ml/m<sup>2</sup>/h.

Pendant et 48 heures après la fin de la perfusion de méthotrexate, poursuivre l'hyperhydratation alcaline sur la base de 3l/m<sup>2</sup>/j (G5% avec 50mmol/l de bicarbonate de sodium et 20mmol/l de Kcl)

Surveillance de la diurèse et du pHu toutes les 4 heures, du poids tous les jours.

Si le pHu est <7, administrer 2ml/kg de bicarbonate à 42°/oo IV en 30 minutes

Le ionogramme sanguin et la créatinine sont contrôlés à H24 et H48.

**METHOTREXATE**

Le MTX à la dose de 5 g/m<sup>2</sup> est administré en perfusion intraveineuse de 24 heures avec 1/10 de la dose en 30 minutes et 9/10 de la dose en 23h30.

**ACIDE FOLINIQUE**

Dans ce protocole, l'acide folinique est débuté tard et 3 doses seulement sont administrées (mini-rescue). Dans ces conditions, l'administration est intraveineuse.

Les dosages de MTX sont effectués à H 24, 42, 48, 54 après le début de la perfusion de MTX.

Les concentrations attendues de MTX sont données dans le tableau suivant : la rescue par l'acide folinique ne débute qu'à H42, à la dose de 15 mg/m<sup>2</sup> et est poursuivie à H48 et H54

Temps /début du MTX	<b>H 24</b>	<b>H 36</b>	<b>H 42</b>	<b>H 48</b>	<b>H 54</b>
Dosage du taux de MTX	+	(+)	+	+	+
Normal en $\mu\text{mol/l}$	<150	<3	<1	<0.4	<0.25
Acide folinique : mg/m <sup>2</sup>			15	15	15

Si la concentration du MTX à H54 est < 0.25  $\mu\text{mol/l}$ , l'acide folinique n'est plus administré après H54 et la surveillance des taux de MTX est interrompue .

Si le taux de MTX à H24 est supérieur à 150  $\mu\text{mol/l}$  ou si la créatinine augmente de façon significative, le taux de MTX doit être contrôlé à H36, et l'injection d'acide folinique doit être envisagée dès H36.

Si les concentrations de MTX à H42, H48 ou H54 sont **supérieurs aux taux attendus**, l'acide folinique doit être administré selon les recommandations ci-dessous, et poursuivi toutes les 6 heures jusqu'à ce que le taux de MTX soit  $< 0.25\mu\text{mol/l}$ .

### **Règles d'administration de l'acide folinique si le taux de MTX est élevé**

	Concentration plasmatique de MTX					
$\mu\text{Mol/l}$	0.25-1	>1-2	>2-3	>3-4	>4-5	>5
Concentration molaire	2.5x10-7M -1x10-6M	>1x10-6M -2x10-6M	>2x10-6M -3x10-6M	>3x10-6M -4x10-6M	>4x10-6M -5x10-6M	>5x10-6M
Acide folinique	15mg/m <sup>2</sup> IV/6heures	30mg/m <sup>2</sup> IV/6heures	45mg/m <sup>2</sup> IV/6heures	60mg/m <sup>2</sup> IV/6heures	75mg/m <sup>2</sup> IV/6heures	[MTX] mol x poids =mg IV/6heures
					<b>Contacteur coordinateur de l'étude</b>	

### **Problèmes d'élimination rénale**

L'insuffisance rénale due au HD-MTX est une urgence médicale.

Ceci peut s'accompagner de vomissements très importants ou de diarrhée due au methotrexate, et de troubles neurologiques (désorientation, troubles visuels).

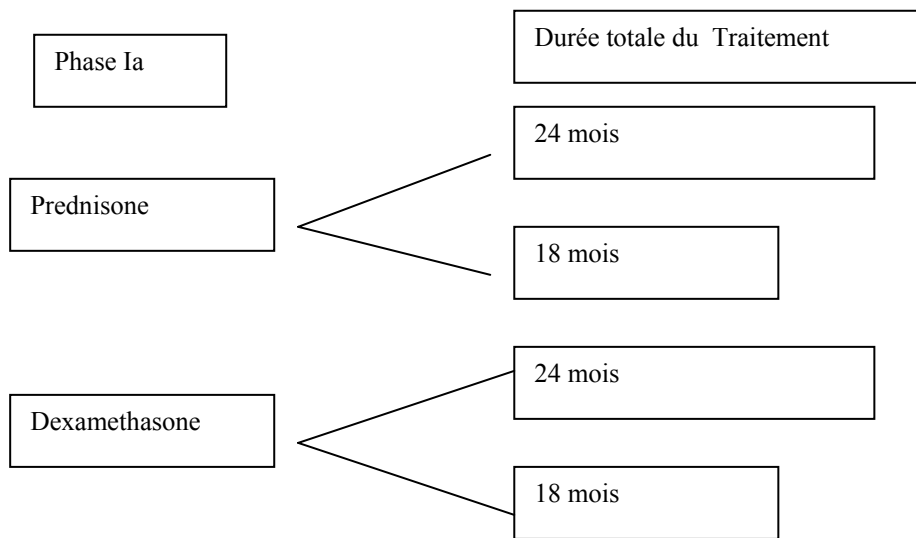
Des taux élevés de MTX et une élévation significative de la créatinine sont dangereux.

Dans ces conditions, malgré l'hyperdiurèse alcaline et l'utilisation d'acide folinique à fortes doses, l'exposition au MTX est prolongée. L'administration de la Carboxypeptidase G2 permet la diminution rapide des taux de MTX (Widemann 1995). Cependant, l'enzyme ne franchit pas la barrière cérébrale.



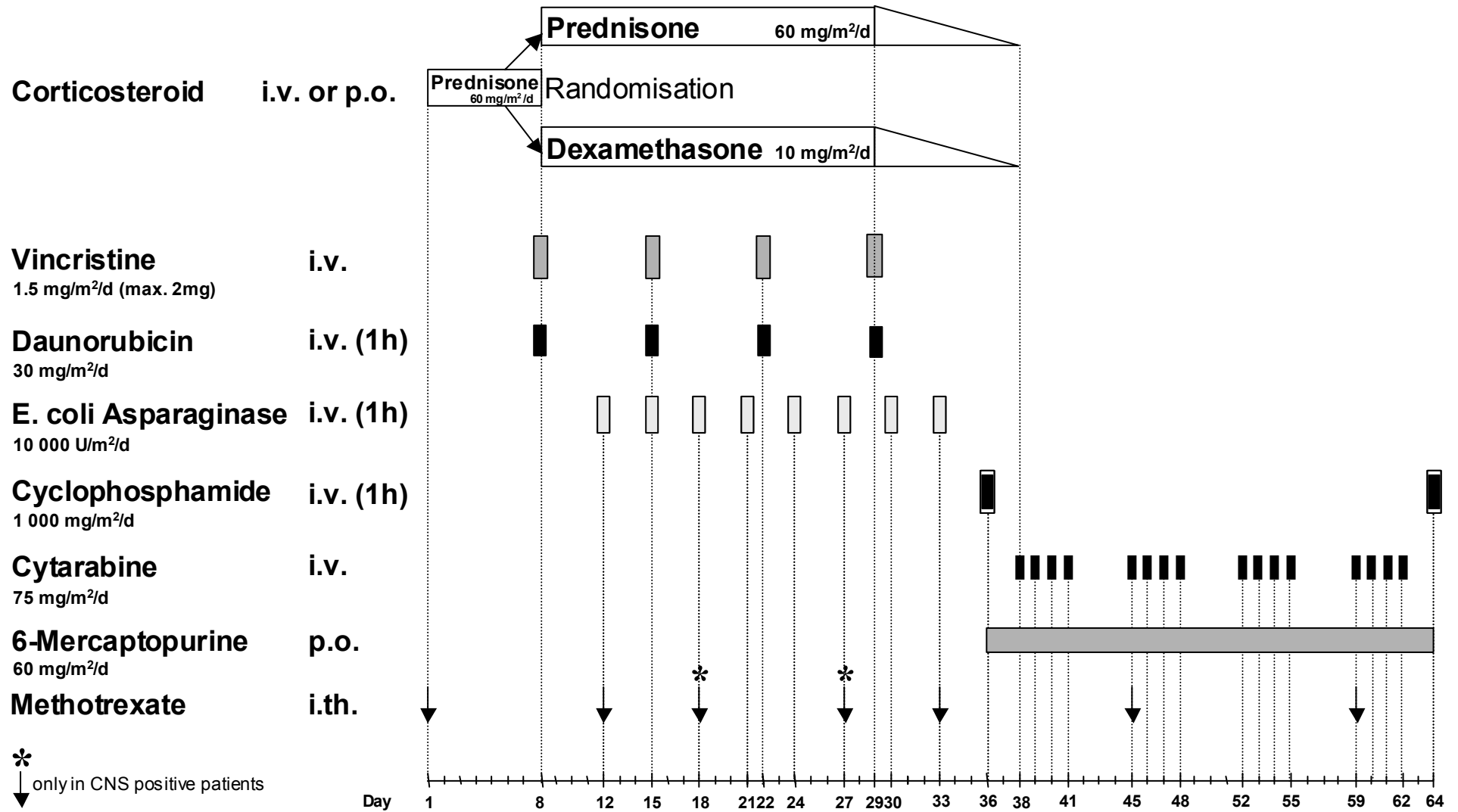
**LMNH T : SCHEMA DU PROTOCOLE :**

**2 Randomisations**



# Induction Protocol I

EURO-LB 02 Version Nov. 2002



# Protocol M

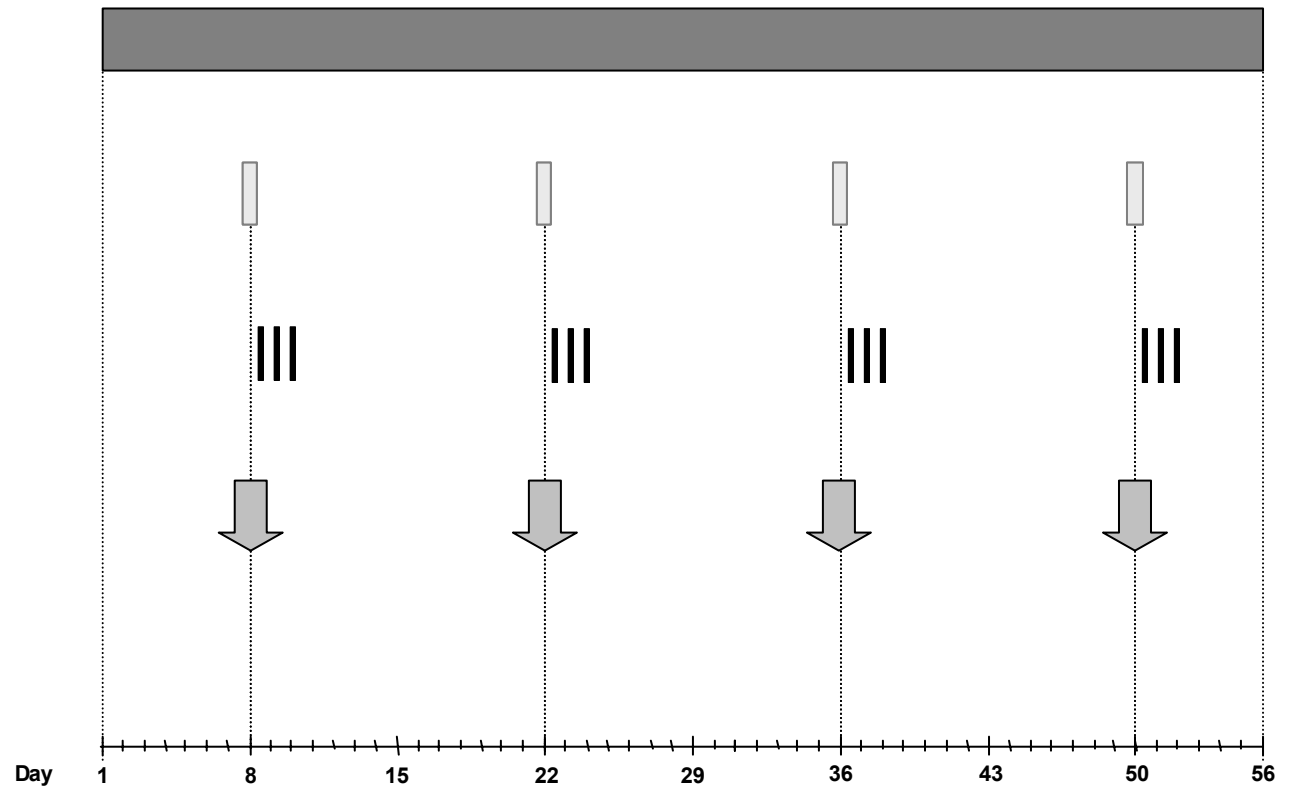
EURO-LB 02 Version Nov. 2002

**6-Mercaptopurine** p.o.  
25 mg/m<sup>2</sup>/d

**Methotrexate** i.v. (24h)  
5 g/m<sup>2</sup>

**Folinic Acid** i.v.  
15 mg/m<sup>2</sup>  
at h 42, 48, 54 after start of MTX infusion

**Methotrexate** i.th.



# Re-Induction Protocol II

EURO-LB 02 Version Nov. 2002

**Dexamethasone** p.o.  
10 mg/m<sup>2</sup>/d

**Vincristine** i.v.  
1.5 mg/m<sup>2</sup>/d (max. 2 mg)

**Doxorubicin** i.v. (1h)  
30 mg/m<sup>2</sup>/d

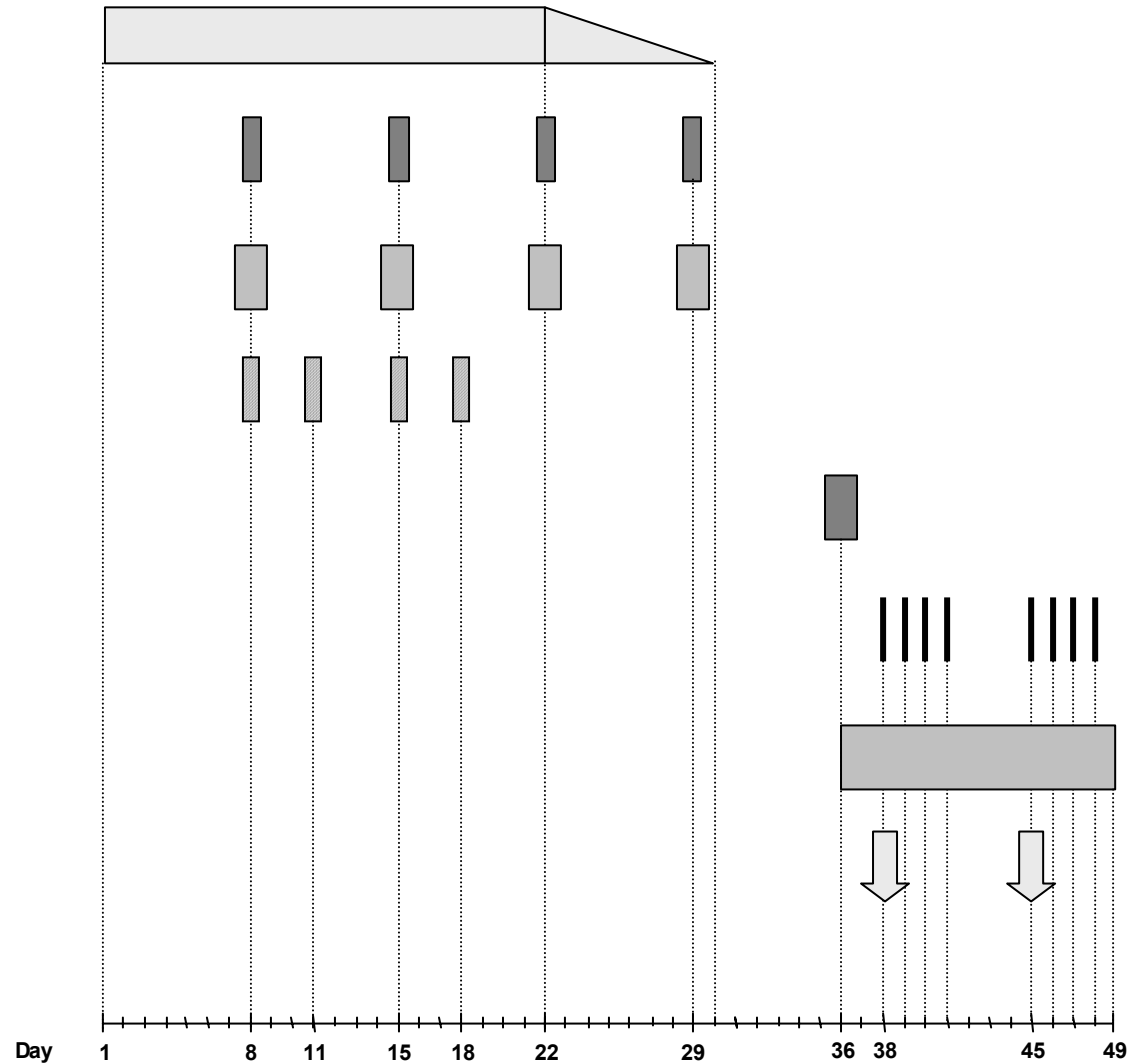
**E. coli Asparaginase** i.v. (1h)  
10 000 U/m<sup>2</sup>/d

**Cyclophosphamide** i.v. (1h)  
1 000 mg/m<sup>2</sup>/d

**Cytarabine** i.v.  
75 mg/m<sup>2</sup>/d

**6-Thioguanine** p.o.  
60 mg/m<sup>2</sup>/d

**Methotrexate** i.th.



## Adaptation des doses de MTX intrathécal

< 1 an	dose : 6 mg
≤ 2 ans	dose : 8 mg
≤ 3 ans	dose :10 mg
> 3 ans	dose :12 mg

**RECOMMANDATIONS POUR LA PRESCRIPTION DE FASTURTEC :***COMITE LEUCEMIE de la SFCE***1. HAUT RISQUE de SLT**

Indications de RASBURICASE d'emblée (dès le diagnostic et avec la mise en route de l'hyperhydratation) :

- Leucocytose > 50 000/mm<sup>3</sup>
- Syndrome tumoral important défini par une hépatomégalie ou une splénomégalie atteignant l'horizontale passant par l'ombilic ou un paquet ganglionnaire > 5 cm ou une masse médiastinale
- Lymphome T
- Lymphome B
- LAL 3
- LAM
- Taux de LDH > 2 fois la N supérieure
- Créatininémie > à la N supérieure pour l'âge et le poids
- Hyperuricémie ≥ 300 mmol /l si âge < 10 ans ou ≥ 350 mmol/l si âge > 10 ans
- Hyperphosphorémie ≥ 2 mmol /l

La RASBURICASE doit être poursuivie 5 jours selon l'évolution de la leucocytose, du syndrome tumoral et du syndrome de lyse.

**2. Pour les autres patients : BAS RISQUE de SLT**

- Hyperhydratation éventuellement alcaline avec G 5% + électrolytes 3 l /m<sup>2</sup>
- Administration systématique d'une injection de RASBURICASE avec surveillance biologique quotidienne : créatininémie, uricémie, phosphorémie

**3. Augmentation de la prescription :**

La RASBURICASE sera poursuivie 4 jours ou reprise pendant 4 jours en cas de :

- Créatininémie > 1½ fois la N supérieure OU
- Phosphorémie > 3 mmol/l OU
- Hyperuricémie > 200 mmoles/l

**4. Cas Particuliers :**

Reprise de prescription de Rasburicase pour les patients avec diagnostic de LA ou LMNH si

- à J8 : corticorésistance (> 1000 blastes circulants ) et masse tumorale importante

Reprise de prescription de Rasburicase pour les patients avec diagnostic de Lymphome B si à J8 : non réponse au COP

# A. Enfant atteint de lymphome lymphoblastique T

## Formulaire d'information destiné aux parents d'un enfant atteint de lymphome lymphoblastique T traité selon le protocole EURO-LB 02/LMT 2004

Monsieur, Madame,

Votre enfant est atteint d'une maladie intitulée « Lymphome lymphoblastique T ». Il s'agit d'une affection maligne, qui peut toucher plusieurs organes comme les ganglions, la moelle osseuse, le système nerveux central, et plus rarement le foie, la rate, les reins, les testicules ou les ovaires, l'os ...

Le traitement de cette maladie repose sur la chimiothérapie (médicaments donnés par la bouche, par une perfusion, en injection intramusculaire ou intrarachidienne), et parfois la radiothérapie si votre enfant a une atteinte du système nerveux.

### Déroulement du traitement

Le protocole de traitement que nous proposons à votre enfant a été élaboré par des pédiatres oncologistes et hématologistes de 17 pays européens. Il est très proche d'un traitement allemand intitulé « BFM 90 », qui a donné jusqu'à présent les meilleures chances de réussite dans ce type de maladie.

Il comporte plusieurs phases successives de chimiothérapie : une induction de 9 semaines qui vise à obtenir la régression du lymphome, voire la rémission complète de la maladie. Cette phase thérapeutique est suivie d'une phase dite intermédiaire de 8 semaines pendant laquelle votre enfant reçoit des cures de méthotrexate (4 cures à 15 jours d'intervalle) ; puis, selon le stade de la maladie de votre enfant, un traitement d'entretien sera administré précédé ou non d'une réinduction qui reprend les médicaments donnés pendant le traitement d'induction.

La prévention des atteintes neuroméningées sera faite par des ponctions lombaires avec injections de médicaments. Une irradiation cérébrale sera pratiquée en cas d'atteinte méningée initiale.

### Avantages et risques potentiels de ce protocole

Les principaux effets secondaires de la chimiothérapie, outre l'alopecie, sont les nausées, les vomissements et l'aplasie (chute des globules blancs, de globules rouges et des plaquettes), qui seront traités en même temps que le lymphome. A plus long terme, une surveillance cardiaque sera faite, ainsi que l'étude d'un retentissement éventuel sur la fertilité. Toutes les informations concernant la toxicité potentielle de cette chimiothérapie vous seront expliquées par le médecin qui prendra en charge votre enfant.

La radiothérapie de l'encéphale (faite uniquement en cas d'atteinte du système nerveux) peut entraîner des maux de tête et des vomissements transitoires, et à plus long terme, selon l'âge de votre enfant et la dose administrée, des difficultés d'apprentissage.

Cette étude européenne regroupe un grand nombre de patients atteints de la même maladie que votre enfant et a deux buts :

#### 1. Améliorer les résultats du traitement en posant 2 questions :

- a. Quel est le meilleur corticoïde à utiliser (en ce qui concerne l'efficacité sur la maladie, mais aussi les effets secondaires) : Prednisone ou Dexaméthasone ?

Les corticoïdes sont utilisés pendant l'induction, associés à d'autres médicaments de chimiothérapie actifs sur la maladie. Jusqu'à présent, c'est la predniso(lo)ne qui était utilisée. Certaines études cliniques et en laboratoire évoquent la possibilité d'une meilleure efficacité de la dexaméthasone, autre corticoïde utilisé jusqu'à présent seulement dans le traitement de réinduction

Il est possible que l'utilisation de la dexaméthasone dès l'induction, à la place de la predniso(lo)ne, modifie les résultats de ce protocole. D'autre part, avec les connaissances actuelles, une différence dans les effets secondaires de ces 2 corticoïdes n'est pas attendue. Ces médicaments sont utilisés dans d'autres pathologies tumorales de l'enfant et leur tolérance est satisfaisante.

- b. Le traitement d'entretien peut-il être raccourci, la durée totale du traitement passant de 24 à 18 mois ?

Le traitement d'entretien comporte 2 médicaments donnés par voie orale, la 6 mercaptopurine et le méthotrexate. Leurs effets secondaires concernent les fonctions hépatiques et la moelle osseuse, et nécessitent une surveillance sanguine régulière afin d'adapter les doses de traitement à la tolérance de chaque patient. La durée optimale du traitement n'est pas connue avec précision.

Elle était à présent de 2 ans depuis le 1<sup>er</sup> jour de la chimiothérapie, mais les rechutes surviennent surtout dans les 15 premiers mois du traitement. Aussi la question de l'intérêt de la poursuite du traitement jusqu'à 2 ans se pose-t-elle.

C'est pour cette raison que nous souhaitons, dans cette étude, déterminer la meilleure durée de traitement.

Afin de répondre à ces questions, nous devons comparer 2 groupes de patients ayant les mêmes caractéristiques qui reçoivent l'un ou l'autre traitement (dexaméthasone ou prednisone à l'induction, durée totale de traitement 18 ou 24 mois).

L'attribution du traitement dans un groupe ou l'autre groupe de traitement se fait au hasard (randomisation) et avec votre consentement.

Vous avez le droit de refuser la participation de votre enfant dans cette étude.

Dans ce cas, il sera traité selon le protocole de référence, comportant de la prednisone pendant la phase d'induction et une durée totale de traitement de 24 mois .

2. Identifier des facteurs biologiques permettant de connaître précocement les patients qui vont résister au traitement. Pour cela, des analyses dans le sang, sur la tumeur prélevée et sur la moelle osseuse seront effectuées

### **Etudes biologiques :**

Une meilleure compréhension de la biologie des tumeurs et de la réponse individuelle de chaque organisme au traitement chimiothérapique pourrait permettre une amélioration des traitements. Nous souhaitons participer à de telles recherches, ce qui nécessite d'envoyer un fragment de la tumeur ou un prélèvement de moelle osseuse à des laboratoires de recherche, en sachant que cela n'aura pas d'incidence dans l'immédiat sur le traitement de votre enfant.

Ces prélèvements de tumeur n'entraîneront pas de procédure de prélèvement supplémentaire pour l'enfant, le prélèvement tumoral étant effectué de manière systématique dans un but diagnostique, et le prélèvement de moelle osseuse dans le cadre du bilan d'extension de la maladie.

En dehors des prélèvements tumoraux, 3 prélèvements de 10 ml de sang chacun sont prévus pour cette recherche au diagnostic, au 8<sup>ème</sup> jour du traitement et lors du contrôle de la rémission

Nous vous proposons donc que votre enfant puisse participer à ces études biologiques par la réalisation et l'analyse de ces prélèvements.

**Surveillance** : Pendant et après le traitement, nous pratiquerons les examens complémentaires effectués habituellement dans ce type de pathologie pour s'assurer de la bonne régression tumorale, et dépister les éventuelles complications du traitement.

### **Informatisation des données et respect de la confidentialité :**

Nous souhaitons enregistrer et informatiser les données concernant la maladie et le traitement de votre enfant

Ces informations destinées à l'exploitation des résultats seront tenues confidentielles par votre médecin et 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.

### **Sécurité des patients et respect de l'éthique**

Les modalités de cette étude ont été soumises à l'examen du « Comité Consultatif de Protection des Personnes qui se prêtent à des Recherches biomédicales » de Lyon-Centre Léon Bérard, qui a pour mission de vérifier que les conditions requises pour votre sécurité et le respect de vos droits ont été respectées conformément à la loi 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée. Ce comité a émis un avis favorable le 16 mars 2004.

### **Consentement**

La loi française fait obligation de demander votre consentement écrit à votre participation à cette étude, ce qui n'enlève en aucun cas la responsabilité médicale des médecins qui vous soignent.

Votre signature est demandée pour confirmer que vous avez correctement été informés de ce traitement. Vous pouvez accepter ou refuser de participer à cette étude sans que votre responsabilité soit engagée. Si vous refusez cela ne changera pas les conditions de prise en charge de votre enfant qui recevra le meilleur traitement de référence de cette maladie.

Si vous acceptez, vous pourrez à tout moment décider de mettre fin à cette participation.

Le promoteur de cette étude, les HOSPICES CIVILS De LYON, ont souscrit une assurance n° 108295 auprès de la SHAM.

Les frais de l'étude sont à la charge du promoteur



## **Formulaire d'information destiné aux enfants et adolescents atteints de lymphome lymphoblastique T traité selon le protocole EURO-LB 02**

Le docteur \_\_\_\_\_ vous a expliqué que vous étiez atteint d'une maladie intitulée « Lymphome lymphoblastique T ». Il s'agit d'une affection maligne, qui peut toucher plusieurs organes comme les ganglions, la moelle osseuse, le système nerveux central, et plus rarement le foie, la rate, les reins, les testicules ou les ovaires, l'os ...

Le traitement de cette maladie repose sur la chimiothérapie (médicaments donnés par la bouche, par une perfusion, en injection intramusculaire ou par ponctions lombaires), et parfois la radiothérapie si le système nerveux est atteint.

Ce document a pour but de vous fournir des informations nécessaires à la compréhension de votre traitement

### **Déroulement du traitement**

Le protocole de traitement que nous vous proposons a été élaboré par des pédiatres oncologistes et hématologistes de 17 pays européens. Il est très proche d'un traitement allemand intitulé « BFM 90 », qui a donné jusqu'à présent les meilleures chances de réussite dans ce type de maladie.

Il comporte plusieurs phases successives de chimiothérapie : une induction de 9 semaines qui vise à obtenir la régression du lymphome, voire la rémission complète de la maladie. Cette phase thérapeutique est suivie d'une phase dite intermédiaire de 8 semaines pendant laquelle vous recevez des cures de methotrexate (4 cures à 15 jours d'intervalle) ; puis un traitement d'entretien sera administré précédé ou non, selon le stade de la maladie, d'une réinduction qui reprend les médicaments donnés pendant le traitement d'induction.

La prévention des atteintes neuroméningées sera faite par des ponctions lombaires avec injections de médicaments. Une irradiation cérébrale sera pratiquée en cas d'atteinte méningée initiale.

### **Avantages et risques potentiels de ce protocole**

Les principaux effets secondaires de la chimiothérapie sont outre la perte des cheveux, les nausées, les vomissements, l'aplasie (chute des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes), qui seront traités en même temps que le lymphome. A plus long terme, une surveillance cardiaque sera faite, ainsi que l'étude d'un retentissement éventuel sur la fertilité. Toutes les informations concernant la toxicité potentielle de cette chimiothérapie vous seront expliquées par votre médecin .

La radiothérapie de l'encéphale (faite uniquement en cas d'atteinte du système nerveux) peut entraîner des maux de tête et des vomissements transitoires.

Cette étude européenne regroupe un grand nombre de patients atteints de la même maladie et a deux buts :

#### 1. Améliorer les résultats du traitement en posant 2 questions :

- a. Quel est le meilleur corticoïde à utiliser (en ce qui concerne l'efficacité sur la maladie, mais aussi les effets secondaires) : Prednisone ou Dexaméthasone ?

Les corticoïdes sont utilisés pendant l'induction, associés à d'autres médicaments de chimiothérapie actifs sur la maladie. Jusqu'à présent, c'est la predniso(lo)ne qui était utilisée. Certaines études cliniques et en laboratoire évoquent la possibilité d'une meilleure efficacité de la dexaméthasone, autre corticoïde utilisé jusqu'à présent seulement dans le traitement de réinduction

Il est possible que l'utilisation de la dexaméthasone dès l'induction, à la place de la predniso(lo)ne, modifie les résultats de ce protocole. D'autre part, avec les connaissances actuelles, une différence dans les effets secondaires de ces 2 corticoïdes n'est pas attendue. Ces médicaments sont utilisés dans d'autres pathologies tumorales de l'enfant et leur tolérance est satisfaisante.

- b. Le traitement d'entretien peut-il être raccourci, la durée totale du traitement passant de 24 à 18 mois ?

Le traitement d'entretien comporte 2 médicaments donnés par voie orale, la 6 mercaptopurine et le méthotrexate. Leurs effets secondaires concernent les fonctions hépatiques et la moelle osseuse, et nécessitent une surveillance sanguine régulière afin d'adapter les doses de traitement à la tolérance de chaque patient. La durée optimale du traitement n'est pas connue avec précision. Elle était à présent de 2 ans depuis le 1<sup>er</sup> jour de la chimiothérapie, mais les rechutes surviennent surtout dans les 15 premiers mois du traitement. Aussi la question de l'intérêt de la poursuite du traitement jusqu'à 2 ans se pose-t-elle.

C'est pour cette raison que nous souhaitons, dans cette étude, déterminer la meilleure durée de traitement.

Afin de répondre à ces questions, nous devons comparer 2 groupes de patients ayant les mêmes caractéristiques qui reçoivent l'un ou l'autre traitement (dexaméthasone ou prednisone à l'induction, durée totale de traitement 18 ou 24 mois).

L'attribution du traitement dans un groupe ou l'autre groupe de traitement se fait au hasard (randomisation) et avec votre consentement.

Vous avez le droit de refuser la participation à cette étude.

Dans ce cas le protocole de référence sera administré, comportant de la prednisone pendant la phase d'induction et une durée totale de traitement de 24 mois .

2. Identifier des facteurs biologiques permettant de connaître précocement les causes de résistance au traitement. Pour cela, des analyses dans le sang, sur la tumeur prélevée et sur la moelle osseuse seront effectuées

### **Etudes biologiques :**

Une meilleure compréhension de la biologie des tumeurs et de la réponse individuelle de chaque organisme au traitement chimiothérapique pourrait permettre une amélioration des traitements. Nous souhaitons participer à de telles recherches, ce qui nécessite d'envoyer un fragment de la tumeur ou un prélèvement de moelle osseuse à des laboratoires de recherche, en sachant que cela n'aura pas d'incidence dans l'immédiat sur votre traitement.

Ces prélèvements de tumeur n'entraîneront pas de procédure de prélèvement supplémentaire, le prélèvement tumoral étant effectué de manière systématique dans un but diagnostique, et le prélèvement de moelle osseuse dans le cadre du bilan d'extension de la maladie.

En dehors des prélèvements tumoraux, 3 prélèvements de 10 ml de sang chacun sont prévus pour cette recherche au diagnostic, au 8<sup>ème</sup> jour du traitement et lors du contrôle de la rémission

Nous vous proposons donc de participer à ces études biologiques par la réalisation et l'analyse de ces prélèvements.

**Surveillance** : Pendant et après le traitement, nous pratiquerons les examens complémentaires effectués habituellement dans ce type de pathologie pour s'assurer de la bonne régression tumorale, et dépister les éventuelles complications du traitement.

### **Informatisation des données et respect de la confidentialité :**

Nous souhaitons enregistrer et informatiser les données concernant votre maladie et votre traitement

Ces informations destinées à l'exploitation des résultats seront tenues confidentielles par votre médecin et 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.

### **Sécurité des patients et respect de l'éthique**

Les modalités de cette étude ont été soumises à l'examen du « Comité Consultatif de Protection des Personnes qui se prêtent à des Recherches biomédicales » de Lyon-Centre Léon Bérard, qui a pour mission de vérifier que les conditions requises pour votre sécurité et le respect de vos droits ont été respectées conformément à la loi 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée. Ce comité a émis un avis favorable le 16 mars 2004.

Le promoteur de cette étude, les HOSPICES CIVILS De LYON ont souscrit une assurance n°108295 auprès de la SHAM.

Les frais de l'étude sont à la charge du promoteur







## B. Patient majeur atteint de lymphome lymphoblastique T

### Formulaire d'information destiné aux patients majeurs atteints de lymphome lymphoblastique T traité selon le protocole EURO-LB 02/LMT 2004

Monsieur, Madame, Mademoiselle

Vous êtes atteint d'une maladie intitulée « Lymphome lymphoblastique T ». Il s'agit d'une affection maligne, qui peut toucher plusieurs organes comme les ganglions, la moelle osseuse, le système nerveux central, et plus rarement le foie, la rate, les reins, les testicules ou les ovaires, l'os ...

Le traitement de cette maladie repose sur la chimiothérapie (médicaments donnés par la bouche, par une perfusion, en injection intramusculaire ou intrarachidienne), et parfois la radiothérapie si votre système nerveux est atteint par la maladie.

#### Déroulement du traitement

Le protocole de traitement que nous vous proposons a été élaboré par des pédiatres oncologistes et hématologistes de 17 pays européens. Il est très proche d'un traitement allemand intitulé « BFM 90 », qui a donné jusqu'à présent les meilleures chances de réussite dans ce type de maladie.

Il comporte plusieurs phases successives de chimiothérapie : une induction de 9 semaines qui vise à obtenir la régression du lymphome, voire la rémission complète de la maladie. Cette phase thérapeutique est suivie d'une phase dite intermédiaire de 8 semaines pendant laquelle vous recevez des cures de methotrexate (4 cures à 15 jours d'intervalle) ; puis, selon le stade de la maladie, un traitement d'entretien sera administré précédé ou non d'une réinduction qui reprend les médicaments donnés pendant le traitement d'induction.

La prévention des atteintes neuroméningées sera faite par des ponctions lombaires avec injections de médicaments. Une irradiation cérébrale sera pratiquée en cas d'atteinte méningée initiale.

#### Avantages et risques potentiels de ce protocole

Les principaux effets secondaires de la chimiothérapie sont outre l'alopecie, les nausées, les vomissements et l'aplasie(chute des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes), qui seront traités en même temps que le lymphome. A plus long terme, une surveillance cardiaque sera faite, ainsi que l'étude d'un retentissement éventuel sur la fertilité. Toutes les informations concernant la toxicité potentielle de cette chimiothérapie vous seront expliquées par le médecin qui vous prendra en charge.

La radiothérapie de l'encéphale (faite uniquement en cas d'atteinte du système nerveux) peut entraîner des maux de tête et des vomissements transitoires.

Cette étude européenne regroupe un grand nombre de patients atteints de la même maladie que vous et a deux buts :

#### 1. Améliorer les résultats du traitement en posant 2 questions :

- a. Quel est le meilleur corticoïde à utiliser (en ce qui concerne l'efficacité sur la maladie, mais aussi les effets secondaires) : Prednisone ou Dexaméthasone ?

Les corticoïdes sont utilisés pendant l'induction, associés à d'autres médicaments de chimiothérapie actifs sur la maladie. Jusqu'à présent, c'est la predniso(lo)ne qui était utilisée. Certaines études cliniques et en laboratoire évoquent la possibilité d'une meilleure efficacité de la dexaméthasone, autre corticoïde utilisé jusqu'à présent seulement dans le traitement de réinduction

Il est possible que l'utilisation de la dexaméthasone dès l'induction, à la place de la predniso(lo)ne, modifie les résultats de ce protocole. D'autre part, avec les connaissances actuelles, une différence dans les effets secondaires de ces 2 corticoïdes n'est pas attendue. Ces médicaments sont utilisés dans d'autres pathologies tumorales de l'enfant et leur tolérance est satisfaisante.

- b. Le traitement d'entretien peut-il être raccourci, la durée totale du traitement passant de 24 à 18 mois ?

Le traitement d'entretien comporte 2 médicaments donnés par voie orale, la 6 mercaptopurine et le méthotrexate. Leurs effets secondaires concernent les fonctions hépatiques et la moelle osseuse, et nécessitent une surveillance sanguine régulière afin d'adapter les doses de traitement à la tolérance de chaque patient. La durée optimale du traitement n'est pas connue avec précision. Elle était à présent de 2 ans depuis le 1<sup>er</sup> jour de la chimiothérapie, mais les rechutes surviennent surtout dans les 15 premiers mois du traitement. Aussi la question de l'intérêt de la poursuite du traitement jusqu'à 2 ans se pose-t-elle.

C'est pour cette raison que nous souhaitons, dans cette étude, déterminer la meilleure durée de traitement.

Afin de répondre à ces questions, nous devons comparer 2 groupes de patients ayant les mêmes caractéristiques qui reçoivent l'un ou l'autre traitement (dexaméthasone ou prednisone à l'induction, durée totale de traitement 18 ou 24 mois).

L'attribution du traitement dans un groupe ou l'autre groupe de traitement se fait au hasard (randomisation) et avec votre consentement.

Vous avez le droit de refuser la participation à cette étude. Dans ce cas, vous serez traité selon le protocole de référence, comportant de la prednisone pendant la phase d'induction et une durée totale de traitement de 24 mois .

2. Identifier des facteurs biologiques permettant de connaître précocement les patients qui vont résister au traitement. Pour cela, des analyses dans le sang, sur la tumeur prélevée et sur la moelle osseuse seront effectuées

### **Etudes biologiques :**

Une meilleure compréhension de la biologie des tumeurs et de la réponse individuelle de chaque organisme au traitement chimiothérapique pourrait permettre une amélioration des traitements. Nous souhaitons participer à de telles recherches, ce qui nécessite d'envoyer un fragment de la tumeur ou un prélèvement de moelle osseuse à des laboratoires de recherche, en sachant que cela n'aura pas d'incidence dans l'immédiat sur votre traitement.

Ces prélèvements de tumeur n'entraîneront pas de procédure de prélèvement supplémentaire, le prélèvement tumoral étant effectué de manière systématique dans un but diagnostique, et le prélèvement de moelle osseuse dans le cadre du bilan d'extension de la maladie.

En dehors des prélèvements tumoraux, 3 prélèvements de 10 ml de sang chacun sont prévus pour cette recherche au diagnostic, au 8<sup>ème</sup> jour du traitement et lors du contrôle de la rémission

Nous vous proposons donc de participer à ces études biologiques par la réalisation et l'analyse de ces prélèvements.

**Surveillance** : Pendant et après le traitement, nous pratiquerons les examens complémentaires effectués habituellement dans ce type de pathologie pour s'assurer de la bonne régression tumorale, et dépister les éventuelles complications du traitement.

### **Informatisation des données et respect de la confidentialité :**

Nous souhaitons enregistrer et informatiser les données concernant votre maladie et votre traitement. Ces informations destinées à l'exploitation des résultats seront tenues confidentielles par votre médecin et 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.

### **Sécurité des patients et respect de l'éthique**

Les modalités de cette étude ont été soumises à l'examen du « Comité Consultatif de Protection des Personnes qui se prêtent à des Recherches biomédicales » de Lyon-Centre Léon Bérard, qui a pour mission de vérifier que les conditions requises pour votre sécurité et le respect de vos droits ont été respectées conformément à la loi 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée. Ce comité a émis un avis favorable le 16 mars 2004.

### **Consentement**

La loi française fait obligation de demander votre consentement écrit à votre participation à cette étude, ce qui n'enlève en aucun cas la responsabilité médicale des médecins qui vous soignent.

Votre signature est demandée pour confirmer que vous avez correctement été informés de ce traitement. Vous pouvez accepter ou refuser de participer à cette étude sans que votre responsabilité soit engagée. Si vous refusez cela ne changera pas les conditions de votre prise en charge et le meilleur traitement de référence de cette maladie vous sera administré.

Si vous acceptez, vous pourrez à tout moment décider de mettre fin à cette participation.

Le promoteur de cette étude, les HOSPICES CIVILS De LYON ont souscrit une assurance n° 108295 auprès de la SHAM.

Les frais de l'étude sont à la charge du promoteur

**Formulaire de consentement pour la randomisation du traitement d'Induction de l'étude EURO-LB 02 : Dexamethasone versus Prednisone. (patient majeur)**

Je soussigné

Reconnais avoir été informé par le Dr \_\_\_\_\_ des modalités de l'étude EURO-LB 02/LMT 2004 selon laquelle il propose de me traiter.

Cette participation est volontaire et je peux changer d'avis à tout moment sans que cela ne nuise en rien à la qualité des soins qui me seront donnés ultérieurement.

J'ai pris connaissance des informations écrites, remises par le Dr \_\_\_\_\_ et ai reçu oralement les explications complémentaires nécessaires

Ce consentement ne décharge pas les médecins de leur responsabilité et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

J'accepte que les données concernant mon traitement fassent l'objet d'un enregistrement informatique dans un but de recherche clinique. Je dispose d'un droit d'accès et de rectification des données prévu par la loi « informatique et liberté », ce droit pouvant s'exercer à tout moment par le médecin de mon choix.

En conséquence je déclare être d'accord pour la participation à cette étude.

Nom et prénom du patient

Signature

Médecin ayant établi le consentement

Signature

Téléphone

Fait à \_\_\_\_\_, le \_\_\_\_\_







## C. Enfant atteint de lymphome lymphoblastique non T

### Formulaire d'information destiné aux parents d'un enfant atteint de lymphome lymphoblastique non T traité selon le protocole EURO-LB 02/LMT 2004

Monsieur, Madame,

Votre enfant est atteint d'une maladie intitulée « Lymphome lymphoblastique non T ». Il s'agit d'une affection maligne, qui peut toucher plusieurs organes comme les ganglions, la moelle osseuse, le système nerveux central, et plus rarement le foie, la rate, les reins, les testicules ou les ovaires, l'os ...

Le traitement de cette maladie repose sur la chimiothérapie (médicaments donnés par la bouche, par une perfusion, en injection intramusculaire ou intrarachidienne), et parfois la radiothérapie si votre enfant a une atteinte du système nerveux.

#### **Déroulement du traitement**

Le protocole de traitement que nous proposons à votre enfant a été élaboré par des pédiatres oncologistes et hématologistes de 17 pays européens. Il est très proche d'un traitement allemand intitulé « BFM 90 », qui a donné jusqu'à présent les meilleures chances de réussite dans ce type de maladie.

Il comporte plusieurs phases successives de chimiothérapie : une induction de 9 semaines qui vise à obtenir la régression du lymphome, voire la rémission complète de la maladie. Cette phase thérapeutique est suivie d'une phase dite intermédiaire de 8 semaines pendant laquelle votre enfant reçoit des cures de methotrexate (4 cures à 15 jours d'intervalle) ; puis, selon le stade de la maladie de votre enfant, un traitement d'entretien sera administré précédé ou non d'une réinduction qui reprend les médicaments donnés pendant le traitement d'induction.

La prévention des atteintes neuroméningées sera faite par des ponctions lombaires avec injections de médicaments. Une irradiation cérébrale sera pratiquée en cas d'atteinte méningée initiale.

Les principaux effets secondaires de la chimiothérapie sont les nausées, les vomissements, l'alopécie, l'aplasie, qui seront traités en même temps que le lymphome. À plus long terme, une surveillance cardiaque sera faite, ainsi que l'étude d'un retentissement éventuel sur la fertilité.

La radiothérapie de l'encéphale (faite uniquement en cas d'atteinte du système nerveux) peut entraîner des maux de tête et des vomissements transitoires, et à plus long terme, selon l'âge de votre enfant et la dose administrée, des difficultés d'apprentissage.

Cette étude européenne regroupe un grand nombre de patients atteints de lymphomes lymphoblastiques et a pour but d'augmenter les chances de guérison et d'analyser la tolérance et l'efficacité du traitement.

De plus, nous souhaitons identifier des facteurs biologiques permettant de connaître précocement les patients qui vont résister au traitement - pour cela, des analyses dans le sang, sur les cellules lymphomateuses et sur la moelle osseuse seront effectuées.

#### Etudes biologiques :

Une meilleure compréhension de la biologie des tumeurs et de la réponse individuelle de chaque organisme au traitement chimiothérapique pourrait permettre une amélioration des traitements. Nous souhaitons participer à de telles recherches, ce qui nécessite d'envoyer un fragment de la tumeur ou un prélèvement de moelle osseuse à des laboratoires de recherche, en sachant que cela n'aura pas d'incidence dans l'immédiat sur le traitement de votre enfant.

Ces prélèvements de tumeur n'entraîneront pas de procédure de prélèvement supplémentaire pour l'enfant, le prélèvement tumoral étant effectué de manière systématique dans un but diagnostic, et le prélèvement de moelle osseuse dans le cadre du bilan d'extension de la maladie.

En dehors des prélèvements tumoraux, 3 prélèvements de 10 ml de sang chacun sont prévus pour cette recherche au diagnostic, au 8ème jour du traitement et lors du contrôle de la rémission

Surveillance : Pendant et après le traitement, nous pratiquerons les examens complémentaires effectués habituellement dans ce type de pathologie pour s'assurer de la bonne régression tumorale, et dépister les éventuelles complications du traitement.

### **Informatisation des données et respect de la confidentialité :**

Nous souhaitons enregistrer et informatiser les données concernant la maladie et le traitement de votre enfant.

Ces informations destinées à l'exploitation des résultats seront tenues confidentielles par votre médecin et 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.

### **Sécurité des patients et respect de l'éthique**

Les modalités de cette étude ont été soumises à l'examen du « Comité Consultatif de Protection des Personnes qui se prêtent à des Recherches biomédicales » de Lyon qui a pour mission de vérifier que les conditions requises pour votre sécurité et le respect de vos droits ont été respectées conformément à la loi 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée. Ce comité a émis un avis favorable le 16 mars 2004.

### **Consentement**

La loi française fait obligation de demander votre consentement écrit à votre participation à cette étude, ce qui n'enlève en aucun cas la responsabilité médicale des médecins qui vous soignent.

Votre signature est demandée pour confirmer que vous avez correctement été informés de ce traitement. Vous pouvez accepter ou refuser de participer à cette étude sans que votre responsabilité soit engagée. Si vous refusez cela ne changera pas les conditions de prise en charge de votre enfant qui recevra le meilleur traitement de référence de cette maladie.

Si vous acceptez, vous pourrez à tout moment décider de mettre fin à cette participation.

Le promoteur de cette étude, les HOSPICES CIVILS De LYON ont souscrit une assurance n° 108295 auprès de la SHAM.

Les frais de l'étude sont à la charge du promoteur

**Formulaire de consentement destiné aux parents d'un enfant atteint de lymphome lymphoblastique non T traité selon le protocole EURO-LB 02/LMT 2004**

Nous avons pris connaissance des informations écrites qui nous ont été remises par le Dr \_\_\_\_\_ et avons reçu oralement les explications complémentaires nécessaires.

Nous savons que notre consentement ne décharge pas les médecins de leur responsabilité et que nous conservons tous nos droits garantis par la loi.

Nous acceptons que les données concernant le traitement de notre enfant fassent l'objet d'un enregistrement informatique dans un but de recherche clinique. Nous disposons d'un droit d'accès et de rectification des données prévu par la loi « informatique et liberté », ce droit pouvant s'exercer à tout moment par le médecin de notre choix.

En conséquence nous déclarons être d'accord pour la participation de notre enfant à cette étude.

Nom et prénom du patient

Signature (non obligatoire)

Nom et prénom du père

Signature

Nom et prénom de la mère

Signature

Médecin ayant établi le consentement

Signature

Téléphone

Fait à \_\_\_\_\_, le \_\_\_\_\_

