

Protocole FRALLE 2000-A

**Protocole de traitement des
Leucémies Aiguës Lymphoblastiques
de la lignée B de risque standard de l'enfant**

Date d'activation : 01/12/2000

Protocole FRALLE 2000-A

Protocole de traitement des Leucémies Aiguës Lymphoblastiques de la lignée B de risque standard de l'enfant

Investigateur principal :

*Pr. André BARUCHEL
Service de Pédiatrie à Orientation Hématologique
Hôpital Saint-Louis.
75 475 Paris Cedex 10*

Co-investigateur principal :

*Pr. Guy LEVERGER
Service d'Oncohématologie pédiatrique
Hôpital Trousseau
75 571 Paris Cedex 12*

Promoteur : *Assistance Publique - Hôpitaux de Paris*

Date d'activation : 01/12/2000

FRALLE 2000-A

Organigramme

Comité de rédaction et de pilotage :

Auclerc Marie-Françoise, Baruchel André, Bordigoni Pierre, Leblanc Thierry, Leverger Guy, Méchinaud Françoise, Michel Gérard, Perel Yves.

Responsable de l'étude statistique :

*Paul Landais. Service d'Informatique et de biostatistique.
Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.*

Inclusion, randomisation, data managing : *Marie-Françoise Auclerc.*

Ont participé à l'élaboration de ce protocole :

<i>Aubier Françoise.</i>	<i>Edan Christine</i>	<i>Pautard Brigitte</i>
<i>Auclerc Marie-Françoise</i>	<i>Esperou Hélène</i>	<i>Perel Yves</i>
<i>Auvrignon Anne</i>	<i>Gandemer Virginie</i>	<i>Piguet Christophe</i>
<i>Baruchel André</i>	<i>Lamagnere Jean-Pierre</i>	<i>Quartier Pierre</i>
<i>Berthou Christian</i>	<i>Landais Paul</i>	<i>Schaison Gérard</i>
<i>Bordigoni Pierre</i>	<i>Landman-Parker Judith</i>	<i>Schneider Pascale</i>
<i>Cayuela Jean-Michel</i>	<i>Leblanc Thierry</i>	<i>Schmitt Claudine</i>
<i>Cayre Yvon</i>	<i>Leverger Guy</i>	<i>Stephan Jean-Louis</i>
<i>Couillault Gérard</i>	<i>De Lumley Lionel</i>	<i>Tabone Marie-Dominique</i>
<i>Cornu Guy</i>	<i>Macintyre Elisabeth</i>	<i>Thuret Isabelle</i>
<i>Debré Marianne</i>	<i>Margueritte Geneviève</i>	<i>Vannier Jean-Pierre</i>
<i>Demeocq François</i>	<i>Méchinaud Françoise</i>	<i>Vermilyen Christine</i>
<i>Donadieu Jean</i>	<i>Michel Gérard</i>	

FRALLE 2000-A

Sommaire

Liste des abréviations	p5
Résumé du protocole	p6
Schéma général du traitement	p7
Résultats du FRALLE 93, Etude de la littérature et justification des choix thérapeutiques	p8
Type de l'étude, durée d'inclusion, objectifs du protocole	p22
Etude statistique	p23
Liste des centres	p24
Critères d'inclusion	p27
Mode d'enregistrement	p28
Fiche d'enregistrement	p29
Définition des groupes A1, A2 et A3 et grandes lignes du traitement	p30
Randomisation	p33
Gestion des événements indésirables graves	p34
Récapitulatif des bilans à faire lors du protocole	p35
PROTOCOLE THERAPEUTIQUE	p36
Schéma général du traitement	p37
Test de corticosensibilité	p38
Induction	p39

TRAITEMENT POST INDUCTION :

1) - Groupe A1 :	p40	
- Consolidation		p41
- Intensification N°1		p42
- Interphase		p43
- Intensification N°2		p44
- Entretien : modalités		p45
- Entretien : adaptation		p46
2) - Groupe A2 :	p48	
- Stratégie thérapeutique dans ce groupe		p49
- Consolidation d'attente		p50
3) - Groupe A3 :	p50	
- Consolidation		p51
- Intensification N°1		p54
- Interphase		p55
- Intensification N°2		p56
- Entretien : modalités		p57
- Entretien : adaptation		p58
Annexes :		p59
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Annexe 1 : Formulaire d'information pour les parents.</i> - <i>Annexe 2 : Formulaire de consentement éclairé.</i> - <i>Annexe 3 : Bilan initial.</i> - <i>Annexe 4 : Définition d'une atteinte méningée</i> - <i>Annexe 5 : Médicaments antileucémiques utilisés dans ce protocole</i> - <i>Annexe 6 : Posologie pour les injections intrathécales</i> - <i>Annexe 7 : Mode d'administration du MTX-HD</i> - <i>Annexe 8 : Rescue par l'acide folinique.</i> - <i>Annexe 9 : Principaux effets secondaires des médicaments utilisés dans le protocole.</i> - <i>Annexe 10 : Conditions d'obtention des médicaments antinéoplasiques utilisés dans le FRALLE 2000 et ne disposant pas d'AMM en France.</i> - <i>Annexe 11 : Soins complémentaires.</i> - <i>Annexe 12 : Bilan d'arrêt de traitement.</i> - <i>Annexe 13 : Cotation OMS des effets secondaires des médicaments.</i> - <i>Annexe 14 : Déclaration des événements indésirables graves.</i> - <i>Annexe 15 : Calcul de la surface corporelle.</i> - <i>Annexe 16 : Traitement des patients ayant une trisomie 21 constitutionnelle.</i> - <i>Annexe 17 : Cytogénétique moléculaire.</i> - <i>Annexe 18 : Maladie résiduelle.</i> 		

FRALLE 2000-A

Abréviations utilisées dans ce protocole

6-MP	:	6-mercaptopurine (PURINETHOL)
6-TG	:	6-thioguanine (LANVIS)
Ara-C	:	aracytine
CMV	:	cytomégalovirus
DFS	:	disease-free survival (survie sans maladie)
DNR	:	daunorubicine
DEX	:	dexaméthasone
EFS	:	Event-Free Survival (survie sans événement).
EIG	:	événement indésirable grave
IM	:	intramusculaire
IT	:	intrathécale
IV	:	intraveineux/se
IVL	:	IV lente
KTC	:	cathéter central
LAL	:	Leucémie aiguë lymphoblastique
L-ASPA	:	L-asparaginase
MTX	:	méthotrexate
MTX-HD	:	méthotrexate à haute dose (5 g/m²)
MTX-DI	:	méthotrexate à dose intermédiaire (100 mg/m²)
MR	:	maladie résiduelle
PNN	:	polynucléaires neutrophiles
PRED	:	prednisone
RC	:	rémission complète
RI	:	réinduction
SC	:	sous cutanée
VCR	:	vincristine
VDS	:	vindésine

FRALLE 2000-A. Résumé du protocole.

Le **FRALLE 2000-A** est un protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de la lignée B de risque standard de l'enfant âgé de plus de 1 an et de moins de 10 ans.

CRITERES D'INCLUSION : sont incluables toutes les LAL de l'enfant *de novo*, de la lignée B, et n'ayant pas de critère de gravité (*cf.* p 27).

PROTOCOLE THERAPEUTIQUE : Il comprend successivement une induction séquentielle, une consolidation, deux intensifications et un traitement d'entretien. La durée du traitement est d'un peu moins de 3 ans. La prophylaxie méningée repose exclusivement sur des intrathécales. L'intensité du traitement prend en compte la sensibilité initiale au traitement. Il n'y a pas d'indication de greffe dans ce protocole sauf en cas e chimiorésistance avérée.

- La sensibilité initiale au traitement est prise en compte pour la stratification secondaire des patients. Elle est évaluée par l'étude de la **chimiosensibilité à J21** (blastose médullaire) et par la détermination du niveau de **maladie résiduelle** médullaire à J35-J42 (*cf.* Annexe 18).

- Trois groupes sont définis : **A1**, **A2** et **A3** en fonction de l'existence et de l'importance de la chimiorésistance à J21.

- Les patients du **groupe A1** sont les enfants bons répondeurs à J21 (moelle de type M1 : blastose médullaire $\leq 5\%$). Ce groupe comprendra la majorité des patients. Ils seront randomisés à J21 pour l'administration d'anthracyclines en induction. En l'absence de maladie résiduelle élevée ($MR < 10^{-2}$) à J35-J42 ils resteront traités dans ce groupe. Si la maladie résiduelle est élevée $MR \geq 10^{-2}$) ils seront traités dans le groupe A3.

- Les patients du **groupe A2**, chimiorésistants avec une moelle de type M2 recevront systématiquement des anthracyclines en induction puis une consolidation identique à celle du groupe A1. Ils seront secondairement rattachés soit au **groupe A1** si ils n'ont pas de maladie résiduelle élevée ($MR < 10^{-2}$) à J35-J42, soit au **groupe A3** si ils ont une maladie résiduelle élevée ($MR \geq 10^{-2}$) à J35-J42.

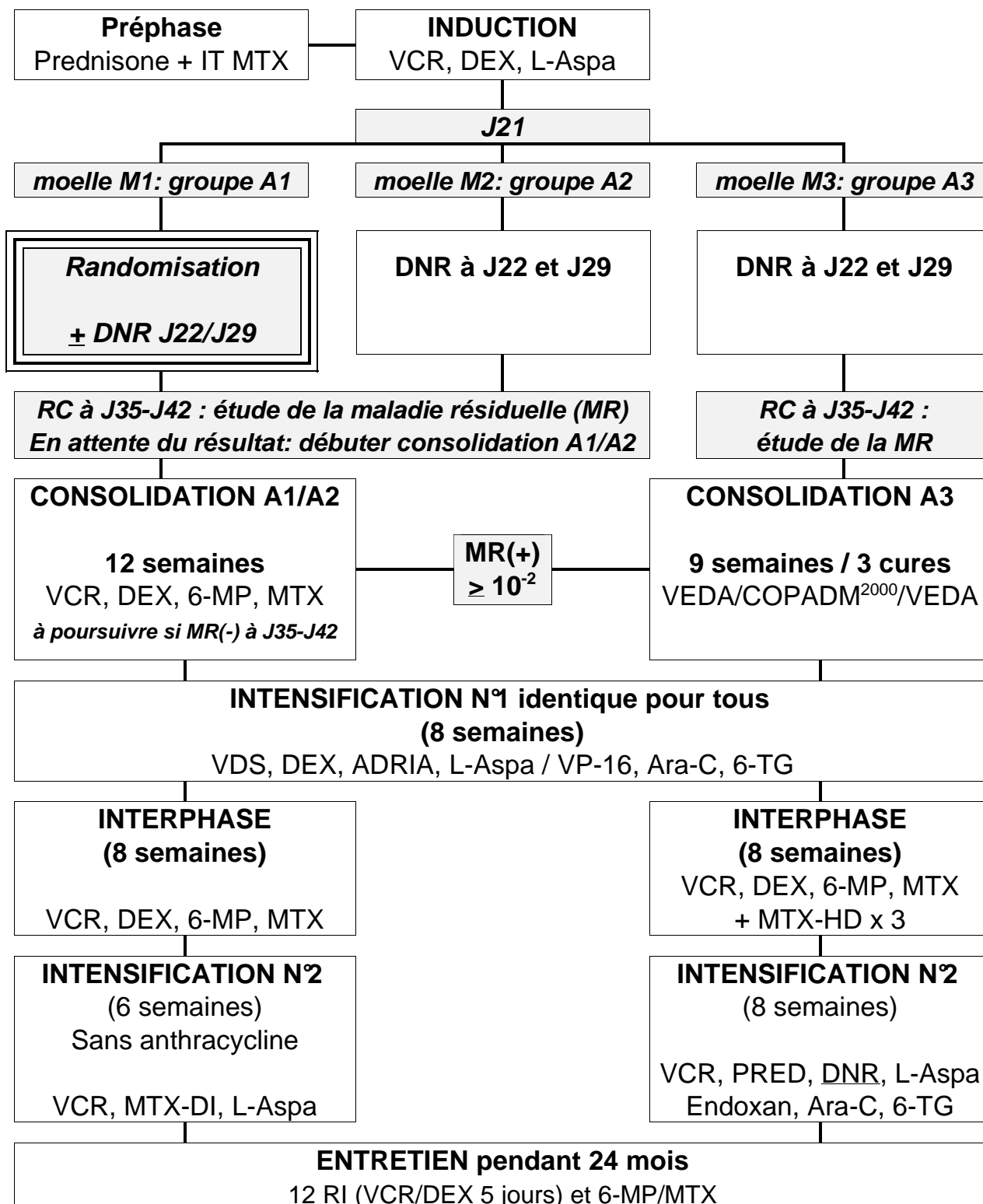
- Les patients du groupe **A3** sont constitués par les patients mauvais répondeurs à J21 ayant une moelle de type M3, et les patients des groupes A1 ou A2 ayant une maladie résiduelle élevée à J35-J42 ($MR > 10^{-2}$). Ces patients recevront systématiquement des anthracyclines en induction et recevront ensuite un traitement intensifié.

NB1 : Le traitement des patients ayant une maladie résiduelle élevée ($\geq 10^{-2}$) à J35-J42, confirmée sur un deuxième prélèvement fait 3 à 4 semaines après, sera à discuter avec le Comité de Pilotage du Protocole.

NB2 : Le schéma global du traitement est indiqué p 7 et p 37.

FRALLE 2000-A

Schéma général du traitement



FRALLE 2000-A

Résultats globaux du FRALLE 93, étude de la littérature, et justification des choix thérapeutiques

RESULTATS GLOBAUX DU PROTOCOLE FRALLE 93

Le FRALLE 93 a été activé du 01/06/93 au 31/12/99. Ce protocole comportait 3 groupes de risque:

- **groupe A** (risque faible) : 154 patients (14%)
- **groupe B** (risque intermédiaire) : 533 patients (48%).
- **groupe C** (haut risque, dont l'ensemble des LAL-T) : 433 (38%). Ce groupe était subdivisé à la RC en 3 sous groupes : C1 (patients corticosensibles et chimiosensibles): 259 patients, C2 (patients corticorésistants, chimiorésistants ou ayant une t(4;11) ou une t(9;22) au caryotype): 80 patients et C3 (patients ayant une indication de greffe allogénique en 1^{ère} RC): 38 patients.

Le protocole thérapeutique était, en bref, le suivant :

- **Les patients du groupe A** avaient une induction sans anthracycline, une consolidation avec administration randomisée de 4 cures de MTX à 1,5 g/m², une intensification tardive avec anthracyclines et une prophylaxie méningée reposant sur 18 IT triples. Le traitement d'entretien comportait 12 réinductions mensuelles (VCR + PRED) ; sa durée était de 22 mois pour les filles et 32 mois pour les garçons.

- **Les patients du groupe B** avaient une induction avec anthracyclines (randomisation de 2 injections de daunorubicine versus 2 injections d'idarubicine), une consolidation avec administration randomisée de 4 cures de MTX à 5 g/m², une intensification tardive avec anthracyclines et une prophylaxie méningée reposant sur 18 IT triples. Le traitement d'entretien comportait 12 réinductions mensuelles (VCR + PRED) ; sa durée était de 22 mois pour les filles et 32 mois pour les garçons.

- **Les patients du groupe C** recevaient une induction avec 3 anthracyclines ; cette induction a été intensifiée en cours de protocole pour les LAL-T et les LAL avec t(9;22).

- Les patients du groupe C1 avaient ensuite une consolidation sans cures de MTX-HD, 2 intensifications avec anthracyclines et un traitement d'entretien comportant 6 réinductions (VCR + PRED) et durant 18 mois. Tous les enfants étaient irradiés sauf les moins de 4 ans qui recevaient 4 cures de MTX à 5 g/m² et 18 IT triples.

- Ceux du groupe C2 avaient 6 blocs de chimiothérapie intensive et étaient autogreffés en RC1 (conditionnement : TAM18).

- Ceux du groupe C3 étaient allogreffés (donneur génodentique) après 2 mois de consolidation.

- Sur l'ensemble de la cohorte ont été analysés les **1120 enfants** inclus entre le 1^{er} juin 1993 et le 1^{er} Septembre 1999.

Les résultats sont les suivants :

- L'EFS, la DFS, et la survie globale à 4 ans sont respectivement de 74±3%, 78±3% et 83±3%.

- En ce qui concerne les groupes, l'EFS à 4 ans est de 81±9% pour le groupe A, 82±4% pour le groupe B et 62±5% pour le groupe C. Pour les sous-groupes du groupe C, la **DFS** est de 78±6% pour le groupe C1, 48,5±11% pour le groupe C2 et 57±16% pour le groupe C3.

A partir des patients inclus dans le FRALLE 93, on peut définir un groupe de 612 patients ayant les critères d'inclusion du FRALLE 2000-A ; la majorité de ces patients ont été traités dans le groupe B.

Les résultats, pour ces 612 patients, en tenant compte de la réponse au myélogramme de J21, sont présentés dans le Tableau ci dessous.

		M1 ($\leq 5\%$)	M2 (6-25%)	M3 ($>25\%$)
	N = 612	n = 507	n = 41	n = 27
EFS	83 \pm 4%	85 \pm 4%	72 \pm 17%	37,5 \pm 22%
DFS	84 \pm 4%	84,4 \pm 4%	75,5 \pm 21%	40 \pm 25%
Survie	93 \pm 3%	94 \pm 3%	84 \pm 13%	81 \pm 16%

NB1 : seuls 575 patients sont analysables pour la moelle de J21.

NB2 : le recul moyen est encore insuffisant pour que la survie soit analysable.

ETUDE DE LA LITTÉRATURE ET JUSTIFICATION DES CHOIX THÉRAPEUTIQUES RETENUS POUR LE FRALLE 2000-A.

Sommaire :

I – Critères d'inclusion

A – Immunophénotypage des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant

B – Leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée B

- 1. Facteurs pronostiques*
- 2. Critères pronostiques NCI*
- 3. Facteurs associés aux critères NCI*
- 4. Critères pronostiques secondaires : la sensibilité au traitement*
 - a/ Corticosensibilité*
 - b/ Chimio-sensibilité*

C/ Critères d'inclusion du FRALLE 2000-A. Définition des groupes

- 1. Critères d'inclusion*
- 2. Définition des groupes A1, A2, A3*

II – Schéma général du protocole

III – Le test de corticosensibilité

IV – Choix de la Dexaméthasone comme corticoïde de référence

V – Traitement d'induction

VI – Traitement de consolidation

VII – Première intensification

VIII – Deuxième intensification

VIII - Traitement d'entretien

A – Réinductions mensuelles avec Vincristine Dexaméthasone. Rôle de la Vincristine

B – Traitement d'entretien par 6Mercaptopurine et Méthotrexate

IX – Prophylaxie neuroméningée

A – Intérêt des injections intrathécales triples

B – Intérêt du Méthotrexate à hautes doses

I – Critères d'inclusion.

A - Immunophénotype des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant.

La majorité des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'enfant sont des proliférations de cellules lymphoblastiques de la lignée B plus ou moins différenciées (85 % des cas) alors que les LAL de la lignée T représentent 15 % des cas. Cette répartition lignée B / lignée T est confirmée par les données du FRALLE 93: sur 1120 patients, 960 sont atteints de LAL de la lignée B (86%), et 155 de LAL T (14%). Certains protocoles internationaux n'ont pas retrouvé de différence pronostique entre ces deux types de LAL, mais il s'agissait toujours de protocoles de chimiothérapie intensive (Reiter, *Blood* 1994 ; Shorin, *J Clin Oncol* 1994). Le Cancer Children Study Group (CCG) a systématiquement traité les LAL de la lignée T selon des protocoles plus intensifs regroupés sous le terme de « CCG lymphoma syndrom protocol ». D'autres protocoles, moins intensifs, tels que ceux du POG et du St Jude retrouvent un plus mauvais pronostic des LAL de la lignée T (Rivera, *Lancet* 1991).

Malgré leur inclusion systématique dans le score de haut risque du FRALLE 93, les LAL T gardent une EFS à 4 ans significativement inférieure à celle des LAL de la lignée B : 54±8% versus 78±3% (p = 0,001).

L'ensemble de ces données confirment que les LAL de la lignée T nécessitent une chimiothérapie intensive, et doivent donc être exclues de l'approche thérapeutique actuelle des LAL de la lignée B de risque standard, comme ceci avait été déjà précédemment réalisé dans le protocole FRALLE 93.

B – Leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée B

1. Facteurs pronostiques

a/ De nombreux facteurs pronostiques ont été identifiés au cours de ces 30 dernières années :

- le sexe : meilleur pronostic chez les filles que chez les garçons (Hammond *Med Pediatr Oncol* 1986, Pui *J Clin Oncol* 1999)
- l'âge : péjoratif avant l'âge de 1 an et au-dessus de 10 ans, voire 6 ans pour d'autres groupes (Hammond *Med Pediatr Oncol* 1986 ; Reiter, *Blood* 1994)
- la leucocytose, qui est une variable pronostique continue (Hammond, *Med Pediatr Oncol* 1986), l'hyperleucocytose > 50.000 ou 100.000/mm³, voire 200.000/mm³ (Reiter, *Blood* 1994) est un facteur péjoratif.
- l'immunophénotype : les LAL pré pré B calla négatif sont de plus mauvais pronostic
- parmi les autres facteurs cliniques ou biologiques rapportés comme étant de pronostic défavorable, on peut citer : l'importance du syndrome tumoral, un taux d'hémoglobine > 8 g, une thrombopénie < 50 000/mm³... (Hammond, *Med Pediatr Oncol* 1986)
- certaines anomalies chromosomiques, détectées par le caryotype ou les techniques de biologie moléculaire, ont un rôle pronostique déterminant (*cf. infra*)
- la résistance initiale au traitement, observée au cours de l'induction (corticorésistance et/ou chimiorésistance), est un facteur pronostique péjoratif (*cf. infra*)

- Plus récemment, la détection d'une maladie résiduelle élevée ($> 10^{-2}$ cellules leucémiques) par des techniques de biologie moléculaire en fin d'induction a été reconnue comme un facteur de mauvais pronostic (Cave *N Engl J Med*, 1998 ; Evans, *J Clin Oncol* 1998, Van Dongen, *Lancet* 1998)

b/ La multiplication de ces facteurs pronostiques a conduit, jusqu'aux années 90, les grands groupes internationaux à utiliser des facteurs différents pour définir les LAL de bas risque, risque intermédiaire, ou risque standard des LAL à haut risque de rechute. Ainsi, la leucocytose, reconnue par tous les groupes comme un facteur pronostique essentiel, a été utilisée de manière très variable, avec pour certains un nombre supérieur à 25.000 GB/mm³ pour définir les formes à haut risque de rechute et pour d'autres un nombre supérieur à 50.000 ou 100.000 globules blancs/mm³. Cette hétérogénéité a nui à la comparaison des résultats entre les protocoles et à l'interprétation et la validation de certaines approches thérapeutiques.

2. Critères pronostiques NCI

- En septembre 1993, le « Cancer Therapy Evaluation Program » du National Cancer Institute (NCI) a organisé un "workshop" réunissant les 4 groupes américains de traitement des LAL de l'enfant : le Children's Cancer Group (CCG), le Pediatric Oncology Group (POG), le Dana Farber Cancer Institute (DFCI) et le St Jude Children's Research Hospital, afin de définir des facteurs pronostiques uniformes pouvant être utilisés dans des études futures. Les critères pronostiques proposés ont été publiés en 1996 (Smith, *J Clin Oncol* 1996) et validés depuis par d'autres groupes, dont le nôtre dans l'analyse des résultats du FRALLE 93. Ce sont ceux que nous avons décidés de retenir pour le protocole FRALLE 2000-A.

- Les critères définissant le risque standard dans les LAL de la lignée B sont un âge compris entre 1 et 10 ans, avec un nombre de globules blancs $< 50.000/\text{mm}^3$. Pour ce groupe, qui représentait dans l'étude NCI 68 % de l'ensemble des LAL pré B de plus d'1 an, les résultats des données du workshop rapportent une EFS à 4 ans de 80,3% (3.113 patients), alors que pour les patients âgés de 10 ans ou plus ou ayant une leucocytose $\geq 50.000/\text{mm}^3$, l'EFS n'est que de 63,9% (820 patients). L'application de ce mode de stratification au FRALLE 93 a confirmé cette répartition et ces résultats en terme d'évolution avec des EFS à 4 ans qui sont respectivement de 83 ± 4 % (612 pts) et de 74% (297 pts).

3. Facteurs associés aux critères NCI

- **L'atteinte du système nerveux central** ou envahissement méningé est rare dans ce groupe de patients (1,5% dans le FRALLE 93), mais il constitue un facteur de mauvais pronostic dans les protocoles ne comportant pas d'irradiation prophylactique de l'encéphale (Mahmoud, *N Engl J Med* 1993). Il est donc logique d'exclure ces patients de ce groupe à risque standard.

- **Certaines anomalies chromosomiques**, qui représentent environ 5 % de l'ensemble des LAL de la lignée B, sont de très mauvais pronostic et doivent impérativement être traitées selon un protocole de chimiothérapie intensive ; elles sont donc exclues de ce groupe. Il s'agit de la translocation t(9 ;22) ou de la présence du gène *BCR-ABL*, de la translocation t(4 ;11) ou présence du gène *MLL-AF4* (rare au-delà de l'âge de 1 an) et des autres réarrangements du gène *MLL*, et de l'hypoploïdie ≤ 44 chromosomes (Fletcher, *Blood* 1991 ; Heerema, *Blood* 1999 ; Pui, *Blood* 1991 ; Pui, *Blood* 1990).

4. Critères pronostiques secondaires : la sensibilité au traitement

a/ Corticosensibilité :

- Le rôle de la corticosensibilité, défini sur la notion d'une blastose sanguine ≥ 1.000 blastes/mm³ (patients corticorésistants) ou < 1.000 blastes/mm³ (patients corticosensibles) après une semaine de Prednisone à la dose de 60 mg/m² et une injection intrathécale de méthotrexate seul, a été rapporté par le groupe BFM et validé sur plusieurs essais successifs. Dans le protocole BFM 86 (Reiter, *Blood* 1994), sur 998 patients inclus, 903 (soit 90%) sont corticosensibles et 95 (soit 10%) sont corticorésistants. L'EFS respective de ces deux groupes est de $78 \pm 2\%$ vs $48 \pm 5\%$. Dans le groupe de patients âgés de 1 à 9 ans, l'EFS est de $80 \pm 2\%$ pour les patients corticosensibles (662) vs $60\% \pm 6$ pour les patients corticorésistants (59). Chez les patients ayant moins de 50.000 GB/mm³, l'EFS est de 81 ± 2 % pour les patients corticosensibles (n = 656) vs $57 \pm 8\%$ pour les patients corticorésistants. L'impact pronostique de la corticosensibilité est retrouvé quel que soit l'immunophénotype.

- Le rôle joué par l'injection intrathécale de Méthotrexate au début de la préphase de corticoïdes, a été rapporté par Thyss dans l'essai EORTC 58-881 avec un pourcentage de patients corticorésistants de 18% en l'absence d'injection intrathécale (34 sur 185 patients) vs 7% lorsqu'une injection intrathécale de Méthotrexate était réalisée au J1 (23 sur 328) (Thyss, *J Clin Oncol* 1997).

- Dans le protocole FRALLE 93, le pourcentage de patients corticorésistants dans ce sous-groupe de risque standard n'est que de 2%. Les patients recevaient au J1 une injection intrathécale triple comportant méthotrexate, aracytine et dépomédrol. Cet élément a pu jouer un rôle sur le faible pourcentage observé de patients corticorésistants. Les 12 patients concernés étaient tous des patients du groupe B. Huit étaient chimiosensibles à J21 et 4 chimiorésistants. Parmi les 8 patients chimiosensibles tous vont bien sauf 2 : 1 déclaré en échec à J35 avec 20% de blastes sur la moelle alors qu'il sortait d'aplasie, et un (forme CD10(-) sans réarrangement de MLL) qui a rechuté précocement.

- Ces éléments justifient, pour le protocole FRALLE 2000-A, de limiter, pour la stratégie thérapeutique, l'impact de la corticosensibilité. Celle-ci reste définie à J8, après une semaine de prednisone associée à une injection intrathécale de méthotrexate seule au J1, afin d'être homogène par rapport à d'autres groupes tels que le BFM, l'AIEOP et l'EORTC. Les patients corticorésistants du groupe A1 seront randomisés pour l'administration des anthracyclines. Pour le traitement post RC, ils seront traités selon la moelle de J21 et le niveau de maladie résiduelle à J35-J42.

b/ Chimiosensibilité

- Le rôle pronostique de la chimiosensibilité précoce fut rapporté pour la première fois en 1973 par Jacquillat (Jacquillat, *Cancer Research* 73) : les patients ayant un myélogramme non blastique au J8 ou au J14, après 1 ou 2 injections de vincristine et daunorubicine associées à la prednisone avaient une meilleure survie sans rechute que les patients nécessitant 3 injections.

- L'essai CCG 141, mené entre 1974 et 1978, puis les essais CCG-160 entre 1978 et 1983, avec un traitement d'induction comportant des injections hebdomadaires de vincristine associées à la prednisone et à l'asparaginase, ont confirmé le rôle pronostique essentiel du myélogramme de J14, selon que le myélogramme comportait moins de 5 % de cellules blastiques (moelle « M1 »), 5 à 25% de cellules blastiques (moelle « M2 »), ou plus de 25 % de cellules blastiques (moelle « M3 ») avec respectivement des DFS à 6 ans de 63%, 47%, 33 % (Miller, *J Clin Oncol* 1989).

- Le rôle pronostique de la chimiosensibilité, étudié le plus souvent sur un myélogramme au J7 ou au J14 du traitement d'induction, a été confirmé dans plusieurs essais, faisant l'objet d'une revue récente (Gaynon, *Cancer* 1997). Cette analyse a montré que les patients ayant une moelle de type "M3" à J14 avaient un risque moyen 2,7 fois plus élevé de rechuter que les patients "M1", et les patients "M2" à J14 avaient un risque moyen 1,8 fois plus élevé de rechuter que les patients "M1".

- Dans le protocole FRALLE 93, dans le sous-groupe de patients de risque standard selon les critères NCI, l'EFS à 4 ans est respectivement de **85±4%** pour les patients M1 (n = 507), **72±17%** pour les patients M2 (n = 41), **37±22%** pour les patients M3 (n = 27) ; pour mémoire il s'agit de la moelle faite au J21 de l'induction après 3 semaines de corticothérapie et deux injections hebdomadaires de vincristine seule (groupe A du FRALLE 93) ou deux injections de vincristine et deux injections d'antracycline, daunorubicine ou idarubicine (Groupe B du FRALLE 93).

- Nous avons donc retenu ce critère du myélogramme de J21 pour intensifier le traitement des patients M2 et des patients M3.

c/ Maladie résiduelle (MR) :

La sensibilité des techniques de biologie moléculaire permet de repérer les cellules leucémiques au sein d'une moelle en apparence normale lors de la rémission complète obtenue à l'issue de l'induction. Les transcrits de fusion associés aux translocations chromosomiques peuvent être utilisés. Cependant leur incidence dans ce groupe de risque standard est inférieure à 30%. De plus leur valeur pronostique n'a pas encore été évaluée avec les nouvelles techniques quantitatives (RT-PCR quantitative). Les cibles utilisées dans la

plupart des études reposent donc sur la recherche de réarrangements des gènes Ig/TCR utilisables chez environ 90% des patients. Deux études prospectives principales (Cavé et al, Van Dongen et al) ont permis à l'aide de sondes clone-spécifiques de définir la gravité des LAL avec MR élevée à l'issue de l'induction : survie de l'ordre de 20% si $MR > 10^{-2}$. Malheureusement aucune donnée n'a été fournie sur la corrélation entre MR à J35-J42 et myélogrammes intermédiaires type J7, J15 ou J21. De plus la lourdeur des techniques utilisées les rend infaisables en temps réel dans la cadre d'une étude multicentrique. Des techniques simplifiées sans séquençage, utilisant l'ADN, ont été mises au point dans le réseau de Biologie Moléculaire du FRALLE. Leur seuil de sensibilité est à 10^{-3} .

Les patients ayant une MR élevée à l'issue du traitement d'induction seront rattachés au score A3 quel que soit leur groupe initial. Si le contrôle fait 3 à 4 semaines après la RC montre un résultat identique, une indication de greffe en situation HLA géno-identique sera discutée avec le comité de pilotage du protocole.

C - Critères d'inclusion du FRALLE 2000-A. Définitions des groupes A1, A2 et A3

1. Critères d'inclusion (doivent tous être présents)

- LAL de la lignée B (L3 exclues)
- Age > 1 an et < 10 ans
- Leucocytose < 50 000/mm³
- Absence d'atteinte du système nerveux central
- Absence de t(9 ; 22), de t(4 ; 11) ou d'hypoploïdie ≤ 44 chromosomes
- Absence de transcrite de fusion *BCR-ABL* ou *MLL-AF4*
- Absence de réarrangement du gène *MLL* détecté par FISH ou par Southern blot en cas de LAL avec expression nulle ou faible du CD10.
(l'échec du caryotype ou de l'étude moléculaire ne sont pas des critères d'exclusion)

2. Définitions

- La **corticosenibilité** est définie par un nombre de blastes < 1.000/mm³ sur le frottis sanguin de J8 (quelle que soit la blastose périphérique initiale).
- La **corticorésistance** est définie par un nombre de blastes $\geq 1.000/\text{mm}^3$ sur le frottis sanguin de J8 (quelle que soit la blastose périphérique initiale).
- La **chimiosensibilité** est définie par un taux de blastes $\leq 5\%$ au myélogramme de J21 (moelle « M1 »).
- La **chimiorésistance** est définie par un taux de blastes > 5% à J21. On distinguera :
 - Moelle « M2 » : 6 à 25 % de blastes
 - Moelle « M3 » : > 25 % de blastes

Trois groupes sont ainsi définis :

- **Groupe A1 :** formes chimio-sensibles
- **Groupe A2 :** formes chimiorésistantes avec une moelle de type M2 à J21
- **Groupe A3 :** formes chimiorésistantes avec une moelle de type M3 à J21
- L'impact de la corticorésistance sera évaluée au sein de chacun de ses groupes.

II – Schéma général du protocole

- Les grandes lignes du traitement d'une LAL de risque standard sont aujourd'hui bien codifiées. Cependant, le pronostic, plus réservé des formes chimiorésistantes, justifie des essais prospectifs de consolidation intensive et de double intensification (*cf. infra*).

- Le schéma global du protocole comporte :

- un traitement d'induction durant 5 semaines comportant corticoïdes, vincristine, asparaginase associés à la daunorubicine selon une étude randomisée pour les patients chimiosensibles (groupe A1), et de manière systématique pour les patients chimiorésistants (groupes A2 et A3). Une évaluation de la maladie résiduelle par des techniques de biologie moléculaire est prévue lors du myélogramme de fin d'induction (au plus tard à J42).
- un traitement de consolidation, durant 2 à 3 mois, variable selon la corticosensibilité et la chimiosensibilité.
- une première intensification identique pour tous les groupes de patients.
- un traitement d'interphase classique avec vincristine, corticoïdes, 6-mercaptopurine et méthotrexate
- une deuxième intensification :
 - elle est dérivée d'un protocole de type Capizzi, ayant démontré son efficacité dans le traitement des rechutes, sans anthracycline, avec vincristine, méthotrexate, et asparaginase pour les formes chimiosensibles (groupe A1)
 - plus intensive dans les formes corticorésistantes ou chimiorésistantes, dérivée de l'approche thérapeutique réalisée dans le protocole FRALLE 93 pour les formes à haut risque
- un traitement d'entretien associant 12 réinductions mensuelles avec vincristine et corticoïdes, 6-mercaptopurine et méthotrexate durant 2 ans au total
- une prophylaxie neuroméningée reposant sur 18 injections intrathécales dont une injection initiale de méthotrexate seule et 17 injections triples associant méthotrexate aracytine et corticoïdes et 4 cures de méthotrexate à hautes doses (5 g/m²) pour les patients chimiorésistants (groupe A2 et A3). Il n'y a pas d'irradiation prophylactique de l'encéphale dans ce protocole.

III – Le test de corticosensibilité

Le schéma retenu est celui proposé par le BFM et validé par l'AIEOP et le CLCG utilisant la prednisone à 60 mg/m²/jour en 2 injections ou 2 prises orales pendant 7 jours et une injection intrathécale de méthotrexate au J1. La corticosensibilité est jugée sur le frottis sanguin au J8 après 14 prises ou injections de prednisone ou de méthylprednisolone. Une blastose ≥ 1.000 blastes/mm³ définit une forme corticorésistante et une blastose < 1.000 /mm³ définit une forme corticosensible.

IV –

- Les deux corticoïdes les plus utilisés dans le traitement des LAL de l'enfant sont la prednisone et la dexaméthasone. Certaines données de la littérature, en accord avec des données *in vitro* obtenues par l'équipe de Veermans, nous ont conduit au choix de la dexaméthasone pour le protocole FRALLE 2000-A :

1 - Le premier essai montrant une supériorité de la dexaméthasone vs la prednisone, utilisées en induction et dans les réinductions, en terme de prévention des rechutes méningées, fut réalisé en **1971** par le **CALGB** dont les résultats furent publiés 20 ans après (Jones, *Med Ped Oncol* 1991). Sur 493 patients évaluables, le taux de rechutes méningées fut de 14,3% (33 sur 231) chez des enfants recevant de la dexaméthasone vs 25,6% chez les patients recevant de la prednisone (67/262). La différence est très significative (p = 0.017). La dose de dexaméthasone était de 6 mg/m²/jour vs 40 mg/m²/jour de prednisone.

2 - Le protocole ALL VI du groupe hollandais **DCLSG**, utilisé pour des LAL de risque standard, défini par un âge entre 0 à 15 ans, une leucocytose $< 50.000/\text{mm}^3$, l'absence de masse médiastinale et l'absence d'envahissement méningé, utilisait de la dexaméthasone en induction (6 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{jour} \times 28$ jours), avec une décroissance en 10 jours et dans les réinductions à la même dose durant 14 jours toutes les 7 semaines pendant 2 ans. Les résultats de ce protocole, sans anthracycline, publié en 1996 (Veerman *J Clin Oncol* 1996) sont remarquables avec une EFS à 8 ans de $81 \pm 3\%$ sur 190 patients évaluable.

3 - Aux Etats-Unis, l'essai **CCG 1922**, réalisé entre 1993 et 1995, concernait les LAL de risque standard selon les critères NCI : patients âgés de 1 à 9 ans et leucocytose $< 50.000/\text{mm}^3$.

- L'un des objets de cette étude portait sur la randomisation de la dexaméthasone (6 mg/m^2) vs la prednisone (40 mg/m^2) durant les phases d'induction, de consolidation et d'entretien. Chez les patients recevant la 6-mercaptopurine par voie orale en entretien, l'EFS à 4 ans, avec la dexaméthasone, est de $90 \pm 2\%$ vs $82 \pm 3\%$ avec la prednisone (270 patients dans le bras prednisone et 274 patients dans le bras dexaméthasone). La différence est très significative. Il y a moitié moins de rechutes médullaires dans le bras dexaméthasone (8/274 vs 20/270) et 1/3 en moins de rechutes méningées (11/274 vs 16/270) (données du CCG novembre 1998).

- L'analyse des complications sur l'ensemble des patients inclus dans ce protocole (la moitié des patients recevaient du purinethol intraveineux en traitement d'entretien) est la suivante :

- pas de différence significative dans l'incidence des pancréatites grade 3 ou 4 en induction: 6/527 soit 1,1% avec la dexaméthasone vs 1/529 soit 0,2 % avec la prednisone $p = 0,06$.
- pas de différence dans les complications infectieuses ni dans l'incidence des neutropénies fébriles
- hyperglycémie significativement plus fréquente en induction avec la dexaméthasone : 26/527 soit 5 % vs la prednisone 8/529 soit 1,5 % ($p = 0,001$).
- pas de différence dans les nécroses osseuses : une dans chaque bras
- hypogammaglobulinémie 3 fois plus fréquente avec la dexaméthasone qu'avec la prednisone, mais sans infection sérieuse.

V – Traitement d'induction

1 - Certains éléments du traitement d'induction des LAL de risque standard sont reconnus par tous les groupes et reposent sur 4 injections hebdomadaires de Vincristine, une corticothérapie durant 4 à 5 semaines (*cf. supra* le choix de la Dexaméthasone), et de l'asparaginase qui est administrée selon des schémas variables (date de début, nombre d'injections, rythme des injections et posologie par injection) selon les groupes. Il existe par ailleurs plusieurs types d'asparaginase dont les activités ne semblent pas être identiques. En France, l'asparaginase de première intention est issue d'*Escherichia coli* (Kidrolase^R).

- Le mode d'administration de la L-Aspa dans le FRALLE 93 utilisait une posologie unitaire de 10.000 unités/ m^2 (6 injections au rythme de 3 injections par semaine en commençant à J22). L'induction de référence, pour le groupe A1 où les anthracyclines sont randomisées, étant celui du CCSG. Il a été décidé d'utiliser le même schéma d'administration de la L-Aspa que ce groupe soit 9 injections, à raison de 3 injections par semaine, à la posologie de 6.000 UI/ m^2 , et en commençant à J10.

2 - L'attitude concernant la place des anthracyclines au cours du traitement d'induction ne fait pas l'objet d'un consensus : inutiles pour certains (CCG), utilisées à doses modérées pour d'autres 45 à 60 mg/m^2 (Dana Farber Cancer Institute, UKALL ; Chessels 1995) ou à doses plus élevées 120 à 160 mg/m^2 (BFM, Reiter).

a/ Le seul essai randomisé évaluant l'intérêt des anthracyclines en induction, dans des formes dites à risque standard fut l'essai CCG 105 conduit par le CCG entre 1983 et 1989 chez 1.606 patients.

- Les critères d'inclusion reposaient sur l'âge, la leucocytose et le pourcentage de blastes de type L2. Ainsi, les groupes d'inclusion étaient les suivants (pourcentage de patients inclus selon les critères présents au diagnostic)(Tubergen, *J Clin Oncol* 1993) :

- âge entre 1 et 2 ans, globules blancs < 50.000/mm³ et L2 < 10 % (10,5 %)
- âge de 2 à 10 ans, globules blancs < 10.000/mm³ et L2 > 10 % (29,5 %)
- âge de 2 à 10 ans, globules blancs entre 10.000 et 50 000 et L2 ≤ 10 % (38,5 %)
- âge entre 10 et 20 ans, globules blancs < 50.000/mm³ et L2 ≤ 10 % (21,6 %)

- Dans cet essai comportant plusieurs bras de randomisation, l'adjonction d'anthracyclines en induction (Daunorubicine 25 mg/m²/semaine x 4) ne modifiait pas l'EFS (73±3% vs 72±3%) dès lors qu'une intensification avec anthracyclines était réalisée 3 mois après la rémission complète. Pour les patients âgés de moins de 10 ans, l'EFS était de 77% avec une induction sans anthracyclines vs 73% pour l'induction avec anthracyclines.

b/ La cardiotoxicité des anthracyclines dépend de la dose cumulative reçue, de l'âge (plus fréquente chez les jeunes enfants âgés de moins de 4 ans), du sexe pour certains (sensibilité myocardique plus importante chez les filles) et de la durée de la surveillance (la cardiotoxicité pouvant se révéler 10 ans, voire 20 ans, après l'injection d'anthracyclines) (Lipshultz, *N Engl J Med* 1995 ; Nysom, *J Clin Oncol* 1998).

- D'autre part, certaines études, donc celle de Sorensen (Sorensen, *J Clin Oncol* 1997) chez des patients inclus en Angleterre dans les protocoles UKALL-X, ne montrent pas de différence dans l'incidence des anomalies échocardiographiques modérées dans 3 groupes de 40 patients chacun, ayant reçu respectivement 90 mg/m², 180 mg/m² et 270 mg/m² de daunorubicine. Ainsi, il n'y aurait pas de posologie cumulée au-dessous desquelles l'incidence d'une cardiotoxicité, même modérée, serait absente.

c/ Il apparaît ainsi que, pour les formes de risque standard, le bénéfice des anthracyclines reste incertain. Dans le protocole FRALLE 93, les patients étaient répartis dans deux groupes : le groupe A de très bas risque qui ne comportait pas d'anthracyclines en induction et le groupe B de risque intermédiaire qui comportait soit de la Daunorubicine à la dose de 40 mg/m² x 2, soit de l'idarubicine à la dose de 8 mg/m² x 2. Aucun bénéfice sur l'EFS n'a été démontré avec idarubicine, qui présentait une toxicité hématologique plus importante que la Daunorubicine.

3 – Pour le protocole FRALLE 2000-A, il a donc été décidé, de randomiser deux injections de Daunorubicine, faites à J22 et J29, à la dose de 40 mg/m²/injection pour les patients chimiosensibles (groupe A1), afin d'étudier le bénéfice éventuel de ce médicament. La daunorubicine est prévue de manière systématique pour des patients chimiorésistants (groupes A2 et A3) dans le cadre d'une stratégie globale d'intensification thérapeutique chez ces patients ayant une EFS actuellement médiocre.

VI – Traitement de consolidation

- La notion d'un traitement de consolidation a été proposée initialement dans les protocoles du groupe BFM. Aucune étude randomisée n'a été publiée dans la littérature sur cette phase thérapeutique.

- Les données des protocoles BFM et CCG et l'expérience acquise dans le protocole FRALLE 93, nous ont conduit à proposer une consolidation variable selon les groupes A1, A2 et A3 :

- . **Groupe A1** : consolidation du protocole FRALLE 93 groupe A, comportant 3 injections supplémentaires de Vincristine
- . **Groupe A2** : consolidation d'attente identique à celle du groupe A1.
- . **Groupe A3** : consolidation avec une alternance de 3 cures de chimiothérapie intensive, proche de celles utilisées dans le protocole FRALLE 93 score C2 ou C3.

VII – Première intensification.

1 – Le concept d'une intensification selon un schéma proche du traitement d'induction fut utilisé initialement par le groupe BFM dans les formes de faible risque dans le protocole ALL BFM 79 et ALL BFM 81. Dans le protocole ALL BFM 83, cette intensification fut randomisée

chez 199 patients. Tous avaient moins de 50.000 GB/mm³ au diagnostic. La majorité (77 %) avait un immunophénotype pré B Calla+. L'EFS des patients recevant l'intensification était de 82±4% vs 61±6% pour les patients ne recevant pas d'intensification et la différence était statistiquement significative: $p < 0,01$ (Henze, *Hematol Bluttransfus* 1990).

2 – L'une des questions posées par l'essai CCG 105, déjà cité (*cf. supra*) et ayant inclus 1.606 patients dans des formes dits de risque standard, posait la même question concernant l'intérêt d'une intensification 3 mois après la rémission complète. L'EFS des patients ne recevant pas d'intensification était significativement inférieure (67±3% pour le bras avec anthracyclines en induction, 61±3% pour le bras sans anthracyclines en induction) vs ce recevant une intensification (73±3% et 72±3% selon l'induction) ($p=0.006$).

3 – Ces données avaient été utilisées pour la conception du protocole **FRALLE 93** permettant d'obtenir des résultats significativement supérieurs à ceux des précédents protocoles FRALLE avec des EFS à 4 ans de 81±9% pour le groupe A et de 82±4% pour le groupe B.

- Cette stratégie, avec une 1^{ère} intensification strictement identique à celle du protocole FRALLE 93, a donc été reconduite pour le protocole FRALLE 2000-A.

VIII – Deuxième intensification.

- Les données concernant le bénéfice d'une 2^{ème} intensification pour ce groupe de patients sont à ce jour modestes.

1 – Données du FRALLE 93.

- Nous avons décidé de manière empirique de tester l'intérêt d'une 2^{ème} intensification dans les formes à haut risque du protocole FRALLE 93 (groupe C1).

- Les résultats, obtenus dans les LAL de la lignée B à haut risque corticosensibles et chimiosensibles, ont permis d'obtenir une DFS à 4 ans de 78±6%, proche de celle des groupes initialement à plus faible risque.

2 – L'essai CCG 1891 réalisé en 1990 et 1993 dans des formes dites de risque intermédiaire (âge entre 2 et 10 ans et globules blancs entre 10.000 et 50.000/mm³ ou âge entre 1 et 2 ans et globules blancs < 10.000/mm³) a testé l'intérêt d'une 2^{ème} intensification 8 mois après la rémission complète.

- Les résultats préliminaires rapportés au congrès de l'ASH en 1997 montraient un avantage en terme d'EFS à 5 ans pour la double intensification 84,1±3,6% (402 patients) vs une seule intensification (76,6±4,4%). La différence était statistiquement significative ($p=0,03$).

3 – L'association Méthotrexate + Asparagine proposée par Capponi a démontré son intérêt dans les LAL en rechute (Cappizzi, *Cancer Treat Rep* 1981). Nous avons pu confirmer l'intérêt de cette approche thérapeutique en association avec la Vincristine dans un protocole de rechute, le RALL-90 (Bordigoni, *Acute Leukemias V*, 1996).

4 – Ces données préliminaires nous encouragent à proposer une 2^{ème} intensification dans le but d'améliorer l'EFS des patients, variable selon le groupe de traitement :

- Vincristine, Méthotrexate (100 mg/m²) et L-asparaginase (4 injections de chaque médicament tous les 10 jours) dans le groupe A1.
- Intensification plus intensive introduisant le cyclophosphamide dans les groupes A2 et A3.

IX – Traitement d'entretien.

1 – Réinductions mensuelles avec Vincristine + Dexaméthasone. Rôle de la Vincristine.

a/ L'intérêt des réinductions mensuelles de vincristine et corticoïdes a été confirmé pour la première fois dans l'essai CCG 161 dont les résultats furent publiés en 1991 (Bleyer *J Clin Oncol* 1991). Il s'agissait de patients à faible risque, âgés de 3 à 6 ans, ayant moins de 10.000 globules blancs/mm³ au diagnostic et moins de 25% de blastes typés L2. Après une induction comportant vincristine prednisone et asparaginase, les patients étaient randomisés avec (302 patients) ou sans réinduction mensuelle (303 patients) associant vincristine et prednisone durant 2 ans. La DFS à 5 ans était de 76,6% pour les patients recevant des réinductions vs 63,9% pour les autres patients (p=0,003). Les réinductions mensuelles ont été poursuivies dans les essais CCG ultérieurs, ainsi que dans les protocoles FRALLE.

b/ L'utilisation répétée et prolongée des injections de vincristine a également été rapportée par le DLSCG et le Dana Farber Cancer Institute avec des résultats remarquables.

c/ Ces données nous ont conduit dans le protocole FRALLE 2000-A à poursuivre les réinductions mensuelles par vincristine et dexaméthasone (*cf. infra*), tout en augmentant le nombre total d'injections de vincristine et/ou de vindésine par rapport au protocole FRALLE 93, (injections supplémentaires lors des cures de consolidation et d'intensification n°2).

2 – Traitement d'entretien par 6-mercaptopurine et méthotrexate.

a/ Le rôle essentiel du traitement d'entretien par 6-mercaptopurine et méthotrexate avait été confirmé dans le protocole FRALLE 83.

b/ Influence de la pharmacocinétique de la 6-mercaptopurine dans l'évolution (Lennard *J Clin Oncol* 1989, Schmiegelow *J Clin Oncol* 1995).

c/ Chronopharmacologie : la prise vespérale de la 6 MP associée au MTX est associée à une probabilité supérieure de survie sans rechute par rapport à une prise matinale (Schiegelow et al) (confirmation des travaux canadiens de Rivard et al). **Pour cette raison il est convenu que la prise du 6-Mp aura lieu, dans le FRALLE 2000-A, le soir avant le diner.**

d/ Durée du traitement d'entretien retenue dans le FRALLE 2000-A : 24 mois

IX – Prophylaxie neuroméningée.

1 – Intérêt des injections intrathécales (IT) triples (Sullivan, Blood 1982).

- La prophylaxie neuroméningée reposait classiquement sur l'irradiation encéphalique et spinale. Les progrès de la chimiothérapie systémique et l'utilisation d'injections intrathécales de MTX ont permis d'abandonner l'irradiation de l'axe rachidien. Secondairement, les IT triples (MTX + AraC + corticoïdes) se sont révélées une prophylaxie cérébro-méningée efficace dans les formes de bas risque et en association avec une chimiothérapie systémique efficace.

- L'importance du traitement systémique, en terme de prophylaxie méningée a été bien démontrée par l'essai 105 du CCG (Tubergen, *J Clin Oncol* 1993) qui comportait une double randomisation avec 4 bras de traitement : IT simple versus radiothérapie et traitement systémique standard versus traitement systémique intensifié. L'incidence des rechutes méningées, pour les patients ne recevant que des IT, était de 18% dans le bras non intensifié et de 4,2% dans le bras intensifié, la différence étant très significative.

- L'intensité du traitement intraméningé joue probablement un rôle également. Dans l'essai Alinc 13 du POG, où étaient inclus des enfants âgés de 1 à 22 ans, où le traitement "systémique" était peu intensif et où la prophylaxie méningée reposait sur 23 IT triples, la probabilité de rechute méningée était de $4,7\% \pm 1,5\%$ (Pullen, *Leukemia* 1999). Les posologies utilisées étaient les suivantes :

MTX	15 mg/m²	maximum :	15 mg
AraC	30 mg/m²	maximum :	30 mg
Hydrocortisone	30 mg/m²	maximum :	15 mg

- La valeur d'un traitement intrathécal intensif a été confirmée par l'étude du Saint-Jude où cette approche (13 à 21 IT triples selon le groupe de risque), associée à un traitement systémique intensif, et à l'irradiation d'un très faible nombre d'enfants a conduit à un taux de rechute méningée très faible (1,2%).

- Dans le **FRALLE 93**, la prophylaxie méningée pour les patients non à haut-risque (groupes A et B), reposait principalement sur des IT triples (n = 18). Le MTX à haute-dose était randomisé dans les 2 groupes (4 cures de 1,5 g/m² pour le groupe A, 4 cures de 8 g/m² pour le groupe B). L'incidence des rechutes méningées est très faible : 2/154 dans le groupe A et 8/522 dans le groupe B ce qui confirme que les IT triples constituent une bonne prophylaxie méningée pour ces patients de risque faible ou standard.

2 – Intérêt du Méthotrexate à haute dose 5 g/m².

- L'administration du méthotrexate à haute-dose a l'intérêt de permettre à cet agent d'atteindre les deux sanctuaires classiques des blastes de LAL: le système nerveux central et les testicules. L'administration de MTX-HD est largement utilisé par plusieurs protocoles, y compris pour des patients de bas risque (BFM, EORTC, FRALLE) alors même qu'aucun essai randomisé ne permet à ce jour d'affirmer son intérêt. Seul le MTX à doses intermédiaire a montré, lors d'un essai randomisé maintenant ancien, qu'il réduisait l'incidence des rechutes testiculaires, rechutes devenues très rares dans les protocoles actuels qui sont plus intensifs.

- Deux essais, actuellement en cours d'analyse (FRALLE 93B et UKALL-XI) posent la question de l'intérêt du MTX-HD de façon randomisée pour des patients de bas risque ou de risque standard. Les résultats préliminaires de ces 2 essais, présentés à la Société Américaine d'Hématologie en 1998, ne sont pas en faveur de l'intérêt du MTX-HD pour ces patients même si, pour conclure définitivement sur ce point, un recul plus important est encore nécessaire compte tenu du caractère parfois tardif des rechutes observées dans cette population (Hill, *ASH Proceedings* 1998 ; Leblanc, *ASH Proceedings* 1998).

- Pour le FRALLE 2000-A, il a été décidé de ne pas utiliser de MTX-HD à condition qu'il s'agisse de formes chimiosensibles. Pour les patients corticorésistants ou chimiorésistants, en revanche, l'utilisation du MTX-HD a été maintenue. La seule modification, par rapport au FRALLE 93 a été de baisser la dose de 8 g/m² à 5 g/m². Cette dernière posologie est en effet celle qui est le plus souvent utilisée (BFM, EORTC, AEIOP) et il n'y a pas d'argument dans la littérature pour penser qu'une dose de 8 g/m² soit plus efficace.

BIBLIOGRAPHIE :

- Bleyer WA *et al.* Monthly pulses of vincristine and prednisone prevent bone marrow and testicular relapse in low-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: a report of the CCG-161 study by the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1991;9 :1012-21.
- Bordigoni P *et al.* Comparison between allogenic and autologous bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission. In *Acute leukemias V*, 1996, Hiddeman et al Ed, Springer-Verlag, Berlin, 360-368.
- Capizzi RL. Asparaginase-methotrexate in combination chemotherapy: schedule-dependent differential effects on normal versus neoplastic cells. *Cancer Treat Rep* 1981;65 Suppl 4:115-21.
- Cave H *et al.* Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer--Childhood Leukemia Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998 27;339:591-8.
- Chessells J *et al.* Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukaemia: results of UK Medical Research Council trial UKALL X. *Lancet* 1995 21;345 :143-8
- van Dongen JJ *et al.* Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet*, 1998, 352 : 1731-1738.
- Evans PA *et al.* Residual disease detection using fluorescent polymerase chain reaction at 20 weeks of therapy predicts clinical outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1998;16:3616-27
- Fletcher JA *et al.* Translocation (9;22) is associated with extremely poor prognosis in intensively treated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1991 1;77:435-9.
- Gaynon PS *et al.* Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer* 1997 1;80 :1717-26.
- Hammond D *et al.* Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1986;14:124-34.
- Heerema NA *et al.* Hypodiploidy with less than 45 chromosomes confers adverse risk in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's cancer group. *Blood*, 1999, 94 : 4036-4045.
- Henze G *et al.* Impact of early intensive reinduction therapy on event-free survival in children with low-risk acute lymphoblastic leukemia. *Hamatol Bluttransfus* 1990;33:483-8.
- Hill F *et al.* Comparison of high-dose methotrexate with continuing intrathecal methotrexate versus intrathecal methotrexate alone in low white blood count childhood acute lymphoblastic leukemia: preliminary results from the UKALLXI randomised trial. *Blood*, 1998, 92 (Suppl. 1) : 399a (Abstract 1646).
- Jacquillat C *et al.* Combination therapy in 130 patients with acute lymphoblastic leukemia (protocol 06 LA 66-Paris. *Cancer Res* 1973;33:3278-84.
- Jones B *et al.* Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1991;19 :269-75.
- Leblanc T *et al.* Impact of HD-MTX on the outcome of children with intermediate-risk ALL: results from the FRALLE93: a randomised study. *Blood*, 1998, 92 (Suppl. 1) : 399a (Abstract 1647).
- Lipshultz SE *et al.* Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995 29;332:1738-43.

- Mahmoud HH *et al.* Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1993 29;329:314-9.
- Milano G *et al.* CSF drug levels for children with acute lymphoblastic leukemia treated by 5 g/m² methotrexate. A study from the EORTC Children's Leukemia Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1990;26:492-5
- Miller D *et al.* Early response to induction therapy as a predictor of disease-free survival and late recurrence of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989;7:1807-15.
- Muller HJ *et al.* Use of L-asparaginase in childhood ALL. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;28 :97-113.
- Nysom K *et al.* Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1998;16:545-50.
- Pearson AD *et al.* Pharmacokinetics of oral and intramuscular methotrexate in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987;20 :243-7
- Pui CH *et al.* Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999;17:818-24.
- Pui CH *et al.* Clinical presentation, karyotypic characterization, and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with a near-haploid or hypodiploid less than 45 line. *Blood* 1990 1;75:1170-7.
- Pui CH *et al.* Clinical characteristics and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(4;11)(q21;q23): a collaborative study of 40 cases. *Blood* 1991 1;77 :440-7.
- Pui C *et al.* Early intensification of intrathecal therapy virtually eliminate central nervous relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 1998, 92 : 411-415.
- Pullen J *et al.* Extended triple intrathecal chemotherapy trial for prevention of CNS relapse in good-risk and poor-risk patients with B-progenitors acute lymphoproliferative leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia*, 1999, 13 : 1696-1707.
- Reiter A *et al.* Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994 1;84 :3122-33.
- Relling MV *et al.* Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999 1;93:2817-23.
- Richards S *et al.* Improved survival with early intensification: combined results from the Medical Research Council childhood ALL randomised trials, UKALL X and UKALL XI. *Leukemia* 1998;12:1031-6.
- Rivard GE *et al.* Maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia : better in the evening. *Lancet*, 1985; 2 : 1264-6
- Rivera GK *et al.* Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lancet* 1991 12;337:61-6.
- Schmiegelow K *et al.* Impact of morning versus evening schedule for oral methotrexate and 6-mercaptopurine on relapse risk for children with acute lymphoblastic leukemia. Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *J Pediatr Hematol Oncol* 1997 ;19:102-9
- Schmiegelow K *et al.* Risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia is related to RBC methotrexate and mercaptopurine metabolites during maintenance chemotherapy. Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. *J Clin Oncol* 1995;13 :345-51.

Schorin MA *et al.* Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01. *J Clin Oncol* 1994;12:740-7

Smith M *et al.* Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14 :18-24.

Sorensen K *et al.* Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: issues of early survival versus late cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 1997;15 :61-8.

Thyss A *et al.* Systemic effect of intrathecal methotrexate during the initial phase of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Children's Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:1824-30.

Tubergen DG *et al.* Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy: a Children's Cancer Group report. *J Clin Oncol* 1993;11 :520-6.

Tubergen DG *et al.* Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Children's Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol* 1993;11:527-37.

Veerman AJ *et al.* High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. Results of protocol ALL VI from the Dutch Childhood Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 1996;14:911-8

FRALLE 2000-A

Type de l'étude, durée d'inclusion et objectifs du protocole

Type de l'étude :

Le **FRALLE 2000-A** est une étude contrôlée, multicentrique et randomisée. Il s'agit d'une randomisation ouverte.

Tous les enfants présentant les critères d'inclusion (*cf.* p27) et pris en charge dans les centres investigateurs du protocole (*cf.* p24-26) seront inclus.

Durée d'inclusion et effectif attendu :

La durée d'inclusion sera de 5 ans.

L'effectif attendu est de 150 patients par an soit un total de 750 patients.

Objectif principal :

Existe t'il un bénéfice, en terme de survie sans événement, à l'administration d'anthracyclines lors du traitement d'induction des LAL de risque standard chimiosensibles à J21 (Groupe A1) ?

Objectifs secondaires :

- Evaluer l'impact des anthracyclines sur l'incidence d'un haut niveau de maladie résiduelle ($\geq 10^{-2}$) à l'issu du traitement d'induction (Groupe A1)
- Evaluer l'impact d'une augmentation du traitement chez les patients chimiorésistants à J21 (myélogramme) ou à J35-J42 (MR) dans les groupes A2 et A3.
- Comparer la cardiotoxicité du traitement chez les 2 sous-groupes d'enfants ayant reçu ou non des anthracyclines en induction (groupe A1).
- Analyser l'ensemble de la toxicité liée au traitement.

FRALLE 2000-A

Nombre de sujets nécessaires

On considère les hypothèses suivantes :

- Taux de survie sans événement attendu pour le groupe sans anthracycline : 0,85 à 4 ans.
- Taux attendu dans le groupe avec anthracycline : 0,92 à 4 ans.
- Durée d'inclusion : 5 ans.
- Suivi : prolongé jusqu'à 2 ans après l'inclusion du dernier enfant.
- Nombre d'analyse intermédiaire : 1 (à 5 ans).
- Nombre de perdus de vue : estimé à 0,5 %.

La comparaison des survies sans événement (analyse de survie) sera faite en utilisant un test bilatéral avec une puissance (1 - beta) de 80% et un risque alpha de 5%.

Le nombre de sujets nécessaires est alors de 610 pts.

FRALLE 2000-A

Liste des centres et des investigateurs

(Le nom de l'investigateur principal dans chaque centre est souligné)

<p>AMIENS Hôpital Nord. Service d'hématologie-oncologie pédiatrique. Place Victor Pauchet. 80054 Amiens Cedex</p>	<p><i>Dr. B. HORLE</i> <i><u>Dr. Brigitte PAUTARD.</u></i> <i>Dr. S. POPESCO.</i></p>
<p>BORDEAUX Hôpital des Enfants. Unité d'Onco-Hématologie Pédiatrique. Groupe Hospitaliser Pellerin. 33 076 Bordeaux Cedex.</p>	<p><i>Dr. Pascale BLOUIN</i> <i>Dr. Anne NOTZ</i> <i><u>Dr. Yves PEREL.</u></i></p>
<p>BREST Centre Hospitalier Régional Unité d'Oncohématologie Service Trousseau 29 609 Brest Cedex</p>	<p><i>Dr. Jean-François ABGRALL</i> <i><u>Dr. Christian BERTHOU.</u></i> <i>Dr. Florence DALBIES</i> <i>Dr. Martine ESCOFFRE</i> <i>Dr. Jean-Richard EVEILLARD</i> <i>Dr. Luc SENSEBE.</i></p>
<p>CLERMONT-FERRAND C.H.R.U. - Hôtel Dieu Service d'Onco-Hématologie BP 69 63 003 Clermont-Ferrand</p>	<p><i><u>Pr. François DEMEOCO.</u></i> <i>Dr. Justina KANOLD</i> <i>Dr. Catherine PAILLARD</i></p>
<p>DIJON C.H.R.U. Hôpital du Bocage Service du Pr. NIVELON BP 1542. 21034 Dijon Cedex</p>	<p><i><u>Dr. Gérard COUILLAULT.</u></i> <i>Dr. Frédéric HUET</i></p>
<p>LIMOGES. C.H.R.U. Hôpital Dupuytren Service d'Hématologie Clinique 87 042 Limoges Cedex</p>	<p><i><u>Pr. Lionel De LUMLEY</u></i> <i>Dr. Christophe PIGUET.</i></p>
<p>MARSEILLE. Service d'Hématologie Pédiatrique CHU Timone Enfants Bvd. Jean Moulin 13 385 Marseille Cedex 05</p>	<p><i>Dr. Hervé CHAMBOST.</i> <i>Dr. Catherine MATHEY</i> <i><u>Pr. Gérard MICHEL.</u></i> <i>Dr. Isabelle THURET.</i></p>

FRALLE 2000-A.

Liste des centres et des investigateurs (suite)

(Le nom de l'investigateur principal dans chaque centre est souligné)

<p>MONTPELLIER Hôpital Arnaud de Villeneuve Service d'hématologie Pédiatrique 34 295 Montpellier Cedex</p>	<p><i><u>Dr. Geneviève MARGUERITTE</u></i> <i>Dr. Frédéric BERNARD</i></p>
<p>NANTES. C.H.U. - Hôpital Mère Enfant Service d'Onco-Hématologie Pédiatrique 44 093 Nantes Cedex 1</p>	<p><i>Dr. Chantal BORDURE</i> <i><u>Dr. Françoise MECHINAUD</u></i> <i>Dr. Caroline THOMAS</i></p>
<p>NANCY Hôpital d'Enfants Service de Médecine Infantile II 54 511 Vandoeuvre Cedex</p>	<p><i>Pr. Pierre BORDIGONI.</i> <i>Dr. Anne-Sophie CARRET</i> <i>Pr. Pascal CHASTAGNER</i> <i>Dr. Ludovic MANSUQ</i> <i>Dr. Claudine SCHMITT.</i> <i>Dr. Farah SKANDER</i> <i><u>Pr. Daniele SOMMELET.</u></i></p>
<p>PARIS Necker Service d'Immuno-Hématologie Hôpital Necker Enfants Malades 75 743 Paris Cedex 15.</p>	<p><i>Pr. Stéphane BLANCHE</i> <i>Dr. Jean-Laurent CASANOVA</i> <i>Dr. Gaëlle CHEDEVILLE.</i> <i>Dr. Marianne DEBRE.</i> <i>Dr. Sophie DUPUIS</i> <i><u>Pr. Alain FISCHER.</u></i> <i>Dr. Pierre QUARTIER.</i></p>
<p>PARIS Saint-Louis. Service de Pédiatrie à orientation hématologique Hôpital Saint-Louis 75 475 Paris Cedex 10</p>	<p><i>Dr. Marie-Françoise AUCLERC</i> <i><u>Pr. André BARUCHEL.</u></i> <i>Dr. Thierry LEBLANC.</i> <i>Dr. Anne-France RAY-LUNVEN</i> <i>Dr. Yves REGUERRE.</i></p>
<p>PARIS Trousseau Service d'Onco-Hématologie Pédiatrique Hôpital Trousseau 75 571 Paris Cedex 12</p>	<p><i>Dr. Anne AUVRIGNON.</i> <i>Dr. Elisabeth COUMEAU</i> <i>Dr. Catherine DOLLFUS.</i> <i>Dr. Jean DONADIEU.</i> <i>Dr. Judith LANDMAN-PARKER.</i> <i><u>Pr. Guy LEVERGER.</u></i> <i>Dr. Béatrice PELLEGRINO.</i></p>

FRALLE 2000-A

Liste des centres et des investigateurs (suite)

(Le nom de l'investigateur principal dans chaque centre est souligné)

<p>RENNES C.H.R.U. Hôpital Sud. Clinique médicale Infantile. BP 56 129. 35 056 Rennes Cedex.</p>	<p><i>Dr. Christine EDAN.</i> <i><u>Pr. Edouard LE GALL.</u></i> <i>Dr. Virginie GANDEMER.</i></p>
<p>ROUEN C.H.R.U. Hôpital Charles Nicolle. Service d'Immuno-hématologie Oncologie Pédiatrique. 76 031 Rouen Cedex.</p>	<p><i>Dr. Pascale SCHNEIDER.</i> <i>Pr. Philippe TRON.</i> <i><u>Pr. Jean-Pierre VANNIER.</u></i></p>
<p>SAINT-ETIENNE Service de Pédiatrie. C.H.U - Hôpital Nord. 42 055 Saint-Etienne Cedex 2.</p>	<p><i>Dr. Claire BERGER.</i> <i>Dr. Bénédicte COLLET.</i> <i><u>Dr. Jean-Louis STEPHAN</u></i></p>
<p>TOURS Service d'Hématologie Pédiatrique. Centre de Pédiatrie Gatien de Clocheville. 37 044 Tours Cedex.</p>	<p><i>Dr. Guillaume CARTON</i> <i><u>Pr. Jean-Pierre LAMAGNERE.</u></i> <i>Dr. Odile LEJARS.</i></p>

FRALLE 2000-A

Critères d'inclusion et critères d'exclusion

1. Critères d'inclusion :

Sont incluables les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique *de novo*, de la lignée B appartenant au groupe de risque standard selon la définition du National Cancer Institute américain :

Age au diagnostic > 1 an et < 10 ans ET leucocytose < 50.000/mm³

2. Critères d'exclusion :

- LAL de Burkitt (type FAB L3)
- Présence d'un des critères de gravité suivants (un seul critère est suffisant) :
 - Atteinte initiale du système nerveux central (*cf.* Annexe 4).
 - Présence d'une t(9;22), d'une t(4;11) ou d'une hypoploïdie \leq 44 chromosomes
 - Présence d'un transcrite de fusion *BCR-ABL* ou *MLL-AF4*. (*cf.* Annexe 17)
 - LAL avec absence d'expression ou expression faible du CD10 et présence d'un réarrangement du gène *MLL* détecté par FISH ou par Southern blot.
- **Trisomie 21** : ces patients auront un traitement adapté : *cf.* Annexe 16.
- Corticothérapie supérieure à 8 jours avant le début de la prise en charge.
- Enfants présentant des antécédents ou une pathologie chronique ne permettant pas l'administration du traitement prévu par le protocole.
- Enfants dont les parents ne signent pas le consentement éclairé.
- Enfants dont le suivi ne pourra pas être assuré.

NB : l'échec du caryotype ou de l'étude moléculaire ne sont pas des critères d'exclusion.

FRALLE 2000-A

FICHE D'ENREGISTREMENT

Identification : Nom /_/_/_/_/ Prénom : /_/_/_/

Sexe : Fille : /_/_/ Garçon : /_/_/

Date de naissance : /_/_/ /_/_/ /_/_/

Vérification des critères d'inclusion :

	OUI	NON
Immunophénotype lignée B		
Age >1an et <10 ans		
Leucocytes <50.000/mm³		

Vérification des critères d'exclusion :

	OUI	NON
Atteinte neuroméningée au diagnostic		
Hypoploidie \leq 44 chromosomes		
t(9;22) et/ou transcrit <i>BCR-ABL</i>		
t(4;11) et/ou transcrit <i>MLL-AF4</i>		
CD10(-) ou faible et réarrangement du gene <i>MLL</i>		
Trisomie 21		
Corticothérapie > 8 jours avant le diagnostic		
Non signature du consentement éclairé		
Suivi ultérieur impossible		

(1) : l'absence de données cytogénétiques ou moléculaires n'est pas un critère d'exclusion.

(2) : la recherche d'un réarrangement de *MLL* n'est demandée que pour les formes avec expression faible ou nulle du *CD10*

Date J1 du traitement : /_/_/ /_/_/ /_/_/

Nom du centre :

Nom de l'investigateur :

Signature de l'investigateur :

FRALLE 2000-A

Définition des groupes A1, A2, A3, et grandes lignes du traitement

Traitement d'induction :

- Les patients chimiosensibles à J21 seront randomisés à J21 pour l'administration de la daunorubicine.
- Les patients chimiorésistants à J21 ne seront pas randomisés et recevront systématiquement les 2 injections de daunorubicine.

Traitement post induction :

- Après la RC les patients se répartiront en 3 groupes en fonction de leur chimiosensibilité à J21 (et quelle que soit leur corticosensibilité à J8) :

*La corticosensibilité est définie par un nombre de **blast**es < 1.000/mm³ sur le frottis sanguin de J8 (quelle que soit la blastose périphérique initiale).*

*La corticorésistance est définie par un nombre de **blast**es ≥ 1.000/mm³ sur le frottis sanguin de J8 (quelle que soit la blastose périphérique initiale).*

*La chimiosensibilité est définie par un taux de **blast**es ≤ 5% au myélogramme de J21 (moelles dites M1).*

*La chimiorésistance est définie par un taux de **blast**es > 5% à J21. On distinguera : les moelles dites "M2" (6 à 25% de blastes) et les moelles dites "M3" (> 25% de blastes).*

- La stratification sera la suivante :

- **Groupe A1** : formes chimiosensibles à J21.
- **Groupe A2** : formes chimiorésistantes à J21 avec une moelle de type M2.
- **Groupe A3** : formes chimiorésistantes à J21 avec une moelle de type M3.

NB : les patients ayant un MR ≥ 10² à J35-J42 seront rattachés secondairement au groupe A3 quel que soit leur groupe d'origine.

Groupe A1 :

- Le traitement de ce groupe comprend :

- 1) **Une consolidation** (durée 12 semaines) associant 6-MP, MTX, vincristine et dexaméthasone.
- 2) **Une intensification N°1** (durée 8 semaines) associant dexaméthasone, vindésine, adriamycine, L-asparaginase en 1^{ère} partie, et VP-16, aracytine et 6-TG en 2^{ème} partie.
- 3) **Une interphase** (durée 8 semaines) : associant 6-MP, MTX, vincristine et dexaméthasone.
- 4) **Une intensification N°2** (durée 6 semaines) : associant vincristine, MTX à dose intermédiaire (**100 mg/m²**) et L-asparaginase à fortes doses (20.000 UI/m²).
- 5) **Un traitement d'entretien** classique, d'une durée de 24 mois pour les filles comme pour les garçons, associé à 12 réinductions mensuelles (DEX + VCR) la première année.

- La prophylaxie méningée dans ce groupe repose sur 18 IT.

Groupe A2 :

- Le traitement des patients de ce groupe dépend de la présence ou non d'une MRD élevée sur le prélèvement médullaire de J35-J42. Il seront ainsi traités :

- **dans un premier temps par une consolidation** (durée 8 semaines) associant 6-TG, VP-16 et aracytine le 1^{er} mois, puis 6-MP, MTX, vincristine, dexaméthasone et 2 cures de MTX-HD (**5 g/m²**) le 2^{ème} mois .
- En pratique il s'agit d'une consolidation d'attente : dès le résultat connu de l'étude de la maladie résiduelle, ces patients sont secondairement rattachés :
 - Soit au groupe A1 en cas d'absence de MRD à J35-J42.
 - Soit au groupe A3 en cas de présence d'une MRD élevée à J35-J42 ($\geq 10^{-2}$).

Groupe A3 :

- Le traitement de ce groupe comprend :

- 1) **Une consolidation** (durée 9 semaines) reposant sur 3 cures de chimiothérapie intensive : VEDA (aracytine-HD, DEX, VCR, VP-16), COPADM²⁰⁰⁰ (prednisone, VCR, MTX-HD : 5.000 mg/m², cyclophosphamide, adriamycine), VEDA (identique au premier).
- 2) **Une intensification N°1** (durée 8 semaines) associant dexaméthasone, vindésine, adriamycine, L-asparaginase en 1^{ère} partie, et VP-16, aracytine et 6-TG en 2^{ème} partie.

3) **Une interphase** (durée 8 semaines) : associant 6-MP, MTX, vincristine et dexaméthasone et comportant 3 cures de MTX-HD (**5 g/m²**).

4) **Une intensification N°2** (durée 8 semaines) : associant prednisone, vindésine, daunorubicine, L-asparaginase en 1^{ère} partie, et cyclophosphamide, aracytine et 6-TG en 2^{ème} partie.

5) **Un traitement d'entretien** classique, d'une durée de 24 mois pour les filles comme pour les garçons, associé à 12 réinductions mensuelles (DEX + VCR) la première année.

- La prophylaxie méningée repose sur 18 IT triples et 4 cures de MTX-HD (5 g/m²).

Impact de la maladie résiduelle.

Pour tous les patients la MR sera déterminée à J35-J42 et le résultat sera obtenu 2 à 3 semaines après (cf. Annexe 18).

En cas de MR élevée ($\geq 10^{-2}$) celle ci sera systématiquement contrôlée le plus tôt possible. En pratique :

- Pour les patients des **groupes A1 et A2**, le prélèvement de moelle pour étude de la MR sera effectuée après les 3 premières semaines de la consolidation A1/A2. Ces patients seront ensuite rattachés au groupe A3 et devront recevoir les 3 cures prévues pour la consolidation de ce groupe : VEDA, COPADM²⁰⁰⁰ puis VEDA.

- Pour les patients du **groupe A3**, le contrôle de la MR sera fait également au bout de 3 semaines de consolidation soit juste avant le COPADM²⁰⁰⁰.

NB : Le traitement des patients ayant une maladie résiduelle élevée ($\geq 10^{-2}$) à J35-J42, confirmée sur un deuxième prélèvement fait 3 à 4 semaines après, sera à discuter avec le Comité de Pilotage du Protocole.

Les patients "répondeurs lents" recevront ainsi, tous, les 3 cures de consolidation du groupe A3.

NB : un schéma global du traitement figure p 7 et p37.

FRALLE 2000-A

Gestion des événements indésirables graves

On considère comme Evénement Indésirable Grave (EIG) les événements suivants :

- décès (qu'il soit d'origine toxique ou lié à l'évolution de la leucémie).
- mise en jeu du pronostic vital
- nécessité ou prolongation d'hospitalisation
- séquelles durables
- surdosage

Ces EIG donneront **systématiquement** lieu à une double déclaration

1) à l'unité de chimiothérapie auprès du Dr. Marie-Françoise Auclerc.

2) au promoteur de l'étude, en l'occurrence à la Direction de la Recherche Clinique de l'AP-HP, au 01.44.84.17.99 dans les délais les plus courts en utilisant les fiches d'EIG standard (cf. Annexe 14 et Cahier d'observation).

Le promoteur a l'obligation légale de déclarer ces EIG à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS).

Les **événements toxiques** de grade III ou IV ne donneront systématiquement lieu à une déclaration d'EIG que si ils entrent dans la définition des événements indésirables graves.

Tous les événements toxiques seront recueillis sur des fiches spécifiques prévues pour chaque cure au cours de l'étude, même s'il s'en produit plusieurs durant une même cure.

FRALLE 2000-A

Récapitulatif des bilans à faire lors du protocole

Bilan initial	: <i>cf.</i> Annexes 3, 17 et 18.
Frottis sanguin au J8	: détermination de la corticosensibilité
Myélogramme au J21	: détermination de la chimiosensibilité
Myélogramme de RC (J35-J42)	: affirmation de la rémission complète : estimation N°1 du niveau de maladie résiduelle (<i>cf.</i> Annexe 18)
Myélogramme au J21/J29 de la consolidation	: estimation N°2 du niveau de maladie résiduelle <u>pour les seuls patients MR(+)</u> à la RC (<i>cf.</i> Annexe 18).
Bilan de fin de traitement	: <i>cf.</i> Annexe 12.

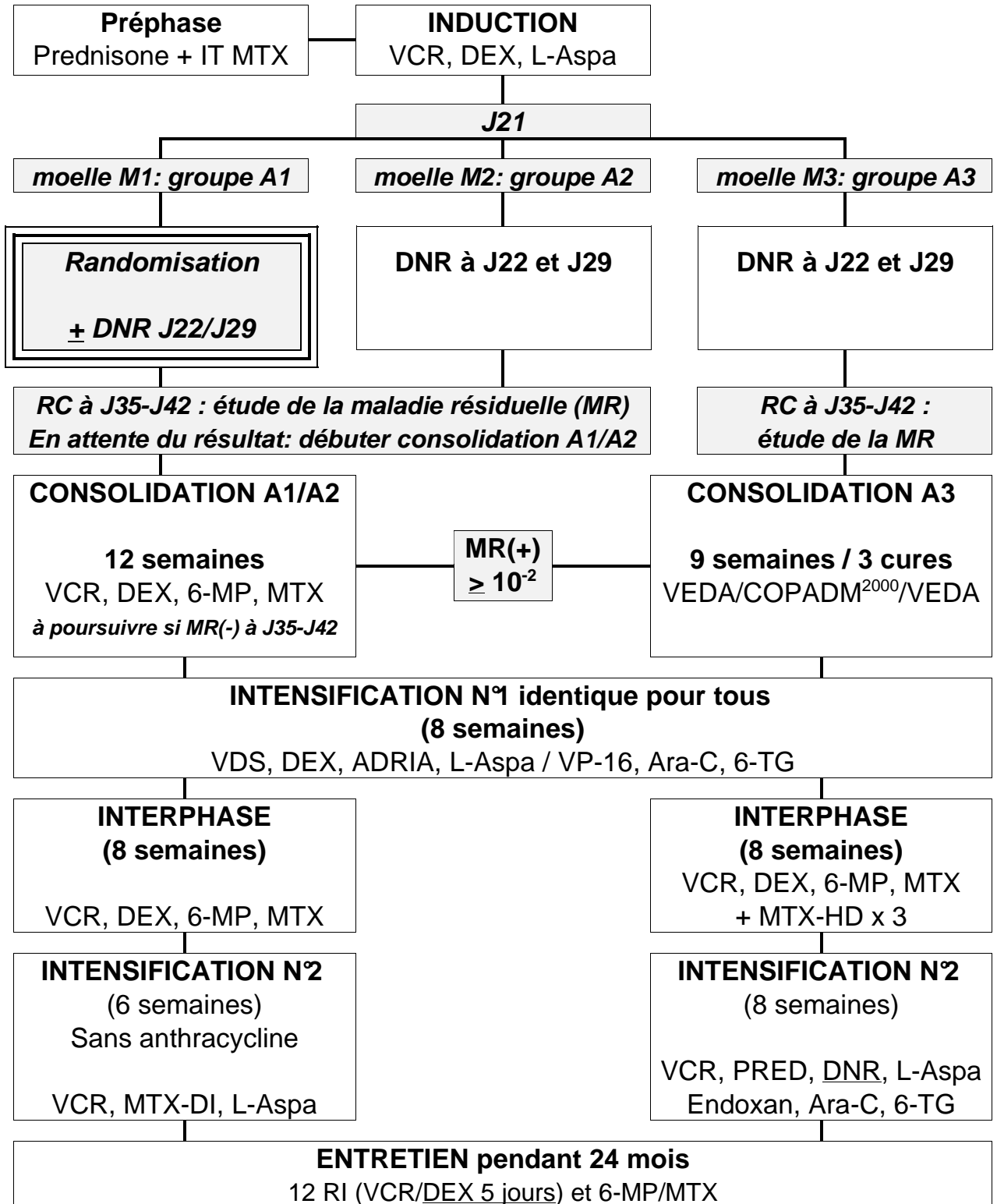
FRALLE 2000-A

Protocole thérapeutique

NB : la surface corporelle est à calculer selon la formule donnée en Annexe 15.


FRALLE 2000-A

Schéma général du traitement



FRALLE 2000-A

Test de corticosensibilité

	J1	J7
Prednisone		
IT simple	I	
	T	

PREDNISONE (CORTANCYL®) : 60 mg/m²/j en **2 FOIS** (per os ou IV) de J1 à J7.

NB : si la voie IV est utilisée : prescrire de la méthylprednisolone (SOLUMEDROL®) à la même posologie.

METHOTREXATE : Intrathécale **simple** (*sans corticoïde +++*)
à faire au **J1**. Posologie : *cf.* Annexe 6.

1) - Evaluer la corticosensibilité sur le frottis sanguin de J8 +++

- L'impact d'une corticorésistance sera évaluée au sein de chacun des groupes A1, A2 et A3.

2) - Attention : penser à remplacer la prednisone par la dexaméthasone à partir de J8 +++

FRALLE 2000-A

Groupe A1

Traitement des LAL de risque standard,
chimiosensibles à J21

CONSOLIDATION	p41
INTENSIFICATION N°1	p42
INTERPHASE	p43
INTENSIFICATION N°2	p44
ENTRETIEN	p45
ADAPTATION DE L'ENTRETIEN	p46

FRALLE 2000-A

Groupe A1. Consolidation

A débiter dès que $PNN + Monocytes > 1000/mm^3$ et plaquettes $> 100.000/mm^3$.

	J1 J2	J8	J15	J22
Vincristine	V	V		
Dexaméthasone				
Purinéthol				
Méthotrexate		m	m	m
IT simple	IT			
	J29 J30	J36	J43	J50
Vincristine	V	V		
Dexaméthasone				
Purinéthol				
Méthotrexate		m	m	m
IT simple	IT			
	J57 J58	J64	J71	J78
Vincristine	V	V		
Dexaméthasone				
Purinéthol				
Méthotrexate		m	m	m
IT simple	IT			(repos)

Vincristine : 1,5 mg/m²/injection (IVD 1 mn) : J1, J8, J29, J36, J57, J64
NE PAS DEPASSER 2 mg par injection.

Dexaméthasone : 6 mg/m²/j (3 prises per os) : J1 à J5 / J29 à J33 / J57 à J61

Purinéthol : 75 mg/m²/j (per os) : J1 à J77

Méthotrexate (m) : 25 mg/m²/prise (per os) : J8, J15, J22, J36, J43, J50, J64, J71, J78

IT simple : MTX : J2, J30, J58 ; posologie : cf. Annexe 6

NB1 : En l'absence de problème clinique, cette consolidation est à poursuivre sans modification tant que les PNN sont $> 500/mm^3$ et les plaquettes $> 50.000/mm^3$

NB2 : PAS de prise de MTX aux J2, J30, J58 du fait de l'administration de MTX en IT.

NB3 : les patients chez qui le résultat de la MR à J35-J42 revient positif ($\geq 10^2$) doivent recevoir la consolidation du groupe A3 en débutant au VEDA N°1 qui sera à faire dès que possible. Un contrôle de la MR médullaire sera systématique avant le début du VEDA.

NB4 : Vérifier l'échographie cardiaque avant l'intensification N°1.

FRALLE 2000-A.

Groupe A1. Intensification N°1.

A débiter après contrôle de l'échocardiographie et dès que PNN > 1.000/mm³ et plaquettes > 100.000/mm³

	J1	J3	J8			J15	J22
Dexaméthasone	[shaded]					décroissance	(repos)
Vindésine	V'			V'		V'	
L-ASPA		*	*	*	*	*	
Adriamycine	A			A		A	
IT simple		IT					

2^{ème} partie : à débiter dès que PNN > 1.000/mm³ et plaquettes > 100.000/mm³

	J29 J30	J36	J43	J50	
Lanvis	[shaded]				(repos)
VP-16	VP	VP	VP		
Aracytine	++	++	++		
	++	++	++		
IT simple	IT				

Dexaméthasone	: <u>10</u> mg/m ² /j SANS DEPASSER 10 mg/j (per os, en 3 fois) <i>décroissance à partir de J15 et arrêt à J21</i>	: J1 à J15
Vindésine	: 3 mg/m ² /injection (IVD 1mn) NE PAS DEPASSER 4 mg par injection.	: J1, J8, J15
L-Asparaginase	: 6.000 UI/m ² /injection (IM ou IVL 60 mn)	: <u>6</u> injections entre J3 et J15
Adriamycine	: 25 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	: J1, J8, J15
Lanvis	: 60 mg/m ² /j (per os)	: J29 à J49
VP-16	: 150 mg/m ² /injection (IVL 1h)	: J29, J36, J43
Aracytine	: 30 mg/m ² /injection SC x 2/j	: J29-J30, J36-J37, J43-J44 (soit 12 injections en tout)
IT simple	: MTX : J3 et J30 ; posologie : cf. Annexe 6.	





NB1 : pour l'asparaginase, la voie IM, moins allergisante, doit être favorisée chez les patients ayant plus de 50.000 plaquettes/mm³.

NB2 : En l'absence de problème clinique, les injections de J15 et de J43 sont à faire quelle que soit la NFS.

FRALLE 2000-A

Groupe A1. Interphase

A débiter dès que $PNN + monocytes > 1000/mm^3$ et plaquettes $> 100.000/mm^3$

	J1 J2	J8	J15	J22	
Vincristine	V				
Dexaméthasone					
Purinéthol					
Méthotrexate		m	m	m	
IT simple	IT				
	J29 J30	J36	J43	J50	J56
Vincristine	V				
Dexaméthasone					
Purinéthol					
Méthotrexate		m	m	m	(repos)
IT simple	IT				

Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVL 1 mn)	:	J1, J29
	NE PAS DEPASSER 2 mg par injection.		
Dexaméthasone	: 6 mg/m ² /j (3 prises per os)	:	J1 à J5 / J29 à J33
Purinéthol	: 75 mg/m ² /j (per os)	:	J1 à J49
Méthotrexate (m)	: 25 mg/m ² /prise (per os)	:	J8, J15, J22, J36, J43, J50
IT simple	: MTX : J2, J30 ; posologie : cf. Annexe 6.		

NB1 : En l'absence de problème clinique, cette phase est à poursuivre sans modification tant que les PNN sont $> 500/mm^3$ et les plaquettes $> 50.000/mm^3$

NB2 : PAS de MTX per os aux J2 et J30 du fait de l'administration de MTX en IT

FRALLE 2000-A

Groupe A1. Intensification N°2

A débiter à J57 de l'interphase si PNN > 1000/mm³ et plaquettes > 100.000/mm³

	J1	J10	J20	J30
	J 2			
Vincristine	V	V	V	V
MTX - DI	M'	M'	M'	M'
L-ASPA (20.000)	*	*	*	*
IT simple	IT			

Vincristine : 1,5 mg/m²/injection (IVD 1 mn) : **J1, J10, J20, J30**
NE PAS DEPASSER 2 mg par injection.

Méthotrexate (dose intermédiaire) : **100** mg/m²/injection (IVL 15 mn) : **J1, J10, J20, J30**

L-Asparaginase : **20.000** UI/m²/injection : J2, J11, J21, J31
(IM ou IVL sur 60 mn)

IT simple : MTX : au **J2** ; posologie : cf. Annexe 6.

NB1 : pour l'asparaginase, la voie IM, moins allergisante, doit être favorisée chez les patients ayant plus de 50.000 plaquettes/mm³.

NB2 : pas d'administration d'acide folinique après les MTX-DI.

NB3 : En l'absence de problème clinique, cette intensification est à poursuivre sans modification tant que les PNN sont > 500/mm³ et plaquettes > 50.000/mm³.

FRALLE 2000-A

Groupe A1. Traitement d'entretien

- La durée du traitement d'entretien est de 24 mois, pour les filles comme pour les garçons. Le traitement d'entretien est à débiter à J40 de l'intensification N°2 si PNN >1000/mm³ et plaquettes > 100.000/mm³

Le traitement d'entretien associé :

- Purinéthol (6-MP) : 75 mg/m²/j sans arrêt lors des réinductions.
 - Méthotrexate (MTX) : 25 mg/m²/semaine (arrêt la semaine de la RI).

+

12 réinductions mensuelles VCR + Dexaméthasone à faire la première année :

- Vincristine : 1,5 mg/m² par injection au J1 (sans dépasser 2 mg)
 - Dexaméthasone : 6 mg/m²/j en 3 prises per os de J1 à J5.

+

1 IT simple tous les 3 mois en débutant à la RI N°1 au J15 de la réinduction (RI N°1, 4, 7, 10 + 4 IT supplémentaires après la fin des RI) :

IT simple : MTX : posologie : cf. Annexe 6

NB : les RI sont à faire toutes les 4 semaines.

Conditions : PNN > 500/mm³, plaquettes > 100.000/mm³

Nombre d' IT	:	Préphase	:	1	
		Induction	:	1	
		Consolidation	:	3	
		Intensification N°1	:	2	<i><u>Soit 18 au total</u></i>
		Interphase	:	2	
		Intensification N°2	:	1	
		Entretien	:	8	

NB1 : Ne pas donner le méthotrexate per os à J15 le jour de l'IT post-réinduction n°1, 4, 7, 10

NB2 : La prophylaxie de la pneumocystose est à assurer pendant tout le traitement d'entretien. On utilisera le Bactrim^R : 25 mg/kg en 1 prise, 3 jours par semaine. En cas de mauvaise tolérance du traitement d'entretien : arrêter le Bactrim et le remplacer par des aérosols mensuels de Pentacarinat^R.

FRALLE 2000. Groupe A1.

Entretien : modalités d'adaptation

- **OBJECTIF** : maintenir les PNN entre **800 et 1200/mm³**
SANS LYMPHOPENIE < 500/mm³ NI CYTOLYSE sévère (SGPT > 10N)

- **SURVEILLANCE** : faire systématiquement 1 fois par mois : NFS-plaquettes + SGPT.
La NFS doit être faite juste avant la réinduction. C'est en effet à ce moment que l'on s'attend à avoir une cytopénie et une cytolyse maximale. La NFS sert, en effet, plus à équilibrer le traitement d'entretien qu'à "autoriser" la réalisation de la réinduction éventuelle, cette dernière étant peu aplasante. La NFS doit néanmoins être systématiquement contrôlée en cas de fièvre ou de problème clinique.

- **MODIFICATION DES POSOLOGIES** : elles ne doivent pas être trop fréquentes +++ :

1) – Augmentation des posologies :

- En général, les augmentations de traitement sont à décider après 2 mois d'observation avec un traitement stable. Se méfier de principe d'une mauvaise compliance.
- Les 2 médicaments (6-MP et MTX) sont à augmenter **de 25%** (en l'absence de cytolyse importante). La posologie maximale du MTX est néanmoins fixée à **40 mg/m²**. Par la suite le 6-MP sera augmenté seul.

2) - Diminution des posologies.

- Les critères **d'arrêt du traitement** sont : **PNN < 500/mm³** ou **SGPT > 10N** ou **Lymphocytes < 500/mm³**. Chaque fois que possible l'arrêt de traitement ne devra pas dépasser 10 jours.
- En cas de neutropénie ou de cytolyse : cf. Tableau. Pour une cytolyse entre 5 et 10N on doit tenir compte de la tolérance clinique: si la cytolyse est très bien tolérée par l'enfant (absence de douleurs abdominales, de nausées, de vomissements,...), il n'y a pas lieu de modifier la posologie du MTX. En cas d'ARRET d'un ou des 2 médicaments on reprendra à une posologie **réduite d'1/3**.
- En cas de lymphopénie < 500 : ARRET du traitement pendant une semaine puis reprise en diminuant le 6-MP d'1/3 sans modifier le MTX. En cas d'installation secondaire d'une leucocytose trop importante et de la persistance d'une lymphopénie limite on pourra chercher à augmenter le MTX seul si la cytolyse le permet.

		SGPT		
		< 5N	Entre 5 et 10N	> 10N
PNN	< 500/mm ³	ARRET du ttt (1 semaine)	ARRET du ttt (1 semaine)	ARRET du ttt (1 semaine)
	Entre 500 et 800	Ne pas arrêter le ttt Baisser d'1/3 6-MP et MTX	Baisser d'1/3 le 6-MP et arrêter le MTX en cas d'hépatite clinique	ARRET du ttt (1 semaine)
	Entre 800 et 1200	Ne pas modifier le ttt	Ne pas modifier le ttt	ARRET du MTX (1 semaine)
	> 1200/mm ³	Augmenter d'1/4 6-MP et MTX	Diminuer le MTX d'1/3 en cas d'hépatite clinique	ARRET du MTX (1 semaine)

FRALLE 2000-A

Groupe A2

*Traitement des LAL de risque standard
chimiorésistantes à J21 avec une moelle de type M2*

Traitement des patients en fonction des résultats de la recherche de MR à J35-J42	p48
CONSOLIDATION	p49

(la suite du traitement dépend de la MR à J35-J42. Cf. ci après)

FRALLE 2000-A

Groupe A2

Le traitement post RC des patients du groupe A2 est fonction de l'existence ou non d'une maladie résiduelle (MR) à J35-J42 :

- Les patients MR(-) seront *in fine* traités dans le groupe A1.
- Les patients MR(+) seront *in fine* traités dans le groupe A3.

En attendant le résultat de la MR, les patients du groupe A2 recevront la consolidation du groupe A1.

- Si la recherche de MR se révèle (+) la consolidation ne sera pas achevée et les patients recevront, dès que possible la consolidation du groupe A3 à partir du VEDA N°1. Un contrôle de la MR médullaire sera systématiquement fait avant le VEDA (*cf.* Annexe 18). Ces patients seront ensuite traités comme les patients du groupe A3 (Intensification N°1, Interphase, Intensification N°2 et 24 mois d'entretien).
- Si la recherche de MR se révèle (-) la consolidation sera menée à son terme et les patients seront ensuite traités selon le groupe A1 (Intensification N°1, Interphase, Intensification N°2 et 24 mois d'entretien).

FRALLE 2000-A

Groupe A2. Consolidation (idem A1)

A débiter dès que $PNN + Monocytes > 1000/mm^3$ et plaquettes $> 100.000/mm^3$

	J1 J2	J8	J15	J22
Vincristine	V	V		
Dexaméthasone				
Purinéthol				
Méthotrexate		m	m	m
IT simple	IT			
	J29 J30	J36	J43	J50
Vincristine	V	V		
Dexaméthasone				
Purinéthol				
Méthotrexate		m	m	m
IT simple	IT			
	J57 J58	J64	J71	J78
Vincristine	V	V		
Dexaméthasone				
Purinéthol				
Méthotrexate		m	m	m (repos)
IT simple	IT			

Vincristine : 1,5 mg/m²/injection (IVD 1 mn) : J1, J8, J29, J36, J57, J64
NE PAS DEPASSER 2 mg par injection.

Dexaméthasone : 6 mg/m²/j (3 prises per os) : J1 à J5 / J29 à J33 / J57 à J61

Purinéthol : 75 mg/m²/j (per os) : J1 à J77

Méthotrexate (m) : 25 mg/m²/prise (per os) : J8, J15, J22, J36, J43
J50, J64, J71, J78

IT simple : MTX : J2, J30, J58 ; posologie : cf. Annexe 6

NB1 : En l'absence de problème clinique, cette consolidation est à poursuivre sans modification tant que les PNN sont $> 500/mm^3$ et les plaquettes $> 50.000/mm^3$

NB2 : PAS de prise de MTX aux J2, J30, J58 du fait de l'administration de MTX en IT.

Récupérer le résultat de la recherche de MR à J15-J21 (cf. p48)
afin de déterminer la suite du traitement +++ : selon A1 ou selon A3

FRALLE 2000-A

Groupe A3

*Traitement des LAL de risque standard
chimiorésistantes à J21 avec une moelle de type M3*

CONSOLIDATION

- Bloc VEDA N°1 p51
- Bloc COPADM²⁰⁰⁰ p52
- Bloc VEDA N°2 p53

INTENSIFICATION N°1

p54

INTERPHASE

p55

INTENSIFICATION N°2

p56

ENTRETIEN

p57

ADAPTATION DE L'ENTRETIEN


p58

FRALLE 2000-A

Groupe A3. Consolidation (1)

(Succession de 3 cures : VEDA / COPADM²⁰⁰⁰ / VEDA)

1^{ère} cure : VEDA : A débiter dès que PNN > 1000/mm³ et plaquettes > 100.000/mm³

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Dexaméthasone							
Vincristine	V						
Aracytine	+	+	+	+			
VP-16				VP	VP	VP	
IT simple						IT	
G-CSF							Début à J7

NB : les patients provenant des groupes A1 et A2 et rattachés au groupe A3 en raison d'une MR(+) à J35-J42 doivent avoir un contrôle de la MR avant de débiter ce bloc VEDA (cf. Annexe 18).

Dexaméthasone	: 20 mg/m ² /j (en 3 prises per os ou IV)	:	J1 à J5
Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVL 1 mn)	:	J1
	NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION		
Aracytine	: 2 g/m ² /injection x 2/j (IVL 3h)	:	J1, J2 (8 g/m² en tout)
VP-16	: 150 mg/m ² /j (IVL 1h)	:	J3, J4, J5
IT simple	: MTX : au J5 ; posologie : cf. Annexe 6.		
G-CSF	: 150 gamma/m²/j (dose d'efficacité équivalente à 5 gamma/kg/j)		
(Granocyte^R)	: A partir de J7 ; en SC.		
	: A poursuivre jusqu'à ce que les PNN soient \geq à 1.000/mm ³ pendant 3 j		

Rappel : les patients rattachés au groupe A3 en raison d'une moelle M3 à J21 doivent, si ils avaient une MR élevée à J35-J42, avoir un contrôle de la MR avant de débiter le COPADM²⁰⁰⁰

NB : contrôler l'échographie cardiaque avant le COPADM²⁰⁰⁰

FRALLE 2000-A

Groupe A3. Consolidation (2)

2^{ème} cure : COPADM²⁰⁰⁰ :

A débiter dès que PNN > 1000/mm³ et plaquettes > 100.000/mm³

	J1	J2	J3	J4	J5
Prednisone					
Vincristine	V				
Méthotrexate	M				
Endoxan		Cy	Cy	Cy	Cy
Adriamycine		A			
IT simple		IT			





Prednisone	: 60 mg/m ² /j (3 prises per os ou IV)	:	J1 à J5
Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVD 1 mn) NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION	:	J1
Méthotrexate	: 5.000 mg/m ² /j (IVL 24h) Rescue par l'acide folinique à débiter à H36 du MTX	:	J1 : cf. Annexe 7. J2, J3 (dose totale : 2
Endoxan g/m ²)	: 500 mg/m ² /injection x 2/j (IVL 60 mn)	:	J2, J3 (dose totale : 2
Adriamycine	: 40 mg/m ² /j (IVL 60 mn)	:	J2
IT simple	: MTX : au J2 ; posologie : cf. Annexe 6		

NB : pas de G-CSF systématique pour ce type de cure.

FRALLE 2000-A

Groupe A3. Interphase

A débiter dès que PNN > 1000/mm³ et plaquettes > 100.000/mm³

	J1 J2	J8	J15 J16	J22	
Vincristine	V		V		
Dexaméthasone					
Purinéthol					
Méthotrexate	M	m	M	m	
IT simple	IT		IT		
	J29 J30	J36	J43	J50	
Vincristine	V				
Dexaméthasone					
Purinéthol					
Méthotrexate	M	m	m	m	(repos)
IT simple	IT				

Vincristine : 1,5 mg/m²/injection (IVD 1 mn) : **J1, J15, J29**
NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION

Dexaméthasone : 6 mg/m²/j (3 prises per os) : **J1 à J5 / J29 à J33.**

Purinéthol : 50 mg/m²/j (per os) : **J1 à J49**

Méthotrexate : m : 25 mg/m²/prise (per os) : **J8, J22, J36, J43, J50**
M : 5.000 mg/m²/j (IVL 24h) : **J1, J15, J29** : cf. Annexe 7.
L'acide folinique est à débiter à H36 du MTX-HD : cf. Annexe 8.

IT simple : MTX : **J2, J16, J30** ; posologie : cf. Annexe 6.

NB1 : la dose de 6-MP n'est ici que de 50 mg/m² en raison de l'administration concomitante du MTX-HD.

NB2 : les IT sont à faire à H24 du MTX-HD

FRALLE 2000-A

Groupe A3. Intensification N°2

A débiter dès que PNN > 1000/mm³ et plaquettes > 100.000/mm³

	J1	J3	J8	J15	J22
Prednisone	D				Décroissance
Vincristine	V		V	V	
L-ASPA		*	*	*	*
Daunorubicine	D		D	D	
IT simple		IT			

2^{ème} partie : à débiter dès que PNN > 1.000/mm³ et plaquettes > 100.000/mm³

	J29	J30	J36	J43	J50
Lanvis	D				
Endoxan	Cy				
Aracytine	++		++	++	
	++		++	++	
IT simple		IT			

Prednisone	: 40 mg/m ² /j (en 3 prises per os)	: J1 à J15
	<i>décroissance à partir de J15 et arrêt à J21</i>	
Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVL 1 mn)	: J1, J8, J15
	NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION	
L-Asparaginase	: 6.000 UI/m ² /injection (IVL 60 mn ou IM): 6 injections entre J3 et J15	
Daunorubicine	: 30 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	: J1, J8, J15
Lanvis	: 60 mg/m ² /j (per os)	: J29 à J49
Endoxan	: 1 g/m ² /j (IVL 60 mn)	: J29
Aracytine	: 30 mg/m ² /injection : x 2/j (SC)	: J29-J30, J36-J37, J43-J44
		<i>(soit 8 injections en tout)</i>
IT simple	: MTX : J3, J30 ; posologie : cf. Annexe 6.	

NB1 : pour l'asparaginase, la voie IM, moins allergisante, doit être favorisée chez les patients ayant plus de 50.000 plaquettes/mm³

NB2 : les injections de J15 et de J43 sont à faire quelle que soit la NFS, en l'absence de problème clinique.

FRALLE 2000-A

Groupe A3. Traitement d'entretien

La durée du traitement d'entretien est de 24 mois, à partir du J1 de la RI N°1, pour les filles comme pour les garçons. Le traitement d'entretien est à débiter à J57 de l'intensification N°2 si PNN > 1000/mm³ et plaquettes > 100.000/mm³

- Le traitement d'entretien associé :

- Purinéthol (6-MP) : 75 mg/m²/j en continu
- Méthotrexate (MTX) : 25 mg/m²/semaine (sauf la semaine de la RI)

+

12 réinductions mensuelles VCR / Dexaméthasone à faire la première année :

- Vincristine : 1,5 mg/m² par injection au J1 (sans dépasser 2 mg)
- Dexaméthasone : 6 mg/m²/j en 3 prises per os de J1 à J5.

+

+ 4 IT simples à raison de 1 tous les 3 mois en débutant au J15 de la RI N°3 (RI N°3, 6, 9, 12) puis 2 APRES LA FIN DES RI.

IT simple : MTX : posologie : cf. Annexe 6.

NB : les RI sont à faire toutes les 4 semaines.

Conditions : PNN > 500, plaquettes > 100.000

Récapitulatif des IT :

Nombre d'IT :

Préphase	: 1
Induction	: 1
Consolidation	: 3
Intensification N°1	: 2
Interphase	: 3
Intensification N°2	: 2
Entretien	: 6

SOIT 18 EN TOUT

NB1 : Ne pas donner le méthotrexate per os à J15 le jour de l'IT post-réinduction n°1, 4, 7, 10

NB2 : La prophylaxie de la pneumocystose est à assurer pendant tout le traitement d'entretien. On utilisera le Bactrim^R : 25 mg/kg en 1 prise, 3 jours par semaine. En cas de mauvaise tolérance du traitement d'entretien : arrêter le Bactrim et le remplacer par des aérosols mensuels de Pentacarinat^R.

FRALLE 2000-A

Groupe A3 : modalités d'adaptation

- **OBJECTIF** : maintenir les PNN entre **800 et 1200/mm³**
 SANS LYMPHOPENIE < 500/mm³ NI CYTOLYSE sévère (SGPT > 10N)

- **SURVEILLANCE** : faire systématiquement 1 fois par mois : NFS-plaquettes + SGPT.
 La NFS doit être faite juste avant la réinduction. C'est en effet à ce moment que l'on s'attend à avoir une cytopénie et une cytolyse maximale. La NFS sert, en effet, plus à équilibrer le traitement d'entretien qu'à "autoriser" la réalisation de la réinduction éventuelle, cette dernière étant peu aplasiente. La NFS doit néanmoins être systématiquement contrôlée en cas de fièvre ou de problème clinique.

- **MODIFICATION DES POSOLOGIES** : elles ne doivent pas être trop fréquentes +++ :

1) – Augmentation des posologies :

- En général, les augmentations de traitement sont à décider après 2 mois d'observation avec un traitement stable. Se méfier de principe d'une mauvaise compliance.
- Les 2 médicaments (6-MP et MTX) sont à augmenter **de 25%** (en l'absence de cytolyse importante). La posologie maximale du MTX est néanmoins fixée à **40 mg/m²**. Par la suite le 6-MP sera augmenté seul.

2) - Diminution des posologies.

- Les critères **d'arrêt du traitement** sont : **PNN < 500/mm³** ou **SGPT > 10N** ou **Lymphocytes < 500/mm³**. Chaque fois que possible l'arrêt de traitement ne devra pas dépasser 10 jours.
- En cas de neutropénie ou de cytolyse : cf. Tableau. Pour une cytolyse entre 5 et 10N on doit tenir compte de la tolérance clinique: si la cytolyse est très bien tolérée par l'enfant (absence de douleurs abdominales, de nausées, de vomissements,...), il n'y a pas lieu de modifier la posologie du MTX. En cas d'ARRET d'un ou des 2 médicaments on reprendra à une posologie **réduite d'1/3**.
- En cas de lymphopénie < 500 : ARRET du traitement pendant une semaine puis reprise en diminuant le 6-MP d'1/3 sans modifier le MTX. En cas d'installation secondaire d'une leucocytose trop importante et de la persistance d'une lymphopénie limite on pourra chercher à augmenter le MTX seul si la cytolyse le permet.

		SGPT		
		< 5N	Entre 5 et 10N	> 10N
PNN	< 500/mm ³	ARRET du ttt (1 semaine)	ARRET du ttt (1 semaine)	ARRET du ttt (1 semaine)
	Entre 500 et 800	Ne pas arrêter le ttt Baisser d'1/3 6-MP et MTX	Baisser d'1/3 le 6-MP et arrêter le MTX en cas d'hépatite clinique	ARRET du ttt (1 semaine)
	Entre 800 et 1200	Ne pas modifier le ttt	Ne pas modifier le ttt	ARRET du MTX (1 semaine)
	> 1200/mm ³	Augmenter d'1/4 6-MP et MTX	Diminuer le MTX d'1/3 en cas d'hépatite clinique	ARRET du MTX (1 semaine)

FRALLE 2000-A. Annexe 1

Notice d'information pour les parents

Votre enfant est atteint de **leucémie aiguë lymphoblastique** (LAL). Les LAL sont des proliférations de cellules cancéreuses de la moelle osseuse et du sang, qui se développent lors de la fabrication d'un globule blanc (lymphocyte). Leur traitement repose sur l'utilisation de médicaments anticancéreux (**chimiothérapie**). Ce document a pour but de fournir les informations nécessaires à la compréhension du traitement de votre enfant.

Les LAL de l'enfant sont rares : environ 400 cas par an en France. Leur traitement s'est beaucoup amélioré grâce à la mise en place de protocoles, l'utilisation de nouvelles chimiothérapies et aussi de traitements associés (transfusions, antibiotiques, antiviraux). Le traitement des LAL repose en effet sur un **schéma thérapeutique bien défini** (appelé protocole) élaboré à partir des meilleurs traitements connus. Les pédiatres hématologues impliqués dans le traitement des LAL se réunissent régulièrement et rédigent un nouveau protocole qui tient compte des résultats du protocole précédent et aussi de l'ensemble des résultats connus des protocoles des autres pays. Le protocole **FRALLE 2000-A** est le fruit de cette réflexion.

D'une manière générale, un protocole est conçu pour traiter un grand nombre de patients de manière identique et en surveiller l'évolution. Parfois 2 groupes de patients comparables reçoivent un traitement qui est en partie différent, afin de pouvoir comparer de façon valable 2 médicaments ou 2 types de cures de chimiothérapie. L'attribution du traitement se fait alors par tirage au sort. L'analyse régulière des résultats permet de vérifier l'efficacité des traitements. Vous serez libres d'accepter ou de refuser que votre enfant soit traité selon le protocole proposé. Quelle que soit votre décision, votre enfant sera soigné selon les meilleurs traitements possibles.

OBJECTIFS DE CE PROTOCOLE :

- 1) **Améliorer les taux de guérison** grâce à une chimiothérapie plus intensive associant les médicaments classiquement utilisés et reconnus comme les plus actifs dans ce type de leucémie.
- 2) **Réduire la fréquence des effets indésirables** à court terme et long terme des traitements administrés afin que les enfants soient guéris, dans la grande majorité des cas, sans séquelle. En particulier ce protocole :
 - a) **comporte une réduction de la place des anthracyclines**, chimiothérapie ayant une toxicité cardiaque potentielle. Des données déjà disponibles permettent de présumer que leur utilisation n'est pas indispensable lors de la première cure de chimiothérapie (induction). Pour cette raison, la moitié des enfants traités dans ce protocole recevra des anthracyclines lors de cette cure, et l'autre moitié n'en recevra pas. L'attribution du traitement se fera par tirage au sort. Les anthracyclines seront en revanche utilisées pour tous les patients lors d'une cure ultérieure dite d'intensification.
 - b) **ne prévoit pas d'irradiation cérébrale (rayons)**. La prévention des rechutes dans le système nerveux est assurée par des injections intraméningées de chimiothérapie (lors des ponctions lombaires). Ce choix thérapeutique est actuellement classique dans ces formes de LAL de l'enfant.
 - c) **ne prévoit pas de greffe de moelle** sauf pour des patients dont la maladie est très résistante à la chimiothérapie.
- 3) **Augmenter le traitement des enfants qui se révèlent peu sensibles à la chimiothérapie initiale** afin de diminuer le risque de rechute.

PRINCIPALES ETAPES DE CE PROTOCOLE :

Après un bilan permettant de définir au mieux la maladie et la pose, le plus souvent, d'un cathéter central, le traitement comprendra les étapes suivantes :

- 1) **La cure dite d'INDUCTION** (durée : 5 à 6 semaines) : elle a pour but l'obtention de la rémission complète, c'est-à-dire la normalisation apparente de la moelle osseuse au myélogramme.
- 2) **Une cure dite de CONSOLIDATION** (durée 12 semaines). Elle consolide le résultat obtenu. Il s'agit d'une cure peu intensive se faisant pour l'essentiel en hôpital de jour.
- 3) **Une cure dite d'INTENSIFICATION N°1** (durée 8 semaines). Il s'agit d'une phase de traitement plus intensive mais qui, le plus souvent, se fait en hôpital de jour.
- 4) **Une cure dite d'INTERPHASE** (durée 8 semaines).
- 5) **Une cure dite d'INTENSIFICATION N°2** (durée 6 semaines) moins forte que la première.
- 6) **Un traitement d'ENTRETIEN** : il est réalisé en dehors de l'hôpital en dehors d'une injection intraveineuse mensuelle. Sa durée est de 24 mois.

Les enfants, peu nombreux, dont la leucémie s'est révélée peu sensible à la chimiothérapie lors de la cure d'induction recevront un traitement plus intensif (cures de consolidation et intensification n°2 plus intensives).

DUREE : la durée totale du traitement est d'un peu moins de 3 ans.

BENEFICES ATTENDUS DE CE PROTOCOLE :

- 1) Obtenir un meilleur taux de guérison des enfants atteints de LAL
- 2) Diminuer l'incidence des séquelles de la chimiothérapie.

RISQUES DE CE PROTOCOLE :

Ce sont ceux de tout protocole de traitement de LAL ; ils sont liés à l'emploi de médicaments anticancéreux. Ces médicaments détruisent les cellules leucémiques, mais ont aussi une toxicité pour certaines cellules saines de l'organisme, en particulier :

- **Les cellules normales de la moelle osseuse** : diminution des globules rouges responsable d'une anémie, diminution des globules blancs d'où le risque d'infections parfois graves et exceptionnellement mortelles, diminution des plaquettes associée à un risque de saignement spontané.
- **Les cellules du tube digestif** : survenue de nausées, de vomissements, d'une mucite (aphtes), d'une diarrhée.
- **Les cellules du cuir chevelu** : chute des cheveux.

Ces complications sont transitoires et réversibles. Tout sera fait pour qu'elles n'aient pas de conséquence sévère chez votre enfant. Ceci sera assuré par la prescription de certains médicaments (contre la douleur, contre les vomissements, ...), d'antibiotiques par voie intraveineuse, et la transfusion de produits sanguins (globules rouges, plaquettes).

D'autres complications ou séquelles liées à la toxicité de la chimiothérapie sur d'autres organes sont possibles mais rares. Elles font l'objet, quand cela est possible, d'une prévention. Ces complications comprennent en particulier des maladies du pancréas (pancréatites), des atteintes cardiaques, des atteintes osseuses et articulaires et des atteintes neurologiques dont les formes les plus sévères sont des paraplégies

(fréquence inférieure à 1%). Elles peuvent s'observer avec tout protocole de chimiothérapie utilisé pour le traitement des LAL et il n'y a aucune raison scientifique pour penser que ces complications seront plus fréquentes dans ce protocole précis.

Une étroite surveillance clinique, biologique, radiologique permet, le plus souvent, d'éviter la survenue d'une complication grave. C'est pourquoi des examens cliniques et des examens complémentaires seront pratiqués régulièrement chez votre enfant..

CONSIDERATION LEGALES :

- 1) Le promoteur de ce protocole est l'**Assistance Publique – Hôpitaux de Paris** qui, conformément à la loi, a contracté une assurance. Ce protocole a reçu un **avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes participant à une Recherche Biomédicale (C.C.P.P.R.B.)** de Paris Saint-Louis le 21 novembre 2000.
- 2) L'ensemble des données concernant la maladie de votre enfant et son évolution sera centralisé à l'Unité de Chimiothérapie de l'Hôpital Saint-Louis à Paris qui assurera le suivi de ce protocole pour une durée d'au moins 10 ans. Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur de la recherche et, éventuellement par des représentants des autorités administratives ou judiciaires. Ce fichier a fait l'objet d'une autorisation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés .
- 3) Enfin, le droit d'accès et de rectification prévu par la loi "Informatique et Liberté" s'exerce à tout moment auprès des responsables de l'étude et l'exercice de ce droit que vous pouvez assurer directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre *choix (Articles 40 de la loi 78.17 du 6 janvier 1978 et article L.1111-7 du code de la Santé Publique)*.

BILAN ET EXAMENS :

Au diagnostic et pendant tout le traitement, des examens cliniques et des examens complémentaires (en particulier prises de sang, myélogrammes, ponctions lombaires) seront effectués pour caractériser la maladie ou dépister des signes de rechute de celle-ci. Les échantillons de sang ou de moelle prélevés en excédent, seront congelés et conservés pendant au moins 10 ans afin de permettre d'éventuelles recherches ultérieures (biologie moléculaire ou génétique,...), en fonction de l'évolution des découvertes scientifiques, le but étant de mieux comprendre la maladie. Ces échantillons, pour les besoins de la recherche, pourront être confiés à d'autres équipes. En cas de désir de retrait ou de destruction de ceux-ci, les laboratoires ayant conservé les cellules, seront contactés par l'Unité de chimiothérapie de l'Hôpital Saint-Louis qui coordonne le protocole de recherche clinique.

SUIVI A LONG TERME :

Après l'arrêt de la chimiothérapie, votre enfant continuera à être suivi, conjointement avec votre pédiatre, afin de s'assurer qu'il a bien supporté l'ensemble de son traitement et que son développement, y compris sa croissance et sa puberté, est en tout point satisfaisant.

FRALLE 2000-A. Annexe 2

Formulaire de consentement éclairé

Nous, soussigné, mère, père, tuteur de l'enfant **avons été** pleinement informés par le Dr. du traitement de notre enfant selon le protocole **FRALLE 2000-A**, protocole de traitement des enfants ayant une leucémie aiguë lymphoblastique.

Nous avons eu la possibilité de poser toutes les questions que nous voulions concernant ce protocole dont les principes et objectifs nous ont été clairement expliqués. Un résumé de l'ensemble de ces informations nous a été remis. Nous connaissons par ailleurs la possibilité qui nous est réservée de refuser que notre enfant participe à cette étude et avons bien compris que dans ce cas notre enfant sera également traité selon les meilleures thérapeutiques disponibles.

Nous avons bien compris également qu'en cas d'acceptation de notre part, nous avons la possibilité, à tout instant, d'interrompre ultérieurement la participation de notre enfant à cet essai pour toute raison personnelle. Auquel cas, nous nous engageons simplement à prévenir le Dr. de notre décision qui sera souveraine tout en ayant l'assurance que notre enfant recevra néanmoins le meilleur traitement possible dans ces conditions.

Nous avons bien compris que notre consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités et que nous conservons tous nos droits garantis par la Loi.

Nous avons compris enfin que les résultats de cette étude seront enregistrés à l'Unité de Chimiothérapie de l'hôpital Saint-Louis à Paris, analysés et publiés mais que la confidentialité des données, en accord avec les principes édictés en France par la loi "Informatique et Liberté", nous sera assurée.

Nous acceptons de faire don des échantillons conservés et, en cas de désir de retrait ou de destruction de ceux-ci, nous en ferons part au responsable de l'Unité de chimiothérapie de l'Hôpital Saint-Louis.

Ainsi, après réflexion, nous acceptons que notre enfant soit inclus dans le protocole **FRALLE 2000-A** et nous signons le consentement éclairé.

Signature des titulaires de l'exercice de l'autorité parentale :

Fait à le

Signature de la mère:

Signature du père:

J'ai détaillé les principes du protocole FRALLE 2000-A, ses avantages et risques potentiels. Je suis à leur disposition pour tout renseignement complémentaire et les informerai de toute modification thérapeutique pouvant survenir lors du suivi de ce protocole (N° de téléphone où je suis joignable : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/).

Fait à le

Signature de l'investigateur :

:

Paraphes de l'autorité parentale

FRALLE 2000-A. Version amendée mars 2003

FRALLE 2000-A : ANNEXE 3

Bilan initial

Taille du foie et de la rate en cm sous le rebord costal

NFS + plaquettes (+ NFS à J8 : nombre de blastes circulants/mm³)

MYELOGRAMME avec :

- 1) - CYTOLOGIE et CYTOCHIMIE** (myéloperoxydases). Classification FAB
- 2) - IMMUNOPHENOTYPE**
- 3) - CARYOTYPE**
- 4) - RECHERCHE DES TRANSCRITS DE FUSION** (cf. Annexe 17).

(TEL-AML1, BCR-ABL, MLL-AF4 et E2X-PBA1).

NB : faire en plus une étude par FISH ou par Southern blot pour recherche d'un réarrangement de MLL dans les formes avec expression faible ou nulle du CD10.

- 5) - PRELEVEMENT INITIAL POUR L'ETUDE DE MALADIE RESIDUELLE**

(cf. Annexe 18).

NB1 : pour des raisons de qualité de prélèvement il faut effectuer (bilan sous AG +++), ces 5 prélèvements médullaires en piquant en différents points (afin d'éviter une dilution du prélèvement).

NB2 : des prélèvements sanguins seront à joindre systématiquement, en cas de blastose périphérique suffisante (> 1.000/mm³) pour immunophénotype, caryotype, recherche de transcrits ou détermination des marqueurs nécessaires à l'étude de la MRD. Si les prélèvements médullaires sont pauvres ou dilués discuter avec le biologiste de la meilleure répartition possible des prélèvements sanguins et médullaires.

PL avec réalisation systématique d'un CYTOSPIN

THORAX F+P

LDH

HEMOSTASE : TP, TCK, Fibrine, PDF

GROUPES SANGUINS, PHENOTYPE ERYTHROCYTAIRE, Agglutinines irrégulières

IONOGRAMME SANGUIN, urée, créatinine, calcium, phosphore, uricémie.

ELECTROPHORESE des protides sériques, SGOT, SGPT, PAL, Gamma GT, Bilirubine

GLYCEMIE et AMYLASEMIE

BILAN BACTERIOLOGIQUE : Hémoculture, ECBU, prélèvement de gorge, coproculture et prélèvement de tout foyer clinique

BILAN VIRAL : Hépatites B et C, HTLV-1, HIV, CMV, EBV, VZV

ECHOCARDIOGRAPHIE CARDIAQUE : avant la première injection
d'anthracyclines

FRALLE 2000-A. Annexe 4

Définition d'une atteinte méningée

L'existence d'une atteinte méningée initiale est définie :

SOIT par un LCR avec présence d'au moins 5 éléments/mm³ et présence de blastes.

NB : la recherche de blastes au cytopspin doit être systématique. Néanmoins la présence de blastes au cytopspin alors que le nombre d'éléments/mm³ est inférieur ou égal à 5 ne fera pas retenir le diagnostic d'atteinte méningée. Ce critère sera analysé en termes pronostiques et permettra de rapporter les résultats selon les critères internationaux :

LCR-1 : normal

LCR-2 : moins de 5 éléments/mm³ mais présence de blastes au cytopspin

LCR-3 : au moins 5 éléments/mm³ avec présence de blastes au cytopspin

SOIT par toute atteinte clinique neurologique, quel que soit son type : atteinte d'une paire crânienne, signe de localisation, épidurite,...

Le LCR peut être soit normal soit pathologique dans ces cas.

L'existence d'une atteinte méningée initiale est un critère d'exclusion de ce protocole.

FRALLE 2000-A : ANNEXE 5

Mode d'administration des médicaments

Adriamycine	ADRIBLASTINE ^R Doxorubicine Gé.	Intensification : 25 mg/m ² . COPADM²⁰⁰⁰ : 40 mg/m ² . <i>IVL en 30 mn ds 50 ml de G5%.</i>
L-asparaginase	KIDROLASE ^R ERWINIASE ^R	6.000 UI/m ² à toutes les phases sauf : Intensification N°2 A1 : 20.000 UI/m ² . IM si l'enfant est non thrombopénique <i>ou sinon</i> <i>IVL en 1h dans 50 ml de G5%</i>
Cyclophosphamide	ENDOXAN ^R	Intensification N°2 : 1.000 mg/m ² /injection COPADM²⁰⁰⁰ : 500 mg/m ² x 2/j <i>IVL en 1h dans 50 ml de G5%</i>
Cytarabine	CYTARBEL ^R ARACYTINE ^R	Intensification N°1 : 30 mg/m ² x 2/j SC Consolidation A2 : idem Intensification N°2 A2/A3 : idem VADE : 2.000 mg/m ² x 2/j <i>IVL sur 3h dans 50 ml de G5%</i>
Daunorubicine	CERUBIDINE ^R	Induction : 40 mg/m ² . Intensification N°2 A2/A3 : 30 mg/m ² . <i>IVL en 1h dans 50 ml de G5%.</i>
Dexaméthasone	DECTANCYL ^R (1 cp = 0,5 mg) SOLUDECADRON ^R	6 mg/m ² /j per os ou IV sauf : - Intensification N°1 : 10 mg/m ² /j - Bloc VADE : 20 mg/m ² /j
Etoposide	VEPESIDE ^R ETOPOSIDE Gé. ETOPOSIDE DAKOTA ^R ETOPOPHOS ^R	150 mg/m ² /j. <i>En IVL sur 1h.</i> <i>Même posologie. Utilisation en IVL sur 15 mn.</i>
6-Mercaptopurine (1 cp = 50 mg)	PURINETHOL ^R	75 mg/m ² /j per os sauf : - Consolidation du gpe A2 : 50 mg/m ² /j - Interphase des gpes A2/A3 : 50 mg/m ² /j
Methotrexate (1 cp = 2,5 mg)	METHOTREXATE Roger Bellon ^R LEDERTREXATE ^R METHOTREXATE Gé.	- 25 mg/m ² /j per os - 100 mg/m ² /j à l' intensification N°2 A1 <i>en IVL sur 15 mn.</i> - 5.000 mg/m ² /j lors des cures de MTX-HD. <i>en IV sur 24 heures.</i>
Methyl-prednisolone	SOLUMEDROL ^R	40 mg/m ² /j en 3 fois sauf : - test au corticoïdes : 60 mg/m ² /j en 2 fois - COPADM²⁰⁰⁰ : 60 mg/m ² /j en 2 fois.
6-Thioguanine (1 cp = 40 mg)	LANVIS ^R	60 mg/m ² /j per os
Vincristine	ONCOVIN ^R VINCRISTINE Pierre Fabre ^R VINCRISTINE Gé.	1,5 mg/m ² /j sans dépasser 2 mg. <i>En IVD.</i>
Vindésine	ELDISINE ^R	3 mg/m ² /j sans dépasser 4 mg. <i>En IVD.</i>

Gé. : générique.

FRALLE 2000-A. Annexe 6

Posologies des injections intrathécales

NB : Toutes les IT du protocole sont des IT simples comme l'IT faite au J1 de la préphase +++ qui est simple (MTX seul).

Age	Médicament	Posologie
1 à 2 ans	Méthotrexate	8 mg
2 à 3 ans	Méthotrexate	10 mg
3 à 10 ans	Méthotrexate	12 mg

Spécialité utilisable :

- Le méthotrexate administrable par voie intrathécale est le **Ledertrexate^R (Lederlé)**, Ampoules à 5 ou 25 mg, forme n'ayant aucun conservateur et prête à l'emploi.

Précaution : après l'IT la position de Trendelenbourg est conseillée (*diminue la stagnation du produit au niveau du cône terminal et favorise sa diffusion vers l'encéphale*)

Annexe modifiée et applicable à partir du 20 décembre 2002 concernant tous les patients inclus, y compris les patients inclus avant cette date, quelle que soit leur phase de traitement.

FRALLE 2000-A Annexe 6 suite

Récapitulatif des intrathécales

INDUCTION COMMUNE : J1 et J14 (la veille de la vincristine)

GROUPE A1 (et A2 en consolidation)

Consolidation : J2, J30, J58 (le lendemain de la vincristine)

Intensification n°1: **J3, J30**

Interphase : J2, J30

Intensification n°2 : J2 (le même jour que l'asparaginase)

Réinductions : n°1, 4, 7, 10, au J15 de la RI

Entretien : Pas de modification pour les 4 IT du traitement d'entretien seul

GROUPE A3

Intensification n°1 : J3, J30

Intensification n°2 : J3, J30

Réinductions : n°3, 6, 9, 12, au J15 de la RI

Entretien : Pas de modification pour les 4 IT du traitement d'entretien seul

FRALLE 2000-A. Annexe 7

Administration du MTX-HD (5 g/m²)

NB : arrêter le Bactrim pendant la cure.

- Critères hématologiques pour débiter une cure : PNN > 500/mm³ et plaquettes > 50.000/mm³
- Posologie : 5.000 mg/m² en IV continue sur 24 heures avec :
 - 1/10^{ème} soit 500 mg/m² en 60 minutes (à diluer dans du G5%).
 - 9/10^{ème} soit 4.500 mg/m² en 23h00 (à diluer dans du G5%).

L'IT triple est à réaliser à H24 (cf. Annexe 6 pour les posologies).
- Hyperhydratation alcaline :
 - H(-1) : passer 6 ml/kg (1 mEq/kg) de bicarbonate de sodium 14‰ en 30 minutes
 - H0 à H72 : hydratation (IV ou PO) : 2.000 ml/m²/j avec 1/3 de bicarbonates de sodium 14‰ et 2/3 de G5% (+ 2 g/l de KCl).
 - 1) - ne pas dépasser 3.000 ml/m²/j d'apports hydriques totaux (voie IV + apports per os) : tenir compte du volume de dilution du MTX et
 - 2) - Surveillance du pH urinaire : ne débiter la cure que si le pHu est > 7. Surveiller ensuite le pHu à chaque miction et au minimum toutes les 6 heures. Si le pHu est ≤ 7 redonner 6 ml/kg de bicarbonates 1,4‰ (1 mEq/kg), par voie IV ou per os, autant de fois que nécessaire.
- Cinétique du méthotrexate plasmatique : indispensable en temps réel pour adaptation du sauvetage par acide folinique. Les prélèvements sont à faire à H24, H48, H72, et ± H96. Ils seront à poursuivre au delà si le taux sérique de MTX reste > 2.10⁻⁷ M après H96.

NB : en cas de toxicité inexplicée du MTX :

- reprendre si il y a lieu la cinétique
- éliminer une interaction médicamenteuse (Bactrim®, Kétoconazole®,...)
- prolonger la cinétique lors du bloc suivant pour exclure un retard d'élimination : H24, H48, H72, H96,...
- Rescue par l'acide folinique : à débiter à H36.
 - Dose unitaire : 12 mg/m²/injection.
 - Rythme : 1 injection toutes les 6 heures.
 - Nombre d'injections : à adapter selon la cinétique (dosages à H24, H48, H72 voire au delà) :
 - a) arrêter la rescue dès que la méthotrexatémie est < à 2.10⁻⁷ M : cf. Annexe 8. En cas de taux limite, arrêter quand même la rescue mais recontrôler la méthotrexatémie 24 heures après afin d'exclure un rebond, en particulier si l'élimination a été lente.
 - b) Poursuivre les injections si la méthotrexatémie reste > 2.10⁻⁷ M voire augmenter la rescue si les taux sont élevés : cf. Annexe 8.

FRALLE 2000-A. Annexe 8

Rescue par l'acide folinique

Méthotrexatémié	H(36)	H(48)	H(72)	H(96)	> H(96)
> 100.10 ⁻⁷ M	12 mg/m ² x 4/j	50 mg/m ² x 4/j	200 mg/m ² x 4/j	200 mg/m ² x 4/j	200 mg/m ² x 4/j
> 50.10 ⁻⁷ M	12 mg/m ² x 4/j	12 mg/m ² x 4/j	100 mg/m ² x 4/j	200 mg/m ² x 4/j	200 mg/m ² x 4/j
> 10.10 ⁻⁷ M	12 mg/m ² x 4/j	12 mg/m ² x 4/j	50 mg/m ² x 4/j	100 mg/m ² x 4/j	200 mg/m ² x 4/j
> 5.10 ⁻⁷ M	12 mg/m ² x 4/j	12 mg/m ² x 4/j	12 mg/m ² x 4/j	50 mg/m ² x 4/j	100 mg/m ² x 4/j
> 2.10 ⁻⁷ M	12 mg/m ² x 4/j	12 mg/m ² x 4/j	12 mg/m ² x 4/j	12 mg/m ² x 4/j	50 mg/m ² x 4/j
≤ 2.10 ⁻⁷ M	pas de rescue	pas de rescue	pas de rescue	pas de rescue	pas de rescue

NB1 : la méthotrexatémié est exprimée en mole/l.

NB2 : la voie orale n'est possible que si l'enfant ne vomit pas et en l'absence d'intoxication ou de retard d'élimination.

FRALLE 2000-A. ANNEXE 9

Principaux effets indésirables des médicaments antileucémiques utilisés

ADRIAMYCINE (ADRIBLASTINE^R, Doxorubicine Gé.) : ampoules à 10, 20 et 50 mg.

- myélosuppression (3 lignées)
- nausées et vomissements
- douleurs locales et phlébites. Nécrose locale si extravasation (surveillance +++ en cas de perfusion périphérique ou sur chambre implantable) : avis en urgence auprès d'un chirurgien plasticien pour aspiration / lavage +++.
- toxicité cardiaque
 - immédiate à type de trouble du rythme
(surtout en cas d'hypokaliémie : vérifier que la kaliémie est > 3 mEq/l au ionogramme avant d'autoriser l'injection).
 - tardive, à type de myocardiopathie.
- alopecie.
- ulcérations buccales
- coloration rouge des urines
- risque leucémogène

ASPARAGINASE : KIDROLASE^R en 1^{ère} intention. Flacons à 10.000 UI.
ERWINIASE^R en cas d'allergie. Flacons à 10.000 UI.
(A.I. à demander : cf. Annexe 10)

- Choc allergique (rash, fièvre). Oedème de Quincke ----> changer d'Asparaginase
- Toxicité hépatique réversible, hypoalbuminémie.
- Pancréatite (arrêter le traitement définitivement si pancréatite clinique et sévère)
- Hyperglycémie (surtout si associée à Prednisone) pouvant nécessiter une insulinothérapie transitoire
- Baisse des facteurs de la coagulation et des protéines anticoagulantes avec risque de thromboses veineuses, thrombophlébites cérébrales en particulier.
(surveillance du fibrinogène et de l'antithrombine III)

Précautions d'emploi

- Les injections sont à faire sous surveillance médicale. La réintroduction de L-asparaginase (lors des cures d'intensification) comporte un risque allergique (environ 30%). La moindre réaction impose l'arrêt de la KIDROLASE^R et le changement pour l'ERWINIASE^R. En cas de réaction ou de choc : antihistaminiques, hemisuccinate d'hydrocortisone, voire expansion volémique par des macromolécules et administration d'adrénaline.
- Pendant les cures d'asparaginase, la glycémie, l'amylasémie et l'hémostase (y compris dosages d'AT III) doivent être contrôlées avant chaque injection. En cas de fibrinopénie < 0,5 g/l, l'injection d'asparaginase ne sera pas faite. Attendre la remontée de la fibrine pour reprendre le traitement. Essayer de le compléter ensuite.

En cas d'allergie aux 2 formes d'asparaginase :

Possibilité d'utiliser de la PEG-Asparaginase : ONCASPAR^R.

Cf. conditions d'obtention en Annexe 10.

CORTICOIDES : METHYL-PREDNISOLONE (SOLUMEDROL^R),
 PREDNISONE (CORTANCYL^R)
 DEXAMETHASONE (DECTANCYL^R ou SOLUDECADRON^R)

- Syndrome cushingoïde
- Trouble de la glycorégulation (surtout si associé à l'Asparaginase)
- Pancréatite (surtout si associé à l'Asparaginase)
- Troubles du comportement, agitation (surtout avec la DEXAMETHASONE)
- Hypertension artérielle
- Nécrose osseuse aseptique
- Immunosuppression

CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN^R) : flacons de 100 et 500 mg.

- Nausées et vomissements.
- Alopécie.
- Myélosuppression.
- Troubles de la fertilité.
- Cystite hémorragique à prévenir par l'hyperhydratation (3 l/m²) à poursuivre jusqu'à 12 heures après la dernière injection. Aux posologies utilisées dans le protocole FRALLE 2000-A le MESNA^R n'est pas nécessaire.
- Toxicité cardiaque si utilisation à fortes doses et association aux anthracyclines.
- Risque leucémogène.

CYTARABINE (ARACYTINE^R, CYTARBEL^R) : ampoules à 40, 100, 500, 1 000, 2 000 mg.

- Nausées, vomissements, ulcérations buccales, mucite.
- Myélosuppression
- Cytolyse hépatique
- Fièvre médicamenteuse.
- Toxidermie (éruption)

En cas d'administration à haute-dose (supérieure à 1 g/m² par bolus) :

- Myélosuppression profonde mais de durée brève.
- Toxicité digestive cutanée, hépatique plus marquées.
- Conjonctivite, kératite : **prescription de larmes artificielles + Chibrocadron^R.**
- Risque de toxicité neurologique, en particulier cérébelleuse (rare chez l'enfant).

DAUNORUBICINE (CERUBIDINE^R) : ampoules à 20 mg.
 Mêmes effets indésirables que l'adriamycine.

ETOPOSIDE (ETOPOSIDE DAKOTA pharm^R, VEPESIDE^R) : flacons à 100 mg

- Leucopénie et thrombopénie
- Nausées et vomissements, mucite
- Alopécie
- Neuropathie périphérique
- Hypotension artérielle et bronchospasme lors de la perfusion, d'où la nécessité d'une perfusion lente
- Risque leucémogène

NB : l'ETOPOPHOS^R, mieux toléré et d'administration plus rapide, peut être utilisé aux mêmes posologies que le VP-16.

METHOTREXATE (METHOTREXATE ROGER BELLON^R, LEDERTREXATE^R, METHOTREXATE Gé.) :

comprimés à 2,5 mg. Flacons à 5, 20, 25, 50, 500 et 5.000 mg.
(voir modalités d'administration en Annexe 7)

- Myélosuppression.
- Mucite, diarrhée, vomissements.
- Cytolyse hépatique (SGPT).

En cas d'utilisation à haute dose :

- Mucite +++, rectorragies
- Toxicité hépatique : augmentation, parfois importante, des transaminases avec normalisation en quelques jours. En cas d'intoxication, possibilité d'ictère associé.
- Néphrotoxicité : la toxicité rénale est en partie expliquée par la précipitation du Méthotrexate ou de ses métabolites dans le tubule rénal. Le méthotrexate et ses métabolites sont bien plus solubles en solution alcaline. L'alcalinisation des urines est donc indispensable.
- Myélotoxicité
- Toxidermie (lobster syndrome)

NB Les manifestations toxiques, en dehors de la cytolyse pratiquement constante, correspondent le plus souvent à un surdosage, soit accidentel, soit corrélé à une interaction médicamenteuse (BACTRIM^R, KETOCONAZOLE^R), soit à un retard d'élimination à un rebond avec sauvetage insuffisant par l'acide folinique

6 MERCAPTOPURINE (PURINETHOL^R) : comprimés à 50 mg à prendre le soir, avant le dîner.

- Toxicité hépatique (cytolyse)
- Nausées et vomissements
- Myélosuppression et lymphopénie

THIOGUANINE (LANVIS^R) : comprimés à 40 mg

Même toxicité que le 6-MP; l'atteinte de la lignée plaquettaire est ici plus marquée.

VINCRIStINE (ONCOVIN^R, VINCRIStINE Pierre Fabre^R) : flacon à 1 mg.

- **Toxicité neurologique périphérique** +++: abolition des R.O.T., paresthésies, myalgies, paralysies des nerfs crâniens (ptosis ++), convulsions, iléus paralytique, constipation, douleurs des maxillaires, douleurs mal systématisées
- Alopecie modérée
- Hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'ADH
- Leucopénie modérée
- Nécrose locale si extravasation (surveillance +++ en cas de perfusion périphérique ou sur chambre implantable): avis en urgence auprès d'un chirurgien plasticien pour aspiration / lavage +++.

NB : **certains médicaments sont susceptibles d'interagir avec le métabolisme de la vincristine.** La diminution de la clairance de celle ci peut au quel cas être responsable d'une toxicité sévère. Ces médicaments, dont l'utilisation concomitante à la vincristine est donc contre-indiquée sont :

- les azolés : **itraconazole** surtout, mais aussi ketoconazole ou fluconazole.
- la ciclosporine.

- les macrolides (erythromycine surtout).
- les inhibiteurs calciques.

VINDESINE (ELDISINE^R) : flacon à 1 mg.

- Mêmes effets indésirables que la **Vincristine**.
- Mêmes médicaments contre-indiqués en association.

FRALLE 2000-A. ANNEXE 10

En cas d'allergie à la Kidrolase®

En raison de la non-disponibilité pour une période indéterminée de l'Erwiniase®, l'attitude suivante doit être adoptée en cas d'allergie à la Kidrolase®, selon son moment de survenue

Induction

En cas de survenue d'une allergie lors du traitement d'induction, discuter avec le comité sur la nécessité ou non de l'administration d'Oncaspar® en fonction du moment de survenue et sur la dose

De toute façon, envisager l'usage de l'Oncaspar® ensuite pour l'intensification n°1 : 2500 U/m² à J3.

Intensification n°1

En cas de survenue d'une allergie à l'induction, remplacer la Kidrolase® par de l'Oncaspar® à la dose de 2500 U/m² au J3 de l'intensification (une injection remplaçant les 6 injections à 6000 U/m²)

Si l'allergie survient après une ou deux injections de Kidrolase®, faire une injection unique d'Oncaspar® à la dose de 2500 U/m², lors de l'injection suivante.

Si elle survient après l'injection n°3, on arrête alors définitivement l'aspariginase.

Intensification n°2

Si l'allergie survient après la troisième injection de l'intensification n°1 ou pendant l'intensification n°2, remplacer la Kidrolase® par du Purinéthol® à la dose de 25 mg/m²/j jusqu'à J30, et ce, dès la survenue de l'allergie.

Obtention de l' Oncaspar®

ATU nominative

NB Si l'Erwiniase est de nouveau disponible, la procédure habituelle d'ATU nominative reprendra pour ce produit.

FRALLE 2000-A. ANNEXE 11

Soins complémentaires

- 1) - *Hyperhydratation et syndrome de lyse tumorale.*
- 2) - *Transfusions.*
- 3) - *Prise en charge des infections chez un enfant non hospitalisé.*
- 4) - *G-CSF.*

1) Hydratation, hyperhydratation et prévention du syndrome de lyse tumorale.

- Dans les formes non hyperleucocytaires et non ou peu tumorales : une hydratation non alcaline est suffisante. Dans les formes "hyperleucocytaires" ou tumorales (peu fréquentes en cas d'inclusion dans ce protocole), ou en cas de syndrome de lyse biologique secondaire, une hyperhydratation alcaline est nécessaire.

INITIALEMENT :

- **Volumes de perfusion** : 3 l/m²/j de G5% avec électrolytes.
- **Electrolytes** : par litre de G5% : NaCl : 2 g, KCl : 0 (au départ). A adapter secondairement aux ionogrammes.
- **Apports calciques** : justifiés surtout en cas de syndrome de lyse tumoral. Prescrire initialement 500 mg/m²/j à adapter en fonction des bilans phosphocalciques. Les apports en Ca⁺⁺ augmentent le risque de néphrocalcinose (surtout si le pHu est alcalin) et donc d'insuffisance rénale.
- **Magnésium** : apports en fonction des bilans.
- **URICOZYME^R** : à prescrire dans les formes avec hyperuricémie initiale ou secondaire, ou quand existe un risque de syndrome de lyse tumoral. La posologie initiale est de 1 ampoule/10 kg de poids à donner en 3 à 4 fois/jour, sans dépasser 4 ampoules/jour. Risque de choc anaphylactique ou de bronchospasme à la première injection : à faire sous surveillance médicale (se méfier en particulier en cas d'antécédents allergiques).
- **Traitement d'une CIVD** : une CIVD peut être présente d'emblée ou apparaître secondairement. Mettre en route une héparinothérapie (1 à 1,5 mg/kg/j en IV continue) et des transfusions de plaquettes qui doivent être fractionnées (2 à 3 fois par 24h) en essayant de maintenir les plaquettes > 50.000/mm³.

- SURVEILLANCE

- Fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, tension artérielle, et température toutes les 4h
- **Diurèse** toutes les 4 heures avec bilans entrées/sorties. Maintenir la diurèse avec du furosémide 1 à 1,5 mg/kg/injection.
- NFS, hémostase, D-dimères, ionogramme, Calcium, phosphore, uricémie : 1 fois/ 24 h ; ce rythme de la surveillance biologique est à augmenter en cas de syndrome de lyse tumoral.

- SECONDAIREMENT

- Adapter les apports électrolytiques (Na, K, Ca, Mg) et le mode de perfusion en fonction de l'évolution et des examens de surveillance. En particulier, arrêter les bicarbonates dès que possible (sans diminuer le volume total de perfusion). Se méfier des hypokaliémies secondaires à l'absence d'apport, à l'arrêt de la lyse, au Furosémide. Se méfier également d'une hyponatrémie secondaire (furosémide, apports insuffisants surtout après l'arrêt des bicarbonates).
- Arrêter l'URICOZYME dès que le risque d'hyperuricémie a disparu.

2) - Transfusions.

Il est rappelé qu'un document d'information sur les transfusions doit être remis aux parents avant la première transfusion.

- Transfusion de globules rouges :

- Transfuser si Hb < 8 g (tenir compte de la tolérance clinique, du stade thérapeutique et du risque prévisible d'aggravation en fonction de la chimiothérapie reçue)
- Utiliser des culots globulaires phénotypés, déleucocytés et irradiés .
- Le volume à perfuser peut être calculé par la formule suivante:

$$Q \text{ (volume en ml)} = \text{Poids (en kg)} \times (\text{Variation du taux d'Hb recherché}) \times (3 \text{ à } 4)$$

- Du sang CMV "indifférent" peut être utilisé.

- Transfusion de plaquettes :

- Transfuser en urgence si les plaquettes sont < 20 000/mm³.
- En phase de thrombopénie: surveillance de la NFS (tenir compte du stade thérapeutique et du risque prévisible d'aggravation en fonction de la chimiothérapie).
- Utiliser des plaquettes d'aphérèse, déleucocytées et irradiées. Les plaquettes doivent être CMV(-) si l'enfant est transfusé en globules rouges CMV(-).

- Transfusion de granulocytes :

- A discuter de principe devant tout foyer infectieux sévère, non contrôlé par le traitement antibiotique, chez un enfant ayant une neutropénie profonde (< 200) et de durée prévisible de plus de quelques jours.
- Meilleure indication : cellulites +++.

3) - Prise en charge des infections chez un enfant non hospitalisé.

- FIEVRE :

- En cas de fièvre (> 38°) chez un enfant non hospitalisé ayant moins de 500 PN, il y a un risque majeur de choc septique : **l'HOSPITALISATION en URGENCE est INDISPENSABLE.**
- une **ANTIBIOTHERAPIE LARGE, PARENTERALE**, couvrant les bacilles à Gram négatif, dont le PYOCYANIQUE, doit être débutée le plus rapidement possible, à l'idéal avant la 6^{ème} heure de fièvre
- On utilisera une association comprenant une beta-lactamine et un aminoside.

- L'utilisation d'un glycopeptide (VANCOMYCINE^R ou de la TEICOPLANINE^R) est indiqué surtout en cas de présence d'un cathéter central, si on suspecte une infection à streptocoque ou à staphylocoque, ou en cas de troubles hémodynamiques (triple antibiothérapie d'emblée).
- L'existence de troubles hémodynamiques, d'une détresse respiratoire, d'une acidose métabolique (doser les lactates) doit faire discuter un transfert en réanimation.
- La persistance d'une fièvre mal tolérée à H48 doit faire discuter un traitement antifongique.

NB : Si l'enfant n'est pas neutropénique (PNN > 1.000), la conduite thérapeutique dépendra de l'état clinique, du stade du traitement et du bilan initial.

- PNEUMOPATHIE : Les enfants atteints de LAL sont à risque de pneumopathie interstitielle, en particulier, en entretien, période où la lymphopénie peut être majeure. Ceci justifie le BACTRIM^R en prophylaxie de la pneumocystose.

- Le moindre signe pulmonaire doit faire pratiquer une radiographie thoracique. L'existence d'une pneumonie interstitielle doit faire discuter l'hospitalisation et un lavage broncho-alvéolaire.

- INFECTIONS A VIRUS VARICELLE - ZONA

- En cas de **contage** de varicelle, l'administration d'IgIV polyvalentes (200 à 400 mg/kg en une fois), doit être faite si possible, dans les 72 heures suivant le contage.

- En cas de **varicelle**, le traitement de référence repose sur l'administration d'aciclovir par voie IV. La posologie de l'AMM est de 30 mg/kg/j en 3 fois. Le traitement est à faire pendant 5 jours minimum. L'aciclovir est à passer de préférence sur un KTC (risque de nécrose en cas d'extravasation).

L'hospitalisation, en secteur spécialisé **est à discuter en fonction de l'âge de l'enfant, du tableau clinique (importance de la fièvre, caractéristiques de l'éruption, signes témoignant d'une atteinte viscérale ou neurologique), de l'existence ou non d'une corticothérapie, de la NFS (se méfier en cas de lymphopénie majeure) et du milieu familial et social.**

Dans les cas les plus favorables, un traitement *per os* peut se discuter. Cette attitude repose sur des pratiques cliniques sans qu'il n'y ait d'AMM en la matière. Le schéma alors utilisé est dérivé de celui utilisé dans le zona ophtalmique (AMM existante) : **aciclovir** à la posologie de 800 mg par prise, 5 fois par jour (toutes les 4h en sautant une prise la nuit).

- En cas de **zona**, un traitement par **aciclovir per os** est suffisant le plus souvent même si il n'existe une AMM que pour la forme IV (zona du sujet immunodéprimé). L'AMM pour la forme orale n'existe que pour le zona ophtalmique. L'extension à d'autres localisations ne repose que sur des pratiques cliniques. Le schéma utilisé est également de 800 mg 5 fois par jour.

- Autres infections virales .

- Le traitement d'entretien est parfois responsable d'une lymphopénie importante (< 500) associée à un état d'immunosuppression sévère. Ces enfants peuvent alors faire des infections virales graves.

- **Se méfier en particulier du CMV chez les enfants CMV(-) au diagnostic.**

4) - G-CSF.

Le G-CSF pourra être prescrit dans 2 indications :

1) - **Après les cures de type VEDA** (groupe A3) : compte tenu des résultats de l'essai randomisé effectué lors du FRALLE 93 (G. Michel *et al*, J Clinical Oncology, 2000, 18 : 1517-1524) le G-CSF sera systématiquement prescrit et le produit à utiliser est le GRANOCYTE^R.

2) **En cas de complication infectieuse sévère chez un patient neutropénique** : dans ce cas les 2 G-CSF ayant l'AMM chez l'enfant (GRANOCYTE^R et NEUPOGEN^R) peuvent être utilisés.

- Dans ces deux situations le G-CSF sera prescrit à la posologie de 150 gamma/m²/j ou 5 gamma/kg/j par voie SC (ou en IVL sur 30 mn si l'enfant est hospitalisé et thrombopénique).

FRALLE 2000-A. ANNEXE 12

BILAN D'ARRET DE TRAITEMENT

NFS, plaquettes avec analyse du frottis

MYELOGRAMME

CONGELATION de cellules pour étude éventuelle en biologie moléculaire

PL (sans injection)

Filles : ECHOGRAPHIE PELVIENNE avec visualisation des ovaires

SCANNER CEREBRAL OU IRM CEREBRALE

ECHOGRAPHIE CARDIAQUE

BILAN VIRAL : HIV, HTLV1, Hépatite B, Hépatite C + PCR pour l'ARN du VHC, CMV

(si (-) au diagnostic), EBV (si (-) au diagnostic).

AGGLUTININES IRREGULIERES

NB : le traitement d'entretien sera arrêté si l'hémogramme, le myélogramme, la PL, et, pour les filles, l'échographie pelvienne, sont normaux.

FRALLE 2000-A. ANNEXE 13

Cotation OMS

des effets 2^{aires} des médicaments

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
HEMATOLOGIE					
Hémoglobine	≥ 11 g/dl	9,5 à 10,9 g/dl	8 à 9,4 g/dl	6,5 à 7,9 g/dl	< à 6,5 g/dl
Leucocytes	≥ 4.10 ⁹ /l	3 à 3,9.10 ⁹ /l	2 à 2,9.10 ⁹ /l	1 à 1,9.10 ⁹ /l	< 1.10 ⁹ /l
Granulocytes	≥ 2.10 ⁹ /l	1,5 à 1,9.10 ⁹ /l	1 à 1,4.10 ⁹ /l	0,5 à 0,9.10 ⁹ /l	< 0,5.10 ⁹ /l
Plaquettes	≥ 100.10 ⁹ /l	75 à 99.10 ⁹ /l	50 à 74.10 ⁹ /l	25 à 49.10 ⁹ /l	< 25.10 ⁹ /l
Hémorragies	non	pétéchies	mineures	importantes	massives
DIGESTIFS					
Bilirubine	≤ 1,25 N	1,26 à 2,5 N	2,6 à 5 N	5,1 à 10 N	> 10 N
SGOT/SGPT	≤ 1,25 N	1,26 à 2,5 N	2,6 à 5 N	5,1 à 10 N	> 10 N
PAL	≤ 1,25 N	1,26 à 2,5 N	2,6 à 5 N	5,1 à 10 N	> 10 N
Mucite	Absente	Insensibilité + érythème	érythème/ulcères alimentation po solide possible	Ulcères, alimentation liquide seule	Aucune alimentation possible
Nausées / vomissements	Absents	Nausées	1-5 vomissements/j	6-10 vomissements/j	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Absente	3 à 4 épisodes/j	5 à 7 épisodes/j	plus de 7 épisodes/j	diarrhée sanglante ou imposant des perfusions
RENAUX					
Créatinine	≤ 1,25 N sans changement	1,26 à 2,5 N	2,6 à 5 N	5,1 à 10 N	> 10 N
Protéinurie	changement sans changement	< 3 g/l	3 à 10 g/l	> 10 g/l	S. néphrotique
Hématurie	changement	microscopique	macroscopique	macroscopique + caillots	obstructive
Oligurie				débit sur 8h < 80 ml	Anurie > 8h
PULMONAIRES					
	Aucun	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Dyspnée imposant un traitement	Intubation requise
HYPOTENSION					
	Tension artérielle (TA) non modifiée	diminution ≤ 20 mm Hg de la TA systolique (TAS)	diminution ≤ 30 mm Hg de la TAS ou hypotension orthostatique (augmentation de la FC > 15 en orthostatisme)	diminution ≤ 30 mm Hg de la TAS ou hypotension nécessitant un remplissage	diminution ≤ 30 mm Hg de la TAS ou hypotension nécessitant des vasopresseurs ou un remplissage pendant + de 4h

HYPERTENSION	TA non modifiée	Augmentation de la TA < 10 mm Hg	Augmentation de la TAS ou de la TAD de 10 à 25 mm Hg sans symptôme	Augmentation de la TAS ou de la TAD > 25 mm Hg sans symptôme ou avec symptômes mineurs	Augmentation de la TAS ou de la TAD > 25 mm Hg avec symptômes majeurs
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
NEUROLOGIE					
Etat de conscience	bien éveillé	léthargie passagère	somnolence < 50% des heures d'éveil	Somnolence > 50% des heures d'éveil	coma
Système nerveux périphérique	aucun signe	paresthésies ou diminution des réflexes ostéotendineux	paresthésies sévères ou faiblesse musculaire passagère	paresthésies intolérables ou perte motrice marquée	paralysies
CONSTIPATION(a)	Aucune	Légère	Modérée	Distension abdominale	Distension + vomissements
POIDS	Stable	Prise de poids > 5% et < 10%	Prise de poids > 10% mais < 15% avec oedèmes périphériques	Prise de poids de 15 à 20% + oedèmes périphériques, ascite ou épanchement pleural non symptomatique	Prise de poids > 20% avec épanchements symptomatiques
DOULEUR (b)	Aucune	Légère	Modérée	Sévère	Intolérable
FIEVRE due à un MEDICAMENT	Aucune	< 38°	38° à 40°	> 40°	Fièvre avec hypotension
ALLERGIQUES	Aucun	Oedème	Bronchospasme sans ttt parentéral nécessaire	Bronchospasme nécessitant un ttt parentéral	Anaphylaxie
CUTANES	Aucun	Erythème	Desquamation sèche + prurit	Urticaire, ulcération, vascularite, érythème polymorphe	Dermatite exfoliante, nécrose nécessitant un ttt chirurgical, lésions bulleuses, angio oedème anaphylactique
CHEVEUX	Sans changement	Perte de cheveux minime	Alopécie en plaques	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
INFECTION	Aucune	Infection mineure	Infection modérée, traitement antibiotique per os	Infection majeure imposant des antibiotiques IV	Infection majeure nécessitant un geste chirurgical ou un drainage
CARDIAQUE					
Rythme	Pas de changement	Troubles du rythme (TDR) asymptomatiques	TDR symptomatiques ne mettant pas en jeu le pronostic vital, ne requérant pas de ttt	TDR symptomatiques menaçant potentiellement le pronostic vital requérant un ttt	TDR symptomatiques menaçant le pronostic vital et ne répondant pas rapidement au ttt

Fonction	Pas de modification	Patient asymptomatique mais signes cardiaques anormaux	Dysfonctionnement symptomatique transitoire. Pas de ttt requis	Dysfonctionnement auriculaire symptomatique sensible au traitement	Dysfonctionnement auriculaire symptomatique ne répondant pas au ttt
Péricardique	Pas de modification	Epanchement asymptomatique	Epanchement symptomatique, ponction non nécessaire	Adiastolie, ponction requise	Adiastolie, chirurgie requise

(a) : n'inclut pas la constipation 2daire aux opiacés, (b) : seule la douleur due au traitement est ici prise en compte

FRALLE 2000-A. ANNEXE 14

Déclaration d'événement indésirable grave

FICHE D'OBSERVATION D'UN EVENEMENT
INDESIRABLE GRAVE SUSCEPTIBLE D'ETRE DU

A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE SUR UN
MEDICAMENT OU PRODUIT ASSIMILE

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

Cette fiche (2 pages) doit être retournée dûment complétée dans les 24 h par fax à la D.R.R.C.(fax:01.44.84.17.99) ainsi qu'à l'Unité de Chimiothérapie, auprès du Dr. M.F. Auclerc (fax: 01.42.49.90.99)

Date de déclaration

jj Mm aaaa

Titre de l'essai clinique : FRALLE 2000-A - protocole de traitement des Leucémies Aiguës Lymphoblastiques de la lignée B de risque standard de l'enfant.

Nom et adresse du centre : _____

Centre n° : **Investigateur :** _____

Identification du patient :

Nom : Prénom :
 Patient n° :
 Date de naissance :
 Age : ans
 Poids : kg
 Taille : cm
 Sexe : Masculin Féminin

Evénement indésirable grave :

Décès
 Mise en jeu du pronostic vital
 Nécessite ou prolonge l'hospitalisation
 Séquelles durables
 Anomalie congénitale
 Autre (préciser) _____

Antécédents (allergie, insuffisance rénale ...) : _____

Description de l'événement indésirable :

Date de survenue : et heure de survenue :
 jj Mm Aaaa h min

Délai de survenue après la dernière prise : _____

Médicaments de l'essai administrés avant la survenue de l'événement indésirable :

Nom commercial ou DCI	Voie	Dose / 24h	Date du début	Date de fin (si arrêt) sinon en cours

Médicaments associés (à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement) :

Nom commercial ou DCI	Voie	Dose / 24h	Date du début	Date de fin (si arrêt) sinon en cours	Indication

Evolution (indiquez si des mesures symptomatiques ont été prises) :

Date de disparition :

et heure de disparition :
 jj Mm Aaaa h min

Autres étiologies envisagées, examens complémentaires réalisés et résultats :

Traitements de l'essai :

Levée de l'aveugle : non oui sans objet date :

Résultat de la levée de l'aveugle : _____

Ré-administration du (des) médicament(s) : non oui sans objet date :

si oui, lesquels : _____

Récidive après ré-administration : non oui sans objet date :

Selon l'investigateur, l'événement indésirable semble plutôt lié :

- au(x) médicaments de l'essai aux procédures de l'essai
 au(x) médicaments associés à la progression de la maladie
 à une maladie intercurrente autre, préciser : _____

Date : Nom : _____ **Signature :**
 PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR : NE PAS REMPLIR

Numéro d'identification de l'événement : _____

Date de réception par le promoteur :

Date de ce rapport : initial suivi n°

Selon le promoteur, l'événement indésirable semble plutôt lié :

- au(x) médicament(s) étudié(s) aux procédures de l'essai
 à une médication concomitante à la progression de la maladie
 à une maladie intercurrente autre, préciser : _____

Si selon le promoteur, l'événement semble plutôt lié au médicament : l'événement indésirable est attendu l'événement indésirable est inattendu**Commentaires du promoteur :**

Le représentant légal de la D.R.R.C. :

Signature :

FRALLE 2000-A. ANNEXE 15. CALCUL DE LA SURFACE CORPORELLE

La surface corporelle sera calculée selon la formule suivante :

$$\sqrt{\frac{\text{Poids} \times \text{Taille}}{3600}}$$

Avec : **P** = poids en kg
 T = taille en cm
 SC = surface en m²

FRALLE 2000-A. ANNEXE 16

Traitement des enfants atteints de trisomie 21 constitutionnelle

Les enfants ayant une trisomie 21 constitutionnelle sont connus pour avoir des effets secondaires plus fréquents et plus sévères lors des protocoles de chimiothérapie.

Ces enfants, seront enregistrés et seront tous traités selon le groupe A1.

Par rapport aux enfants inclus dans le protocole les modifications sont les suivantes :

- Induction SANS anthracycline.
- PAS de deuxième intensification.

La prophylaxie méningée, en revanche, n'est pas modifiée et reposera sur les intrathécales triples (18 IT en tout).

FRALLE 2000-A. ANNEXE 17

Cytogénétique moléculaire : recherche des transcrits de fusion.

PRINCIPE : recherche systématique par RT-PCR des transcrits de fusion à valeur pronostique, équivalents moléculaires des translocations récurrentes des LAL-pré B de l'enfant de plus de 1 an. Cette recherche s'effectue sur l'ARN total extrait des cellules leucémiques prélevées au diagnostic. *Le coût de cette évaluation diagnostique de routine n'est pas pris en charge par le protocole.* Les transcrits de fusion recherchés et leur fréquence respective sont indiqués dans le Tableau ci dessous.

Transcrits de fusion	Translocations	Fréquences
<i>TEL-AML1</i>	t(12;21)	23 %
<i>E2A-PBX1</i>	t(1;19)	5 %
<i>BCR-ABL</i>	t(9;22)	4 %
<i>MLL-AF4*</i>	t(4;11)	< 1 %

** ces derniers ne sont recherchés que chez les enfants ayant une expression faible ou nulle du CD10.*

NB : la recherche d'un réarrangement du gène MLL doit être systématique dans les LAL avec expression faible ou nulle du CD10. Elle peut se faire par FISH ou par Southern blot.

PRELEVEMENTS : Au diagnostic de toute LAL, prélever ≥ 2 ml de moelle et 20 ml de sang, sur EDTA (tubes VACUTAINER™) ou sur héparine sodique (tube Vacutainer™ ou seringue héparinée à 10UI/mL).

LABORATOIRES D'ANALYSE : Les études de cytogénétique moléculaire sont effectuées dans un réseau de neuf laboratoires différents. Chaque centre clinique est associé à un laboratoire d'analyse (*cf. infra*). **Dans tous les cas, le laboratoire destinataire doit être prévenu de l'envoi des échantillons par fax ou e-mail (*cf. infra*).**

TRANSPORT

1) - Prélèvements non conditionnés

- Les échantillons de moelle ou de sang doivent être transportés à température du laboratoire 22°C environ. **Ne pas conserver au réfrigérateur ou sur la glace / ne pas congeler.** Les délais d'acheminement doivent être inférieurs à 24 Heures.

2) - Cellules congelées (Culots secs, ampoules congelées en SVF/DMSO).

- La chaîne du froid ne doit pas être rompue; les cellules doivent être maintenues à une température inférieure ou égale à -70°C. Le transport doit être effectué dans un récipient isotherme contenant de la carboglace. La quantité de carboglace dépend du délai d'acheminement, mais aussi de la taille et de la qualité du récipient isotherme. A titre indicatif, prévoir 5 kg pour 24 H.

TRANSPORTEURS : A titre d'exemple :

- TSE : Tél : 04 67 07 72 73.
- MAIL SERVICES : Fax : 04 91 78 28 00 / Tél : 04 91 78 30 00.

NB : il ne s'agit pas ici d'un protocole de recherche. Les frais de transports et d'analyse sont donc à la charge de l'hôpital où est pris en charge le patient.

CORRESPONDANCES ENTRE CENTRES CLINIQUES ET LABORATOIRES D'ANALYSE POUR LA RECHERCHE DE TRANSCRITS

Centre investigateur clinique	Centre biologique / Biologiste
AMIENS	<i>Rouen / Bastard.</i>
BORDEAUX	<i>Bordeaux / Bilhou-Nabera</i>
BREST	<i>Paris Saint-Louis / Cayuela</i>
BRUXELLES	<i>Bruxelle / Vaerman</i>
CLERMONT-FERRAND	<i>Paris Saint-Louis / Cayuela</i>
DIJON	<i>Paris Saint-Louis / Cayuela</i>
LIMOGES	<i>Paris Saint-Louis / Cayuela</i>
MARSEILLE	<i>Marseille / Lafage-Pochitaloff</i>
MONTPELLIER	<i>Montpellier / Dupont</i>
NANTES	<i>Necker / Beldjord et Macintyre</i>
NANCY	<i>Nancy / Jonveaux</i>
PARIS SAINT-LOUIS	<i>Paris Saint-Louis / Cayuela</i>
PARIS NECKER	<i>Necker / Beldjord et Macintyre</i>
PARIS TROUSSEAU	<i>Trousseau / Cayre</i>
RENNES	<i>Paris Saint-Louis / Cayuela</i>
ROUEN	<i>Rouen / Bastard</i>
SAINT-ETIENNE	<i>Necker / Beldjord et Macintyre</i>
TOURS	<i>Necker / Beldjord et Macintyre</i>

ADRESSE DES CENTRES BIOLOGIQUES DU RESEAU :**Dr JM CAYUELA**

Laboratoire Central d'Hématologie
Hôpital Saint-Louis
1, ave Claude Vellefaux
75475 Paris CEDEX 10.

Tél : 01 42 49 40 28
Fax : 01 53 72 22 17
E-mail : jm.cayuela@chu-stlouis.fr

Dr K BELDJORD / Dr V ASNAFI / Pr. E. MACINTYRE

Laboratoire d'Hématologie
Hôpital Necker Enfants-Malades
149-161 rue de Sèvres
75743 Paris CEDEX 15.

Tél : 01 44 49 49 37
Fax : 01 44 38 16 21
E-mail : kheira.beldjord@nck.ap-hop-paris.fr
vahid.asnafi@nck.ap-hop-paris.fr

Dr M DUPONT

Laboratoire de Biochimie Génétique
Hôpital Arnaud de Villeneuve
34295 Montpellier CEDEX 5

Tél : 04 67 33 58 59
Fax : 04 67 33 58 62
E-mail : madeleine.dupont@igh.cnrs.fr

DR C BILHOU-NABERA, DR CHRISTOPHE BARTHE

Laboratoire Universitaire d'Hématologie
Université de Bordeaux II
146, rue Léo Saignat
33076 Bordeaux CEDEX

Tél : 05 56 55 65 65/05 57 57 15 81
Fax : 05 56 51 42 18
E-mail : chbarthe@hippocrate.u-bordeaux2.fr
Chrystelee.Bilhou-Nabera@hippocrate.u-bordeaux2.fr

Pr Y CAYRE

Service d'Hématologie Immunologie
Hôpital Armand Trousseau
26, rue Arnold Netter
75012 Paris

Tél : 01 44 73 67 23/01 49 28 46 13
Fax : 01 44 73 63 33
E-mail : cayre@adr.st-antoine.inserm.fr

Pr P JONVEAUX

Laboratoire de Cytogénétique
Hôpital de Brabois
Ave du Morvan
54511 Vandoeuvre-lès-Nancy

Tél : 03 83 15 37 71
Fax : 03 83 44 60 46
E-mail : p.jonveaux@chu-nancy.fr

Dr JL VAERMAN

Service de Biologie Moléculaire
Clinique Saint Luc – UCL
Clos Chapelle-aux-Champs 30/57
1200 Bruxelles

Tél : 00 32 27 64 39 27/31 45
Fax : 00 32 27 62 58 55
E-mail : vaerman@sang.ucl.ac.be

Dr Christian BASTARD

Centre Régional De Lutte Contre Le Cancer
Rue d'Amiens
76038 Rouen CEDEX

Tél : 02 32 08 25 76
Fax : 02 32 08 25 78
E-mail : christian.bastard@rouen.fnclcc.fr

Pr Jean GABERT

Biochimie et de Biologie Moléculaire
Faculté de médecine Nord
Boulevard Dramard
13196 Marseille

Tél : 04 91 69 87 50
Fax : 04 91 69 87 51
E-mail : gabert.j@jean-roche.univ-mrs.fr

FRALLE 2000-A. ANNEXE 18 (1^{ère} partie)

Etude de la maladie résiduelle : aspects cliniques

STRATEGIE : les études de maladie résiduelle (MR) peuvent être réalisées à partir de marqueurs ADN (réarrangements des gènes igG et TCR) dans 90% des LAL ou des ARN (transcrits de fusion) dans seulement 30% des LAL..

Seule la détection à l'aide de marqueurs ADN d'une maladie résiduelle supérieure à 10-2 à l'issue du traitement d'induction (J35-J42) et à J29 post RC sont des critères décisionnels dans le FRALLE 2000-A. Les prélèvements médullaires de fin d'induction, souvent peu abondants, seront analysés en priorité par amplification des marqueurs ADN.

A titre de recherche, les transcrits de fusion seront étudiés en parallèle et utilisés comme marqueurs de maladie résiduelle sur les prélèvements de sang périphérique et sur le prélèvement de moelle de fin d'induction si il est suffisant (> 10 millions de cellules). Dans ce cas le laboratoire impliqué dans l'étude des réarrangements s'engage à partager l'échantillon pour extraire et stocker l'ARN. L'analyse des transcrits de fusion sera effectuée dans le laboratoire ayant effectué la recherche de transcrits au diagnostic.

PRELEVEMENTS : la cinétique des prélèvements à faire est indiquée ci dessous :

Phase du traitement		Réarrangement Ig/TCR ⁽²⁾	Transcrits de fusion ⁽³⁾
Fin d'induction (J35-J42)	6S	Moelle	Sang + Moelle
J21-J29 post RC ⁽¹⁾	10S	Moelle	Sang + Moelle
J1 Intensification N°1	18S	Moelle	Sang
J1 Intensification N°2	26S	-	Sang
J1 Réinduction N°3	52S	-	Sang

(1) : prélèvement à ne faire que si le 1^{er} prélèvement (J35-J42) est positif

(2) : prélèvements à faire chez tous les patients

(3) prélèvements à faire chez les seuls patients ayant un transcrit de fusion identifié

NB : ces prélèvements sont à poursuivre éventuellement en cas de positivité persistante. Rythme à discuter avec le centre biologique.

FRALLE 2000-A. ANNEXE 18 (2^{ème} partie)

Etude moléculaire de la réponse au traitement d'induction (étude de la maladie résiduelle).

PROCEDURE DE PRISE EN CHARGE DES PRELEVEMENTS

OBJECTIF : Faire parvenir les échantillons diagnostiques et de rémission au laboratoire d'analyse, dans des délais compatibles avec la conservation des échantillons. *Le coût de cette étude (transport et analyse) est pris en charge par le protocole.*

LES QUATRE PRELEVEMENTS INDISPENSABLES :

- Les prélèvements diagnostiques (évaluation des marqueurs)
- Les prélèvements de fin d'induction (J35-J42).
- Les prélèvements à J21/J29 post-RC, en cas de positivité des prélèvements de fin d'induction.
- Le prélèvement de J1 d'intensification

Prélever \geq 2 ml de moelle et 20 ml de sang prélevés sur EDTA (tube Vacutainer™) ou héparine sodique (tube Vacutainer™ ou seringue héparinée à 10UI/mL).

LABORATOIRES D'ANALYSE :

- Les études de la réponse au traitement d'induction (approche Ig/TCR à partir de l'ADN) sont effectuées dans un réseau de trois laboratoires situés à Lille (Calmette) ou Paris (Necker et Saint-Louis). Chaque centre clinique est associé à un laboratoire d'analyse (*cf. infra*).

- Dans tous les cas, le laboratoire destinataire doit être prévenu de l'envoi des échantillons par fax ou e-mail.

- Horaires d'ouverture des laboratoires d'analyse :

Lille : Laboratoire fermé le samedi à 12 H, le dimanche et les jours fériés.

Paris-Necker : Laboratoire ouvert 24 H / 24 H.

Paris-Saint-Louis : Laboratoire ouvert 7 Jours sur 7.

- du lundi au vendredi, de 8 H à 18 H.

- le samedi et le dimanche, de 8 H à 16 H.

TRANSPORTS :

- Les échantillons de moelle ou de sang doivent être transportés à température du laboratoire 22°C environ. **Ne pas conserver au réfrigérateur ou sur la glace / Ne pas congeler.**
- Les délais d'acheminement doivent être inférieurs à 24 Heures.

Procédure d'enlèvement par les transporteurs TSE ou MAIL SERVICES (*) :

- **Téléphoner 24H à l'avance** (au mieux) au Service Client (TSE : Tél : 04 67 07 72 73. MAIL SERVICES : Tél : 04 91 78 30 00 / Fax : 04 91 78 28 00) pour lui communiquer :
 - Le **compte de facturation** : CAYUELA JM, Hôpital Saint-Louis, Paris.
 - L'adresse exacte et précise d'enlèvement des échantillons
(*donner aussi un N°de téléphone*)
 - La date et l'heure d'enlèvement
 - L'adresse de destination
- Disposer les prélèvements dans une enveloppe à bulles. Ils seront transportés à 22°C. La livraison est garantie à J + 1. Des étiquette préimprimées sont disponibles sur simple demande e-mail à **jm.cayuela@chu-stlouis.fr**

(*) : pour Amiens et Bruxelles, contacter MAIL SERVICE.

NB : Une messagerie express type Chronopost peut également être contactée. Dans ce cas, les prélèvements devront être conditionnés dans des emballages triples conformes à la norme IATA classe 6.2, type Biotainer ou Bio-Pack. (Bio-Pack System A (50 et 330 mL) ou B (1,5 L). EMBALL'ISO Tél : 04 74 09 70 80. Biotainer et Biotainer 1,8L. SODIBOX Tél : 02 98 56 84 00).

**CORRESPONDANCE ENTRE CENTRES CLINIQUES ET LABORATOIRES
D'ANALYSE POUR L'ETUDE DE LA MALADIE RESIDUELLE :**

Centre investigateur clinique	Centre biologique / Biologiste
AMIENS	<i>Paris Saint-Louis / Cayuela</i>
BORDEAUX	<i>Lille / Preudhomme</i>
BREST	<i>Paris Saint-Louis / Cayuela</i>
BRUXELLES	<i>Lille / Preudhomme</i>
CLERMONTFERRAND	<i>Paris Saint-Louis / Cayuela</i>
DIJON	<i>Paris Saint-Louis / Cayuela</i>
LIMOGES	<i>Paris Saint-Louis / Cayuela</i>
MARSEILLE	<i>Lille / Preudhomme</i>
MONTPELLIER	<i>Paris Saint Louis / Cayuela</i>
NANTES	<i>Paris Necker / Beldjord et Macintyre</i>
NANCY	<i>Paris Necker / Beldjord et Macintyre</i>
PARIS SAINT-LOUIS	<i>Paris Saint-Louis / Cayuela</i>
PARIS NECKER	<i>Necker / Beldjord et Macintyre</i>
PARIS TROUSSEAU	<i>Paris Necker / Beldjord et Macintyre</i>
RENNES	<i>Paris Saint-Louis / Cayuela</i>
ROUEN	<i>Lille / Preudhomme</i>
SAINT-ETIENNE	<i>Necker / Beldjord et Macintyre</i>
TOURS	<i>Necker / Beldjord et Macintyre</i>

ADRESSE DES CENTRES BIOLOGIQUES DU RESEAU Maladie Résiduelle :

Dr JM CAYUELA (Préciser : protocole FRALLE)

Laboratoire Central d'Hématologie
Hôpital Saint-Louis
1, ave Claude Vellefaux
75475 Paris CEDEX 10.

Tél : 01 42 49 40 28 (si absence : 01 42 49 41 74)
Fax : 01 53 72 22 17
E-mail : jm.cayuela@chu-stlouis.fr

Dr K BELDJORD / Dr V ASNAFI / Pr. E. MACINTYRE (Préciser : protocole FRALLE)

Laboratoire d'Hématologie
Hôpital Necker Enfants-Malades
149-161 rue de Sèvres
75743 Paris CEDEX 15.

Tél : 01 44 49 49 37
Fax : 01 44 38 16 21
E-mail : kheira.beldjord@nck.ap-hop-paris.fr
vahid.asnafi@nck.ap-hop-paris.fr

Dr C PREUDHOMME (Préciser : Protocole FRALLE)

Laboratoire d'Hématologie A
Hôpital Calmette
Bd du Pr Leclerc
59037 Lille CEDEX

Tél : 33 (0) 3 20 44 58 80
Fax : 33 (0) 3 20 44 55 10
E-mail : cpreudhomme@chru-lille.fr

**RECOMMANDATIONS DU GROUPE FRALLE
CONCERNANT
LES REACTIONS ALLERGIQUES A LA L-ASPARAGINASE**

1) La L-Asparaginase de référence, utilisée de première intention chez tous les patients en première ligne, reste l'Asparaginase extraite d'*Escherichia Coli* : KIDROLASE®

2) En cas d'allergie à la KIDROLASE®, les enfants doivent recevoir de l'Asparaginase ERWINASE® de nouveau disponible (laboratoire OPI) en ATU.

La posologie doit être modifiée par rapport à celle de la KIDROLASE® de la manière suivante:

a) *Pendant l'induction (groupe A, groupe B, groupe T) :* la dose unitaire doit être doublée et le rythme non modifié.

b) *Pendant l'intensification n°1 (commune à tous les groupes) :* la dose unitaire doit être doublée et le rythme non modifié.

c) *Pendant l'intensification n°2 du groupe A :* les enfants doivent recevoir la même dose de 20.000 UI/m², mais celle-ci doit être répétée 3 jours plus tard à chacun des cycles restant composant l'intensification n°2.

d) *Pendant l'intensification n°2 des groupes B et T :* la dose unitaire doit être doublée et le rythme non modifié.

3) En cas d'allergie aux deux formes d'Asparaginase (KIDROLASE® et ERWINASE®), la PEG-Asparaginase (ONCASPAR®), disponible en ATU, doit être proposée.

La dose admise est de 2500 UI/m² administrée une seule fois par cycle.

Cette dose doit être néanmoins pondérée en fonction du moment de survenue de l'allergie et du risque estimé de la pathologie : 0, 1000 UI/m², 2500 UI/m².

Pour le comité de pilotage du Groupe FRALLE, André Baruchel, le 01.05.06