

FRALLE 2000-BT

Recommandations thérapeutiques

Groupe B	p
Groupe T	p

NB : la lecture des schémas et du texte est COMPLEMENTAIRE. D'une manière générale les schémas indiquent le traitement de la population majoritaire du groupe. Le traitement des cas particuliers (patient SNC(+) au diagnostic, patient non irradié en prophylaxie compte tenu de son âge,...) est précisé dans le texte.

FRALLE 2000-BT

Groupe B :

Traitement des LAL de la lignée B.

CRITERES D'INCLUSION	p
STRATIFICATION : définition des groupes B1 et B2	p
SCHEMA GENERAL DU TRAITEMENT	p
INDICATIONS DE LA GREFFE DE MOELLE EN RC1	p
TRAITEMENT DES FORMES SNC(+)	p
TRAITEMENT DES PATIENTS DU GROUPE B1	p
TRAITEMENT DES PATIENTS DU GROUPE B2	p
ANNEXES	p

NB : la lecture des schémas et du texte correspondant est COMPLEMENTAIRE. D'une manière générale les schémas indiquent le traitement de la population majoritaire du groupe. Le traitement des cas particuliers (patient SNC(+), patient non irradié en prophylaxie compte tenu de son âge,...) est précisé dans le texte.

FRALLE 2000-BT

Groupe B

Critères d'inclusion : Leucémie aiguë lymphoblastique *de novo* de la lignée B présentant un des critères suivants :

- Age \geq 10 ans
- Atteinte du système nerveux central (*cf. Annexe 1*)
- Leucocytose \geq 50.000/mm³
- Présence d'une t(9;22), d'une t(4;11) ou d'une hypoploïdie \leq 44 au caryotype
- Présence d'un transcrit *BCR-ABL* ou *MLL-AF4*
- Présence d'un réarrangement de *MLL* détecté par Southern blot ou par FISH pour une forme CD10(-)

Critères d'exclusion :

- Age < 1 an (*à traiter dans l'INTERFANT*)
- LAL de type FAB L3 (*à traiter dans les protocoles LMB*)
- Trisomie 21 constitutionnelle (*à traiter selon les recommandations données en Annexe 18*)

Ce groupe se subdivisera à J21 en groupes B1 et B2 en fonction des résultats du caryotype, de la recherche des transcrits *BCR-ABL* et *MLL-AF4*, de la corticosensibilité à J8 et de la chimiosensibilité à J21.

Secondairement seront rattachés au groupe B2 les patients ayant une maladie résiduelle élevée ($\geq 10^{-2}$) à J35.

FRALLE 2000. Groupe B

Principes de la stratification des patients

Par définition :

La corticosensibilité est définie par un nombre de blastes $< 1.000/mm^3$ sur le frottis sanguin de J8 (quelle que soit la blastose périphérique initiale).

La corticorésistance est définie par un nombre de blastes $\geq 1.000/mm^3$ sur le frottis sanguin de J8 (quelle que soit la blastose initiale).

La chimiosensibilité est définie par un taux de blastes $\leq 5\%$ au myélogramme de J21 (moelle dite M1).

La chimiorésistance est définie par un taux de blastes $> 5\%$ à J21. On distinguera :

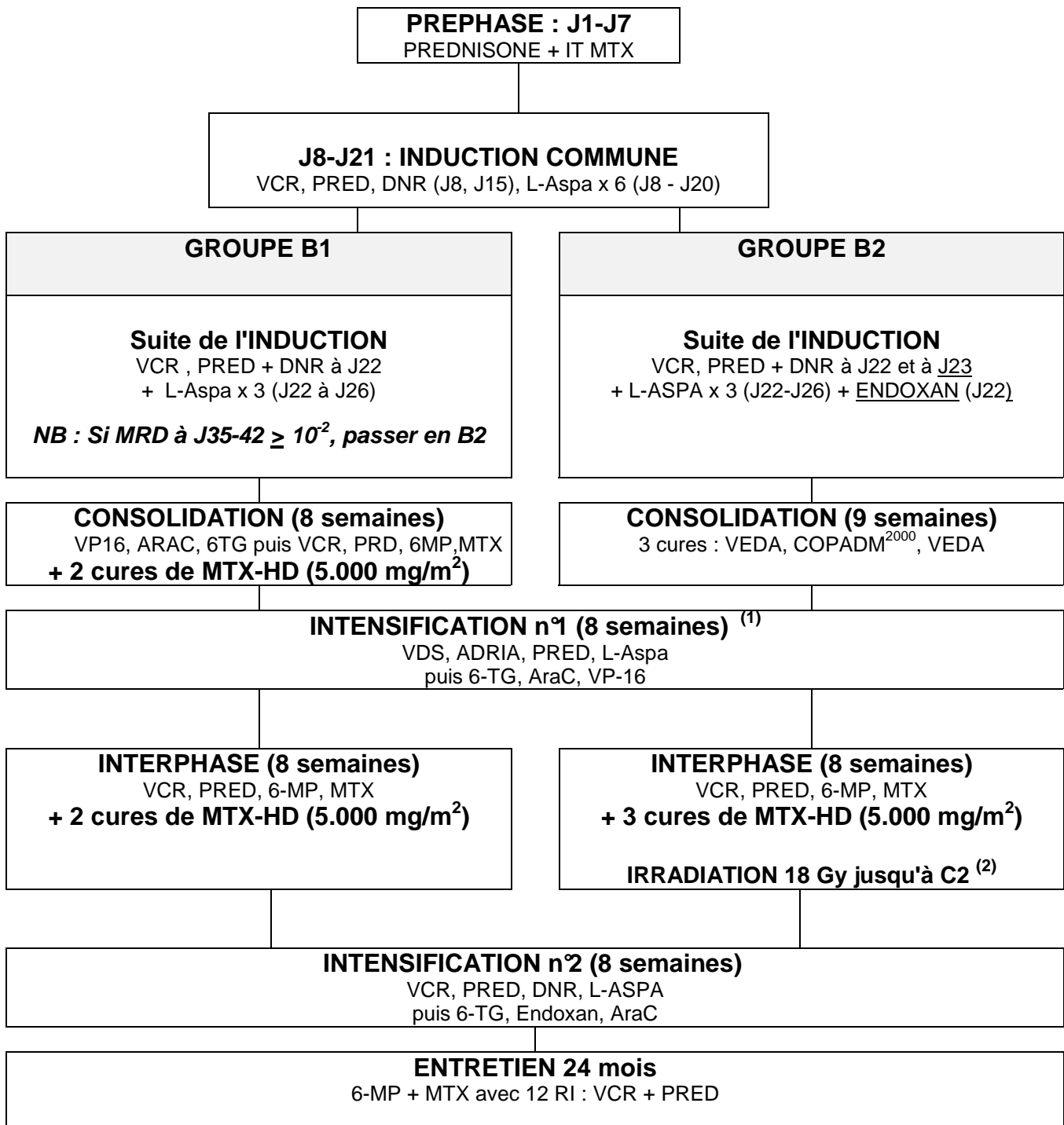
- Moelle "M2" : 6 à 25% de blastes
- Moelle "M3" : $> 25\%$ de blastes

Pour toutes les LAL de la lignée B, **l'induction est commune jusqu'au J21.**

Les patients se répartissent ensuite entre les groupes B1 et B2 :

Groupe B1 (tous les critères doivent être réunis)	Groupe B2 (un seul critère est suffisant)
<ul style="list-style-type: none"> - ≤ 44, de t(4;11) ou de t(9;22) au caryotype - Absence de transcrit <i>MLL-AF4</i> ou <i>BCR-ABL</i> - Corticosensibilité à J8 - Chimiosensibilité à J21 ($\leq 5\%$ de blastes) 	<ul style="list-style-type: none"> - ≤ 44, d'une t(4;11) ou d'une t(9;22) au caryotype - Présence d'un transcrit <i>MLL-AF4</i> ou <i>BCR-ABL</i> - Corticorésistance à J8 - Chimiorésistance à J21 ($\geq 5\%$ de blastes)
<p>Les patients ayant une maladie résiduelle élevée à J35 ($\geq 10^{-2}$) seront secondairement rattachés au groupe B2.</p>	

FRALLE 2000-BT. Groupe B.



(1) : les patients du groupe B2 allogreffés le sont après la 1^{ère} partie de l'intensification n°1.

(2) : les patients du groupe B2 et âgés de moins de 4 ans **ne sont pas** irradiés sur le SNC en PROPHYLACTIQUE: cf. p ##

NB : le traitement des formes SNC(+) au diagnostic, incluses en B1 ou en B2 est défini p##

FRALLE 2000-BT

Groupe B

INDICATIONS DE GREFFE DE MOELLE GENO-IDENTIQUE EN RC1

Pour les LAL de la lignée B, les indications de greffe en première RC sont :

- La présence d'une t(9;22) ou d'un transcrit *BCR-ABL*.
- La présence d'une t(4;11) ou d'un transcrit *MLL-AF4*.
- Les formes hyperleucocytaires à plus de 100.000 blancs au diagnostic qui sont :
 - soit corticorésistantes à J8.
 - soit chimiorésistantes avec une moelle de type M3 à J21.
- Les patients ayant une MR positive et élevée ($\geq 10^{-2}$) à J35-J42, confirmée sur un 2^{ème} prélèvement positif fait 3 à 4 semaines après.

Par définition il s'agit donc de patients qui seront inclus dans le groupe B2.

La greffe sera réalisée après la première partie de l'intensification N°1.

FRALLE 2000-BT

Groupe B

Traitement des formes avec envahissement initial du SNC

Pour les patients inclus dans le groupe B1 :

Le traitement des formes SNC(+) au diagnostic comprendra en plus :

- une ITT à J22 de l'induction
- une ITT au J15 de la consolidation
- une ITT à J15 de l'intensification N°1
- une ITT à J15 de l'interphase

L'irradiation curative (24 Gy sur l'encéphale jusqu'à C2 ; 18 Gy seulement pour les moins de 4 ans) sera faite entre J40 et J55 de l'interphase.

Récapitulatif du traitement :	: 14 ITT
	(<i>Induction: 4 , consolidation : 4, intensification N°1 : 3, Interphase : 3</i>)
	: 4 cures de MTX à 5.000 mg/m ² .
	: irradiation à 24 Gy

Pour les patients inclus dans le groupe B2 :

Le traitement des formes SNC(+) au diagnostic comprendra en plus :

- une ITT à J22 de l'induction
- une ITT à J43 de l'intensification N°1

L'irradiation curative (24 Gy sur l'encéphale jusqu'à C2 ; 18 Gy seulement pour les moins de 4 ans) sera faite entre J40 et J55 de l'interphase.

Récapitulatif du traitement :	: 14 ITT
	(<i>Induction 4: , consolidation : 3, intensification N°1 : 4, Interphase : 3</i>)
	: 4 cures de MTX à 5.000 mg/m ²
	: 2 cures avec DXM à forte dose et AraC-HD
	: irradiation à 24 Gy

Pour les patients allogreffés : ne pas ajouter d'ITT supplémentaire au programme défini plus haut. Le conditionnement à la greffe doit comporter une irradiation ; celle ci sera à discuter avec le Comité pour les moins de 4 ans.


FRALLE 2000. Groupe B

Test de corticosensibilité : J1 à J7

A débiter après que l'ensemble du bilan initial ait été réalisé (cf. Annexe 4)

NB : pour les adolescents : penser au CECOS

A réaliser chez tous les patients :

	J1	J7
Prednisone		
IT simple	IT	

des :

PREDNISONNE : 60 mg/m²/j de J1 à J7 à donner en 2 fois, PO ou IV
METHOTREXATE : Intrathécale simple à faire au J1. Posologie : cf. *Annexe 7*.
(Sans corticoïde +++)

Evaluer la corticosensibilité sur le frottis sanguin de J8 +++

L'induction est commune jusqu'à J21 :

- Les formes corticosensibles à J8 ET chimiosensibles à J21 seront traitées, après J21, dans le groupe B1.
- Les formes corticorésistantes à J8 OU chimiorésistantes à J21 seront traitées, après J21, dans le groupe B2.

NB1 : en cas d'hyperleucocytose symptomatique, de gros médiastin ou de toute autre contre-indication à faire l'IT à J1, l'IT sera, chaque fois que possible, à faire au plus tard à J4 afin de ne pas biaiser l'étude de la corticosensibilité.

NB2 : les formes très hyperleucocytaires (> 500.000 GB/mm³) peuvent recevoir la vincristine avant J8.

NB3 : d'une manière générale, la vincristine peut être faite soit d'emblée en cas de syndrome de leucostase au diagnostic, soit rapidement (avant J3) en cas d'aggravation clinique (apprécier le temps de doublement).

FRALLE 2000. Groupe B

Induction : 1^{ère} partie (de J8 à J21)

	J8	J15	J21
Prednisone			
Vincristine	V	V	
Daunorubicine	D	D	
L-Aspa	*	*	*
IT TRIPLE	IT	IT	

Prednisone	: 40 mg/m ² /j (en 3 prises, per os ou IV)	: J8 à J21
Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVD sur 1 mn) NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION	: J8, J15
Daunorubicine	: 40 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	: J8, J15
L-asparaginase	: 6.000 UI/m ² /injection (IM ou IVL 60 mn)	: J8, J10, J12, J15, J17, J19

Les modalités d'utilisation de la L-asparaginase sont décrites en Annexe 8.

IT triple : MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. **Annexe 7**

Le myélogramme est réalisé à J21.

NB1 : pour l'asparaginase, la voie IM, moins allergisante, doit être favorisée chez les patients ayant plus de 50.000 plaquettes. Les 6 premières injections sont faites entre J8 et J20, les 3 dernières après J22.

NB2 : Les patients seront répartis dans les groupes B1 et B2 en fonction du résultat du caryotype, des résultats des examens de biologie moléculaire, de la corticosensibilité à J8 et de la chimiosensibilité à J21

FRALLE 2000. Groupe B

Définition à J21 des groupes B1 et B2

Groupe B1 (tous les critères doivent être réunis)	Groupe B2 (un seul critère est suffisant)
<ul style="list-style-type: none">- ≤ 44, de t(4;11) ou de t(9 ;22) au caryotype- Absence de transcrit <i>MLL-AF4</i> ou <i>BCR-ABL</i>- Corticosensibilité à J8- Chimiosensibilité à J21 ($\leq 5\%$ de blastes)	<ul style="list-style-type: none">- ≤ 44, d'une t(4;11) ou d'une t(9 ;22) au caryotype- Présence d'un transcrit <i>MLL-AF4</i> ou <i>BCR-ABL</i>- Corticorésistance à J8- Chimiorésistance à J21 ($> 5\%$ de blastes)

NB1 : l'échec du caryotype ou de l'étude en biologie moléculaire ne constitue pas un critère d'exclusion pour le groupe B1.

NB2 : l'identification au caryotype ou par RT-PCR d'une autre translocation impliquant MLL a la même valeur que la présence d'une t(4;11). De même, l'existence d'un réarrangement de MLL détecté par Southern blot ou par FISH qui doit être systématiquement recherché dans les formes CD10(-).

FRALLE 2000. Groupe B1

Traitement des LAL de la lignée B de haut risque mais :

- sans caryotype péjoratif.
- corticosensibles à J8
- chimiosensibles à J21
- sans MR élevée à J35-J42


*(les formes ayant une MR élevée à J35-J42 sont à rattacher
dès que possible au groupe B2)*

INDUCTION (2 ^{ème} partie)	p
CONSOLIDATION	p
INTENSIFICATION N°1	p
INTERPHASE	p
INTENSIFICATION N°2	p
ENTRETIEN	p
ANNEXES	p

***NB : la lecture des schémas et du texte correspondant est COMPLEMENTAIRE.
D'une manière générale les schémas indiquent le traitement de la population
majoritaire du groupe. Le traitement des cas particuliers (patient SNC(+) au
diagnostic, patient non irradié en prophylaxie compte tenu de son âge,...) est
précisé dans le texte.***

FRALLE 2000. Groupe B1

Induction : 2^{ème} partie (J22 à J35)

	J22			J29	
Prednisone				décroissance	
Vincristine	V			V	
Daunorubicine	D				
L-ASPA	*	*	*		

Prednisone	: 40 mg/m ² /j (en 3 prises, per os ou IV)	:	J22 à J28
	<i>Décroissance à partir de J29 et arrêt à J35</i>		
Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVD sur 1 mn)	:	J22, J29
	NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION		
Daunorubicine	: 40 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	:	J22
L-asparaginase	: 6.000 UI/m ² /injection (IVL 60 mn ou IM)	:	J22, J24, J26
	<i>Les modalités d'utilisation de la L-asparaginase sont décrites en Annexe 8</i>		

NB1 : Nombre d'injections de L-Aspa pendant l'ensemble de la cure d'induction : 9

NB2 : pour l'asparaginase, la voie IM, moins allergisante, doit être favorisée chez les patients ayant plus de 50.000 plaquettes.

La myélogramme de fin d'induction doit être fait entre J35 et J42 et comporter une évaluation de la maladie résiduelle.

Cas des formes SNC(+) : ajouter une ITT à J22 (cf. p##)

FRALLE 2000. Groupe B1. Consolidation

A débiter dès que PNN + monocytes > 1000 et plaquettes > 100.000

	J1	J8	J15	J22
Lanvis				
VP-16	VP	VP	VP	
Aracytine	++	++	++	
	++	++	++	
IT triple	IT			

2^{ème} partie : à débiter dès que PNN > 500 et plaquettes > 50.000

	J29	J36	J43	J50
Vincristine	V		V	
Prednisone				
Purinéthol				
Méthotrexate	M	m	M	
IT triple	IT		IT	

Lanvis	:	60 mg/m²/j (per os)	:	J1 à J21
VP-16	:	150 mg/m²/injection (IVL 1h)	:	J1, J8 et J15
Aracytine	:	30 mg/m²/injection x 2/j (SC)	:	J1-J2, J8-J9, J15-J16 (soit 12 injections en tout)

Vincristine	:	1,5 mg/m²/injection (IVD sur 1 mn) :	J29 et J43
		NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION	
Prednisone	:	40 mg/m²/j (3 prises per os ou IV) :	J29 à J35
Purinéthol	:	50 mg/m²/j (per os) :	J29 à J49
Méthotrexate	:	m : 25 mg/m²/prise (per os) :	J36
	:	M : 5.000 mg/m²/j (IVL 24h) :	J29 et J43
		Modalités d'administration du MTX-HD : cf. Annexe 9.	
		L'acide folinique est à débiter à H36 : cf. Annexe 10.	

IT triple : MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. **Annexe 7.**

- NB1 : les injections de J8, J15 et J43 sont à faire quelle que soit la NFS, en l'absence de problème clinique.
 NB2 : contrôle de la MR sur le myélogramme de J29 chez les patients (+) en MR à la RC : RECUPERER LE RESULTAT AVANT J29 : les patients ayant une MR > 10⁻² passent en B2 +++ et sont greffés en première RC si ils ont un donneur HLA-identique dans leur fratrie
 NB3 : Repos de J50 à J57
 NB4 : Vérifier l'échographie cardiaque avant l'intensification N°1

Cas des formes SNC(+) : ajouter une ITT au J15 (cf. p##)

FRALLE 2000. Groupe B1

Intensification N°1

A débiter dès que PNN > 1.000 et plaquettes > 100.000

Contrôle du myélogramme avec étude de la MR à faire au J1

	J1	J8	J15	J22
Dexaméthasone	[Hatched Box]			décroissance
Vindésine	V'	V'	V'	
Adriamycine	A	A	A	
L-ASPA	* *	* * *	*	
IT triple	IT			

2^{ème} partie : à débiter si PNN > 1.000 et plaquettes > 100.000

	J29	J36	J43	J50
Lanvis	[Hatched Box]			
VP-16	VP	VP	VP	
Aracytine	++	++	++	
IT triple	IT			

Dexaméthasone	: 10 mg/m ² /j <u>SANS DEPASSER 10 mg</u>	:	J1 à J14
	en 3 prises PO ou IV <i>Décroissance à partir de J15 et arrêt à J21</i>		
Vindésine	: 3 mg/m ² /injection (IVD 1 mn)	:	J1, J8, J15
	NE PAS DEPASSER 4 mg PAR INJECTION		
Adriamycine	: 25 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	:	J1, J8, J15
L-Asparaginase	: 6.000 UI/m ² /injection (IM ou IVL 60 mn):	:	J3, J5, J8, J0, J12, J15
	<i>Les modalités d'utilisation de la L-asparaginase sont décrites en Annexe 8</i>		
Lanvis	: 60 mg/m ² /j (per os)	:	J29 à J49
VP-16	: 150 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	:	J29, J36, J43
Aracytine	: 30 mg/m ² /injection x 2/j (SC)	:	J29-J30, J36-J37, J43-J44
			<i>(soit 12 injections en tout)</i>
IT triple	: MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. Annexe 7.		

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

NB2 : les injections de J8, J15, J36 et J43 sont à faire quelle que soit la NFS, en l'absence de problème clinique

NB3 : Repos de J50 à J57



NB4 : penser à programmer un RV de radiothérapie pour les patients devant être irradiés

Cas des formes SNC(+) : ajouter une ITT au J15 (cf. p##)



FRALLE 2000. Groupe B1

Interphase

A débiter dès que PNN + monocytes > 1000 et plaquettes > 100.000

	J1	J8	J15	J22
Vincristine	V		V	
Prednisone				
Purinéthol				
Méthotrexate	M	m	m	m
IT triple	IT			

2^{ème} partie à débiter dès que PNN > 500 et plaquettes > 50.000

	J29	J36	J43	J50
Vincristine	V		V	
Prednisone				
Purinéthol				
Méthotrexate	M	m	m	
IT triple	IT			

Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVD 1 mn)	: J1, J15, J29, J43
	NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION	
Prednisone	: 40 mg/m ² /j (3 prises per os)	: J1 à J7 / J29 à J35
Purinéthol	: 50 mg/m ² /j (per os)	: J1 à J49
Méthotrexate	: m : 25 mg/m ² /prise (per os)	: J8, J15, J22, J36, J43
	M : 5.000 mg/m ² /j (IVL 24h)	: J1, J29.

Modalités d'administration du MTX-HD : cf. Annexe 9.
L'acide folinique est à débiter à H36 : cf. Annexe 10.

IT triple : MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. Annexe 2.

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

NB2 : Repos de J50 à J57

NB3 : Vérifier l'échographie cardiaque avant l'intensification N°2

Cas des formes SNC(+) : ajouter une ITT au J15 ; ne pas faire la chimiothérapie du J43


L'irradiation CURATIVE est à faire entre J40 et J55. La dose à délivrer est de 24 Gy jusqu'à C2 ; cette dose est diminuée à 18 Gy pour les moins de 4 ans

FRALLE 2000. Groupe B1.


Intensification N°2

A débiter dès que PNN > 1.000 et plaquettes > 100.000

NB : les enfants irradiés en interphase ne doivent plus recevoir d'ITT +++

	J1	J8	J15	J22
Prednisone				décroissance
Vincristine	V	V	V	
Daunorubicine	D	D	D	
L-ASPA	* *	* * *	*	
IT triple	IT			

2^{ème} partie : à débiter si PNN > 1.000 et plaquettes > 100.000

	J29	J36	J43	J50
Lanvis				
Endoxan	Cy			
Aracytine	++	++	++	
IT triple	IT			

Prednisone	: 40 mg/m ² /j (en 3 prises, per os)	:	J1 à J14
	décroissance à partir de J15 et arrêt à J21		
Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVD 1 mn)	:	J1, J8, J15
	NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION		
Daunorubicine	: 30 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	:	J1, J8, J15
L-Asparaginase	: 6.000 UI/m ² /injection (IM ou IVL 1h)	:	J3, J5, J8, J10, J12, J15
	Les modalités d'utilisation de la L-asparaginase sont décrites en Annexe 8		
Lanvis	: 60 mg/m ² /j (per os)	:	J29 à J49
Endoxan	: 1.000 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	:	J29
Aracytine	: 30 mg/m ² /injection x 2/j (SC)	:	J29-J30, J36-J37, J43-J44
			(soit 12 injections en tout)
IT triple	: MTX + Ara-C + corticoïde : posologies :	cf. Annexe 7.	

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

NB2: les injections de J8, J15, J36, et de J43 sont à faire quelle que soit la NFS, en l'absence de problème clinique

NB3 : Repos de J50 à J57

FRALLE 2000. Groupe B1.

Traitement d'entretien

La durée du traitement d'entretien est de 24 mois, à partir du J1 de la RI N°1.

Il est à débiter à J57 de l'intensification N°2 si PNN >1000 et plaquettes > 100.000

- Le traitement d'entretien associé :

- Purinéthol (6-MP) : 75 mg/m²/j (pas d'arrêt lors des réinductions)
- Méthotrexate (MTX) : 25 mg/m²/semaine sauf la semaine de la RI

+

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

- Vincristine : 1,5 mg/m² par injection (sans dépasser 2 mg)
- Prednisone : 40 mg/m²/j en 3 prises per os pendant 7 jours

+

6 IT triples à raison de 1 tous les 3 mois en débutant à la RI N°3
(RI N°3, 6, 9, 12 + 2 après la fin des RI) :

IT triple : MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. *Annexe 7*.

NB : les RI sont à faire toutes les 4 semaines. Conditions : PNN > 500, plaquettes > 100.000

Récapitulatif des IT :

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

Soit 18 ITT en tout

NB : les patients SNC(+) NE DOIVENT PLUS RECEVOIR d'IT après l'irradiation

FRALLE 2000. Groupe B1

Entretien : modalités d'adaptation

- OBJECTIF : maintenir les PNN entre 800 et 1200	SANS LYMPHOPENIE < 500 SANS 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 aplasiant. La NFS doit néanmoins être systématiquement contrôlée en cas de fièvre ou de problème clinique.

- MODIFICATION DES POSOLOGIES :

1) – **Augmentation des posologies** : Ces modifications ne doivent pas être trop fréquentes +++.

- En général les augmentations de traitement sont à décider après 2 mois d'observation avec un traitement stable.

- 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**. Ensuite le 6-MP sera augmenté seul.

2) - **Diminution des posologies.**

- Les critères **d'arrêt du traitement** sont : **PNN < 500 ou SGPT > 10N ou Lymphocytes < 500**. 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 elle 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 d'une semaine puis reprise en diminuant le 6-MP d'1/3. 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	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	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-BT. Groupe B2

Traitement des LAL de la lignée B de haut risque ayant :

- soit un caryotype pejoratif
- soit une corticorésistance à J8
- soit une chimiorésistance à J21
- soit une MR élevée à J35-J42

INDUCTION 2 ^{ème} partie	p
CONSOLIDATION	p
INTENSIFICATION N°1	p
INTERPHASE	p
INTENSIFICATION N°2	p
ENTRETIEN	p
ANNEXES	p

NB : la lecture des schémas et du texte correspondant est COMPLEMENTAIRE. D'une manière générale les schémas indiquent le traitement de la population majoritaire du groupe. Le traitement des cas particuliers (patient SNC(+) au diagnostic, patient non irradié en prophylaxie compte tenu de son âge,...) est précisé dans le texte.

FRALLE 2000. Groupe B2

Consolidation (1)

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

1^{ère} cure : type VEDA :

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Dexaméthasone							
Vincristine	V						
Aracytine	+	+	+	+			
VP-16			VP	VP	VP		
IT triple					IT		
G-CSF							G-CSF →

Dexaméthasone	: 20 mg/m ² /j (en 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
Aracytine	: 2.000 mg/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 triple	: MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. <i>Annexe 7</i>		
G-CSF (Granocyte ^R)	: 5 µg/kg/j en SC	:	à partir de J7

NB1 : la cure suivante (COPADM²⁰⁰⁰) doit être faite au J21 ou plus tôt en l'absence de problème clinique, et si les critères hématologiques le permettent : PNN+monocytes > 1.000 et plaquettes > 100.000

NB2 : vérifier l'échographie cardiaque avant le COPADM²⁰⁰⁰

NB3 : récupérer le résultat de l'évaluation de la MR faite à J35 avant la cure de COPADM

FRALLE 2000.Groupe B2

Consolidation (2)

2^{ème} cure : type COPADM²⁰⁰⁰ :

Penser à récupérer le résultat de la MR +++

	J1	J2	J3	J4	J5
Prednisone					
Vincristine	V				
Adriamycine		A			
Méthotrexate	M				
Endoxan		Cy Cy	Cy Cy		
IT triple		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)	:	J1
	NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION		
Adriamycine	: 40 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	:	J2
Méthotrexate	: 5.000 mg/m ² /j (IVL 24h)	:	J1
	<i>Modalités d'administration du MTX-HD : cf. Annexe 9.</i>		
	<i>L'acide folinique est à débiter à H36 : cf. Annexe 10.</i>		
Endoxan	: 500 mg/m ² /injection x 2/j (IVL 30 mn)	:	J2, J3 (dose totale : 2 g/m ²)
IT triple	: MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. Annexe 7		

NB1 : pas de G-CSF systématique pour ce type de cure.

NB2 : la cure suivante (VEDA N°2) doit être faite au J21 ou plus tôt en l'absence de problème clinique, et si les critères hématologiques le permettent : PNN+monocytes > 1.000 et plaquettes > 100.000

FRALLE 2000.Groupe B2. Consolidation (3)

3^{ème} cure : type VEDA (identique à la première cure) :

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Dexaméthasone							
Vincristine	V						
Aracytine	+	+	+	+			
VP-16				VP	VP	VP	
IT triple					IT		
G-CSF							G-CSF →

Dexaméthasone	: 20 mg/m ² /j (en 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
Aracytine	: 2.000 mg/m ² /injection x 2/j (IVL 3h)	:	J1, J2 (8 g/m² en tout)
VP-16	: 150 mg/m ² /injection (IVL 1h)	:	J3, J4, J5
IT triple	: MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. <i>Annexe 7</i>		
G-CSF (Granocyte ^R)	: 5 µg/kg/j en SC	:	à partir de J7

NB1 : Vérifier l'échographie cardiaque avant l'intensification N°1

NB2 : l'intensification doit être faite dès que PNN > 1000 et plaquettes > 100.000

FRALLE 2000. Groupe B2

Intensification N°1

A débiter dès que PNN > 1000 et plaquettes > 100.000

Contrôle du myélogramme avec étude de la MR à faire au J1

	J1	J8	J15	J22
Dexaméthasone				décroissance
Vindésine	V'	V'	V'	
Adriamycine	A	A	A	
L-ASPA		* * *	*	
IT triple	IT		IT	

2^{ème} partie : à débiter si PNN > 1.000 et plaquettes > 100.000

	J29	J36	J43	J50
Lanvis				
VP-16	VP	VP	VP	
Aracytine	++	++	++	
IT triple	IT			

Dexaméthasone	: 10 mg/m ² /j <u>SANS DEPASSER 10 mg</u>	: J1 à J14
	en 3 prises PO ou IV <i>Décroissance à partir de J15 et arrêt à J21</i>	
Vindésine	: 3 mg/m ² /injection (IVD 1 mn)	: J1, J8, J15
	NE PAS DEPASSER 4 mg PAR INJECTION	
Adriamycine	: 25 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	: J1, J8, J15
L-Asparaginase	: 6.000 UI/m ² /injection (IM ou IVL 60 mn)	: J4, J6, J8, J10, J12, J15
	<i>Les modalités d'utilisation de la L-asparaginase sont décrites en Annexe 8</i>	
Lanvis	: 60 mg/m ² /j (per os)	: J29 à J49
VP-16	: 150 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	: J29, J36, J43
Aracytine	: 30 mg/m ² /injection x 2/j (SC)	: J29-J30, J36-J37, J43-J44
		<i>(soit 12 injections en tout)</i>
IT triple	: MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. <i>Annexe 7</i>	

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

NB2 : les injections de de J8, J15, J36 et J43 sont à faire quelle que soit la NFS, en l'absence de problème clinique.

NB3 : les patients allogreffés ne recevront pas la deuxième partie de l'intensification.

NB4 : Repos de J50 à J57.


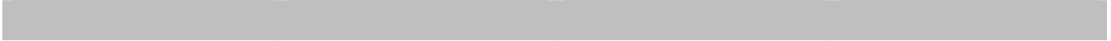
NB5 : penser à programmer un RV de radiothérapie pour les patients devant être irradiés

Cas des formes SNC(+) : ajouter une ITT au J43 (cf. p##)



FRALLE 2000. Groupe B2.

Interphase

A débuter dès que PNN + monocytes > 1000 et plaquettes > 100.000

	J1	J8	J15	J22
Vincristine	V		V	
Prednisone				
Purinéthol				
Méthotrexate	M	m	M	m
IT triple	IT		IT	

2^{ème} partie à débuter si PNN > 500 et plaquettes > 50.000

	J29	J36	J43	J50
Vincristine	V			
Prednisone				
Purinéthol				(repos)
Méthotrexate	M	m		
IT triple	IT			

IRRADIATION DU SNC (J40 à J55)
(si âge > 4 ans)

Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVD 1 mn) :	J1, J15, J29 (+ J43 si non irradié)
	NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION	
Prednisone	: 40 mg/m ² /j (3 prises per os) :	J1 à J7 / J29 à J35
Purinéthol	: 50 mg/m ² /j (per os) :	J1 à J49
Méthotrexate	: m : 25 mg/m ² /prise (per os) :	J8, J22, J36
	M : 5.000 mg/m ² /j (IVL 24h) :	J1, J15, J29 (+ J43 si non irradié)
	Modalités d'administration du MTX-HD : cf. Annexe 9.	
	L'acide folinique est à débuter à H36 : cf. Annexe 10.	

IT triple : MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. Annexe 7

IRRADIATION PROPHYLACTIQUE pour tous les patients âgés de plus de 4 ans. Elle est à faire entre J40 et J55. La dose à délivrer est de 18 Gy jusqu'à C2. Les enfants de moins de 4 ans, non irradiés, recevront une vincristine supplémentaire et une cure de MTX à 5.000 mg/m² + ITT, à faire au J43.

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

NB3 : Repos de J50 à J57

NB4 : Vérifier l'échographie cardiaque avant l'intensification N°2

Cas des formes SNC(+) : l'irradiation CURATIVE est à faire entre J40 et J55. La dose à délivrer est de 24 Gy jusqu'à C2 ; cette dose est diminuée à 18 Gy pour les moins de 4 ans

FRALLE 2000. Groupe B2

Intensification N°2

A débiter si PNN > 1000 et plaquettes > 100.000

NB : les enfants irradiés en interphase ne doivent plus recevoir d'ITT +++

	J1	J8	J15	J22
Prednisone	[Hatched box]			décroissance
Vincristine	V	V	V	
Daunorubicine	D	D	D	
L-ASPA	* * *	* * *	*	

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

	J29	J36	J43	J50
Lanvis	[Hatched box]			
Endoxan	Cy			
Aracytine	++	++	++	
	++	++	++	

Prednisone	: 40 mg/m ² /j (en 3 prises per os)	:	J1 à J14
	décroissance à partir de J15 et arrêt à J21		
Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVD 1 mn)	:	J1, J8, J15
	NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION		
Daunorubicine	: 30 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	:	J1, J8, J15
L-Asparaginase	: 6.000 UI/m ² /injection (IM ou IVL 60 mn):	:	J3, J5, J8, J10, J12, J15
	Les modalités d'utilisation de la L-asparaginase sont décrites en Annexe 8		

Lanvis	: 60 mg/m ² /j (per os)	:	J29 à J49
Endoxan	: 1.000 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	:	J29
Aracytine	: 30 mg/m ² /injection x 2/j (SC)	:	J29-J30, J36-J37, J43-J44 (soit 12 injections en tout)

LES ENFANTS DE MOINS DE 4 ANS, NON IRRADIES, doivent recevoir une ITT au J1 et au J29 +++

IT triple : MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. **Annexe 7**

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

NB2 : les injections de J8, J15, J36 et de J43 sont à faire quelle que soit la NFS, en l'absence de problème clinique.

NB3 : Repos de J50 à J57

FRALLE 2000. Groupe B2.

Traitement d'entretien

- La durée du traitement d'entretien est de 24 mois, à partir du J1 de la RI N°1.
- Il est à débiter à J57 de l'intensification N°2 si PNN >1000 et plaquettes > 100.000

- Le traitement d'entretien associé :

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

+

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

- Vincristine : 1,5 mg/m² par injection (sans dépasser 2 mg)
- Prednisone : 40 mg/m²/j en 3 prises per os pendant 7 jours

+

Chez les enfants NON IRRADIES, 3 IT triples à raison de 1 tous les 3 mois.
En débutant à la RI N°3 (RI N°3, 6, 9) :

IT triple : MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. Annexe ##.

NB : les RI sont à faire toutes les 4 semaines. Conditions : PNN > 500, plaquettes > 100.000

Récapitulatif des IT chez les formes sans atteinte méningée initiale :

Nombre d'IT	1) Enfants irradiés	2) Enfants non irradiés (âge < 4 ans)
		Préphase : 1
	Induction : 2	Induction : 2
	Consolidation : 3	Consolidation : 3
	Intensification N°1 : 3	Intensification N°1 : 3
	Interphase : 3	Interphase : 4
	Intensification N°2 : 0	Intensification N°2 : 2
	Entretien : 0	Entretien : 3
	<i><u>Soit 12 en tout</u></i>	<i><u>Soit 18 en tout</u></i>

NB : Pour les formes SNC (+) : cf. p###

FRALLE 2000. Groupe B2.

Entretien : modalités d'adaptation

- OBJECTIF : maintenir les PNN entre 800 et 1200	SANS LYMPHOPENIE < 500 SANS 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 aplasiant. La NFS doit néanmoins être systématiquement contrôlée en cas de fièvre ou de problème clinique.

- MODIFICATION DES POSOLOGIES :

1) – Augmentation des posologies : Ces modifications ne doivent pas être trop fréquentes +++.

- En général les augmentations de traitement sont à décider après 2 mois d'observation avec un traitement stable.

- 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**. Ensuite le 6-MP sera augmenté seul.

2) - Diminution des posologies.

- Les critères **d'arrêt du traitement** sont : **PNN < 500** ou **SGPT > 10N** ou **Lymphocytes < 500**. 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 elle 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 d'une semaine puis reprise en diminuant le 6-MP d'1/3. 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	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	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-BT

Groupe T :

Recommandations thérapeutiques pour les LAL de la lignée T

CRITERES D'INCLUSION	p
STRATIFICATION : définition des groupes T1 et T2	p
SCHEMA GENERAL DU TRAITEMENT	p
INDICATIONS DE LA GREFFE DE MOELLE EN RC1	p
TRAITEMENT DES FORMES SNC(+)	p
TRAITEMENT DES PATIENTS DU GROUPE T1	p
TRAITEMENTS DES PATIENTS DU GROUPE T2	p
ANNEXES	p

NB : la lecture des schémas et du texte correspondant est COMPLEMENTAIRE. D'une manière générale les schémas indiquent le traitement de la population majoritaire du groupe. Le traitement des cas particuliers (patient SNC(+) au diagnostic, patient non irradié en prophylaxie compte tenu de son âge,...) est précisé dans le texte.

FRALLE 2000-BT. Groupe T.

Critères d'inclusion.

Leucémie aigue lymphoblastique *de novo*, de la lignée T, atteignant un enfant d'âge > 1 an ou un adolescent/adulte jeune (jusqu'à 20 ans), quelle que soit la leucocytose initiale.

NB : les lymphomes lymphoblastiques T ayant un envahissement médullaire supérieur à 25% sont incluables

FRALLE 2000. Groupe T

Principes de la stratification des patients

Par définition :

La corticosensibilité est définie par un nombre de blastes $< 1.000/mm^3$ sur le frottis sanguin de J8 (quelle que soit la blastose périphérique initiale).

La corticorésistance est définie par un nombre de blastes $\geq 1.000/mm^3$ sur le frottis sanguin de J8 (quelle que soit la blastose initiale).

La chimiosensibilité est définie par un taux de blastes $\leq 5\%$ au myélogramme de J21 (moelle dite M1).

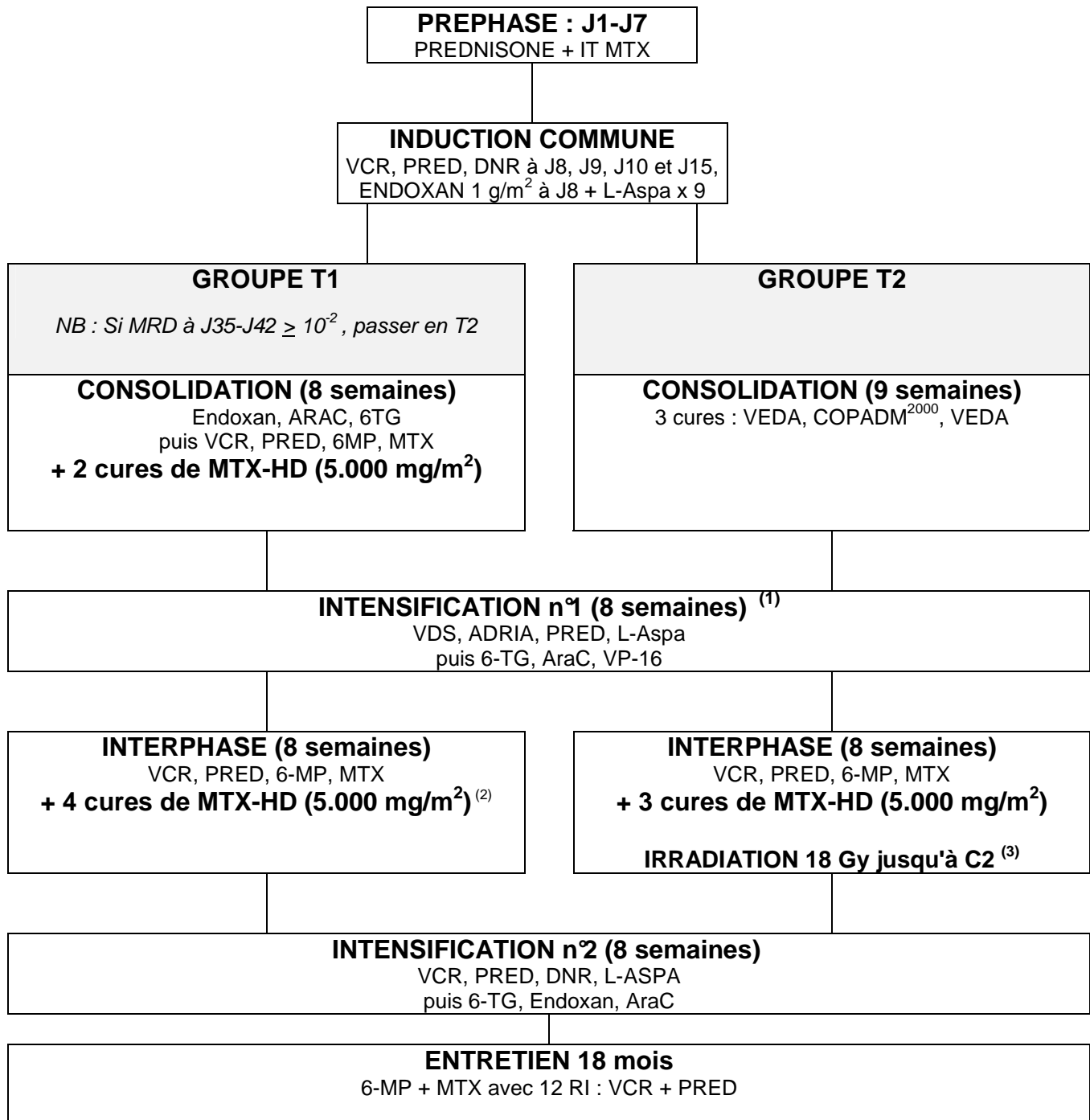
La chimiorésistance est définie par un taux de blastes $> 5\%$ à J21. On distinguera :

- Moelle "M2" : 6 à 25% de blastes
- Moelle "M3" : $> 25\%$ de blastes

Pour toutes les LAL de la lignée T, l'induction est commune. Les patients se répartissent ensuite entre les groupes T1 et T2 :

Groupe T1 (tous les critères doivent être réunis)	Groupe T2 (un seul critère est suffisant)
<ul style="list-style-type: none"> - corticosensibilité à J8 - chimiosensibilité à J21 ($\leq 5\%$ de blastes) - chimiosensibilité à J35 (maladie résiduelle $< 10^{-2}$) 	<ul style="list-style-type: none"> - corticorésistance à J8 - chimiorésistance à J21 ($> 5\%$ de blastes) - chimiorésistance à J35 (maladie résiduelle $\geq 10^{-2}$)
<p>Les patients ayant une maladie résiduelle élevée à J35 ($\geq 10^{-2}$) seront secondairement rattachés au groupe T2.</p>	

FRALLE 2000-BT : Groupe T



(1) : les patients du groupe T2 allogreffés le sont après la 1^{ère} partie de l'intensification n°1.

(2) : les seuls patients du groupe T1 irradiés sur le SNC en PROPHYLACTIQUE sont les patients ayant plus de 4 ans ET plus de 100.000 GB : cf. p

(3) : les patients du groupe T2 et âgés de moins de 4 ans ne sont pas irradiés sur le SNC en PROPHYLACTIQUE : cf. p##

NB : le traitement des formes SNC(+) au diagnostic, incluses en T1 ou en T2 est défini p##

FRALLE 2000-BT

Groupe T

INDICATIONS DE GREFFE DE MOELLE GENO-IDENTIQUES EN RC1

Pour les LAL de la lignée T, les indications de greffe en première RC sont :

- une corticorésistance à J8**
- une chimiorésistance à J21**
- une MR élevée ($\geq 10^{-2}$) à J35-J42**

Par définition il s'agit donc de patients qui seront inclus dans le groupe T2.

La greffe sera réalisée après la première partie de l'intensification N°1.

FRALLE 2000-BT. Groupe T

Traitement des formes avec envahissement initial du SNC

Pour les patients inclus dans le groupe T1 :

Le traitement des formes SNC(+) au diagnostic comprendra en plus :

- une ITT à J22 de l'induction
- une ITT à J15 de l'intensification N°1

L'irradiation **curative** (24 Gy sur l'encéphale jusqu'à C2 ; 18 Gy seulement pour les moins de 4 ans) sera faite entre J40 et J55 de l'interphase.

Récapitulatif du traitement :	: 14 ITT
	(Induction : 4, Consolidation : 4, Intensification N°1 : 3, Interphase : 3)
	: 5 cures de MTX à 5 g/m ² .
	: irradiation à 24 Gy

Pour les patients inclus dans le groupe T2 :

Le traitement des formes SNC(+) au diagnostic comprendra en plus :

- une ITT à J22 de l'induction
- une ITT à J43 de l'intensification N°1

L'irradiation curative (24 Gy sur l'encéphale jusqu'à C2; 18 Gy seulement pour les moins de 4 ans) sera faite entre J40 et J55 de l'interphase.

Récapitulatif du traitement :	: 14 ITT
	(Induction : 4, Consolidation : 3, Intensification N°1 : 4, Interphase : 3)
	: 4 cures de MTX à 5 g/m ² .
	: 2 cures avec DXM à forte dose et AraC HD
	: irradiation à 24 Gy

NB : Pour les patients SNC(+° au diagnostic et devant être allogreffés suivre le programme défini plus haut jusqu'à la greffe. La greffe ayant lieu après l'intensification N°1 ils auront reçu 11 ITT. Le conditionnement à la greffe devra comporter une irradiation ; celle ci sera à discuter avec le Comité pour les moins de 4 ans.


FRALLE 2000-BT. Groupe T

Test de corticosensibilité : J1 à J7

A débiter après que l'ensemble du bilan initial ait été réalisé (cf. Annexe 4)

NB : pour les adolescents : penser au CECOS

A réaliser chez tous les patients :

	J1	J7
Prednisone		
IT simple	IT	

PREDNISONNE : 60 mg/m²/j de J1 à J7 en 2 fois, per os ou IV
METHOTREXATE : Intrathécale **simple** à faire au J1. Posologie : cf. *Annexe 7*
(*Sans corticoïde +++*)

Evaluer la corticosensibilité sur le frottis de J8 +++

- L'induction est commune jusqu'à la RC.
- La stratification ultérieure est fonction de la corticosensibilité à J8, de la chimiosensibilité à J21 et du niveau de maladie résiduelle à la RC (cf. *infra*).

NB1 : en cas d'hyperleucocytose symptomatique, de gros médiastin ou de toute autre contre-indication à faire l'IT à J1, l'IT sera, chaque fois que possible, à faire au plus tard à J4 afin de ne pas biaiser l'étude de la corticosensibilité.

NB2 : les formes très hyperleucocytaires (> 500.000 GB/mm³) peuvent recevoir la vincristine avant J8.

NB3 : d'une manière générale, la vincristine peut être faite soit d'emblée en cas de syndrome de leucostase au diagnostic, soit rapidement (avant J3) en cas d'aggravation clinique ou d'élévation fran (apprécier le temps de doublement).

FRALLE 2000. Groupe T

Induction

	J8	J15	J22	J29	
Prednisone	[Hatched area]				décroissance
Vincristine	V	V	V	V	
Daunorubicine	D D D	D			
L-ASPA	* * *	* * *	* * *		
Endoxan	Cy				
IT triple	IT	IT			

Prednisone	: 40 mg/m ² /j (en 3 prises per os ou IV)	: J8 à J21
	décroissance à partir de J29 et arrêt à J35	
Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVD 1 mn)	: J8, J15, J22, J29
	NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION	
Daunorubicine	: 40 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	: J8, J9, J10, J15
L-asparaginase	: 6.000 UI/m ² (IM ou IVL 60 mn)	: J8, J10, J12, J15, J17, J19, J22, J24, J26 (9 en tout)
	<i>Les modalités d'utilisation de la L-asparaginase sont décrites en Annexe 8</i>	
Endoxan	: 1.000 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	: J8
IT triple	: MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. Annexe 7	

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

- La RC doit être obtenue entre J35 et J42 ; évaluation systématique de la MR dont le résultat sera à récupérer au plus tard au J29 de la consolidation

- Les patients sont ensuite à répartir dans les groupes T1 et T2 en fonction des résultats du frottis sanguin de J8 et du myélogramme de J21 : cf. p##;

NB2 : les patients ayant une maladie résiduelle élevée ($\geq 10^{-2}$) au myélogramme de RC seront à traiter dans le groupe T2 dès que possible. Ils seront greffés en 1^{ère} RC si ils ont un donneur HLA-identique dans leur fratrie.

Cas des formes SNC(+) : ajouter une ITT au J22 (cf. p##)

FRALLE 2000. Groupe T1

Traitement des LAL T

- corticosensibles à J8
- chimiosensibles à J21
- sans MR élevée à J35-J42

(les formes ayant une MR élevée à J35-J42 sont à rattacher dès que possible au groupe T2)

CONSOLIDATION	p
INTENSIFICATION N°1	p
INTERPHASE	p
INTENSIFICATION N°2	p
ENTRETIEN	p
ANNEXES	p

NB : la lecture des schémas et du texte correspondant est COMPLEMENTAIRE. D'une manière générale les schémas indiquent le traitement de la population majoritaire du groupe. Le traitement des cas particuliers (patient SNC(+) au diagnostic, patient non irradié en prophylaxie compte tenu de son âge,...) est précisé dans le texte.

FRALLE 2000. Groupe T1

Consolidation

1^{ère} partie : à débiter si PNN + monocytes > 1000 et plaquettes > 100.000

	J1	J8	J15	J22
Lanvis				
Endoxan	Cy		Cy	
Aracytine	++	++	++	
	++	++	++	
IT triple	IT		IT	

2^{ème} partie : à débiter dès que PNN > 500 et plaquettes > 50.000

Contrôler le myélogramme à J29 avec étude de la MR

	J29	J36	J43	J50
Vincristine	V		V	
Prednisone				
Purinéthol				
Méthotrexate	M	m	M	
IT triple	IT		IT	

Lanvis	: 60 mg/m ² /j (per os)	:	J1 à J21
Endoxan	: 1.000 mg/m ² /injection (IVL 60 mn):	:	J1, J15
Aracytine	: 30 mg/m ² /injection x 2/j (SC)	:	J1-J2, J8-J9, J15-J16 (soit 12 injections en tout)
Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVD 1 mn)	:	J29 et J43
	NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION		
Prednisone	: 40 mg/m ² /j (3 prises per os)	:	J29 à J35
Purinéthol	: 50 mg/m ² /j (per os)	:	J29 à J49
Méthotrexate	: m : 25 mg/m ² /prise (per os)	:	J36
	: M : 5.000 mg/m ² /j (IVL 24h)	:	J29 et J43
	<i>Modalités d'administration du MTX-HD : cf. Annexe 9.</i>		
	<i>L'acide folinique est à débiter à H36 : cf. Annexe 10.</i>		
IT triple	: MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. Annexe 7		

NB1 : les injections de J8, J15 et de J43 sont à faire quelle que soit la NFS, en l'absence de problème clinique.

NB2 : Récupérer le résultat de l'étude de la MR faite à la RC AVANT le J29 de cette consolidation. Les patients ayant une MR $\geq 10^2$ doivent avoir un contrôle de celle ci à J29. Ils seront dans l'attente du résultat de ce contrôle traités selon les modalités du groupe B2. Si le contrôle est positif ils doivent être greffés en 1^{ère} RC en cas de donneur HLA-identique dans leur fratrie.

NB3 : le 6-MP n'est donné qu'à 50 mg/m² en raison de l'administration concomitante de MTX-HD.

NB4 : repos de J50 à J57

NB5 : Vérifier l'échographie cardiaque avant l'intensification N°1

FRALLE 2000. Groupe T1

Intensification N°1

A débiter dès que PNN > 1000 et plaquettes > 100.000

Contrôle du myélogramme avec étude de la MR à faire au J1

	J1	J8	J15	J22
Dexaméthasone	[shaded]			décroissance
Vindésine	V'	V'	V'	
Adriamycine	A	A	A	
L-ASPA	* * *	* * *	*	
IT triple	IT			

2^{ème} partie : à débiter si PNN > 1.000 et plaquettes > 100.000

	J29	J36	J43	J50
Lanvis	[shaded]			
VP16	VP	VP	VP	
Aracytine	++	++	++	
IT triple	IT			

Dexaméthasone	: 10 mg/m ² /j <u>SANS DEPASSER 10 mg</u>	: J1 à J14
	en 3 prises PO ou IV <i>Décroissance à partir de J15 et arrêt à J21</i>	
Vindésine	: 3 mg/m ² /injection (IVD 1 mn)	: J1, J8, J15
	NE PAS DEPASSER 4 mg PAR INJECTION	
Adriamycine	: 25 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	: J1, J8, J15
L- Asparaginase	: 6.000 UI/m ² /injection (IM ou IVL 60 mn)	: J3, J5, J8, J10, J12, J15
	<i>Les modalités d'utilisation de la L-asparaginase sont décrites en Annexe 8</i>	
Lanvis	: 60 mg/m ² /j (per os)	: J29 à J49
VP-16	: 150 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	: J29, J36, J43
Aracytine	: 30 mg/m ² /injection x 2/j (SC)	: J29-J30, J36-J37, J43-J44
		<i>(soit 12 injections en tout)</i>
IT triple	: MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. Annexe 7	

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

NB2 : les injections de J8, J15, J36 et de J43 sont à faire quelle que soit la NFS, en l'absence de problème clinique.

NB3 : Repos de J50 à J57



NB4 : penser à programmer un RV de radiothérapie pour les patients devant être irradiés

Cas des formes SNC(+) : ajouter une ITT au J15 (cf. p##)



FRALLE 2000. Groupe T1

Interphase

A débiter dès que PNN + monocytes > 1000 et plaquettes > 100.000

	J1	J8	J15	J22
Vincristine	V		V	
Prednisone				
Purinéthol				
Méthotrexate	M	m	M	m
IT triple	IT		IT	

2^{ème} partie à débiter si PNN > 500 et plaquettes > 50.000

	J29	J36	J43	J50
Vincristine	V		V	
Prednisone				
Purinéthol				
Méthotrexate	M	m	M	
IT triple	IT		IT	

Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVD 1mn)	:	J1, J15, J29, J43
	NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION		
Prednisone	: 40 mg/m ² /j (3 prises per os)	:	J1 à J7 / J29 à J35
Purinéthol	: 50 mg/m ² /j (per os)	:	J1 à J49
Méthotrexate	: 25 mg/m ² /prise (per os)	:	J8, J22, J36
	5.000 mg/m ² /j (IVL 24h)	:	J1, J15, J29, J43 (pas de J43 si irradié)
	Modalités d'administration du MTX-HD : cf. Annexe 9.		
	L'acide folinique est à débiter à H36 : cf. Annexe 10.		
IT triple	: MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. Annexe 7		

NB1 : le 6-MP n'est donné qu'à 50 mg/m² en raison de l'administration concomitante du MTX-HD.

NB2 : Les enfants de moins de 4 ans NE SONT PAS IRRADIES et ce quelle que soit leur leucocytose au diagnostic +++

NB3 : Repos de J50 à J57

NB4 : Vérifier l'échographie cardiaque avant l'intensification N°2

L'IRRADIATION PROPHYLACTIQUE DU SNC ne concerne que les enfants ayant plus de 100.000 leucocytes au diagnostic ET un âge > 4 ans. La dose à délivrer est de 18 Gy jusqu'à C2. L'irradiation est à faire entre J40 et J55. Ces enfants NE RECEVRONT PAS les injections du J43
+++

Cas des formes SNC(+) : irradiation CURATIVE à faire entre J40 et J55. La dose à délivrer est de 24 Gy jusqu'à C2 ; cette dose est diminuée à 18 Gy pour les moins de 4 ans. Ces enfants NE RECEVRONT PAS les injections du J43.

FRALLE 2000. Groupe T1

Intensification N°2

A débiter dès que PNN > 1000 et plaquettes > 100.000

NB : les enfants IRRADIES ne doivent plus recevoir d'ITT +++

	J1	J8	J15	J22
Prednisone	décroissance			
Vincristine	V	V	V	
Daunorubicine	D	D	D	
L-ASPA	* * *	* * *	*	
IT triple	IT			

2^{ème} partie : à débiter si PNN > 1.000 et plaquettes > 100.000

	J29	J36	J43	J50
Lanvis	décroissance			
Endoxan	Cy			
Aracytine	++	++	++	
	++	++	++	
IT triple	IT			

Prednisone	: 40 mg/m ² /j (per os en 3 prises)	:	J1 à J14
	décroissance à partir de J15 et arrêt à J21		
Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVD 1 mn)	:	J1, J8, J15
	NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION		
Daunorubicine	: 30 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	:	J1, J8, J15
L-Asparaginase	: 6.000 UI/m ² /injection (IM ou IVL 60 mn):	:	J4, J6, J8, J10, J12, J15
	Les modalités d'utilisation de la L-asparaginase sont décrites en Annexe 8		
Lanvis	: 60 mg/m ² /j (per os)	:	J29 à J49
Endoxan	: 1.000 mg/m ² /j (IVL 60 mn)	:	J29
Aracytine	: 30 mg/m ² /injection x 2/j (SC)	:	J29-J30, J36-J37, J43-J44
			(soit 12 injections en tout)
IT triple	: MTX + Ara-C + corticoïde : posologies :	cf. Annexe 7	

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

NB2 : les injections de J8, J15, J36 et de J43 sont à faire quelle que soit la NFS, en l'absence de problème clinique.

NB3 : Repos de J50 à J57

FRALLE 2000. Groupe T1

Traitement d'entretien

La durée du traitement d'entretien est de 18 mois à partir du J1 de la RI N°1.

Il est à débiter à J57 de l'intensification N°2 si PNN >1000 et plaquettes > 100.000

- Le traitement d'entretien associé :

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

+

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

- Vincristine : 1,5 mg/m² par injection (sans dépasser 2 mg)
- Prednisone : 40 mg/m²/j en 3 prises per os pendant 7 jours

+

Chez les enfants non irradiés : 3 IT triples à raison de 1 tous les 3 mois.

En débutant à la RI N°3 (RI N°3, 6, 9) :

IT triple : MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. *Annexe 7*

NB : les RI sont à faire toutes les 4 semaines. Conditions : PNN > 500, plaquettes > 100.000

Récapitulatif des IT chez les enfants SANS atteinte méningée au diagnostic :

Nombre d'IT	1) Enfants non irradiés	2) Enfants irradiés
	Préphase : 1	Préphase : 1
	Induction : 2	Induction : 2
	Consolidation : 4	Consolidation : 4
	Intensification N°1 : 2	Intensification N°1 : 2
	Interphase : 4	Interphase : 3
	Intensification N°2 : 2	Intensification N°2 : 0
	Entretien : 3	Entretien : 0
	<i>Soit 18 en tout</i>	<i>Soit 18 en tout</i>

NB : pour les patients SNC(+) au diagnostic : 14 ITT : cf. p##

NE PAS FAIRE d'IT après l'irradiation

FRALLE 2000. Groupe T1

Entretien : modalités d'adaptation

- **OBJECTIF** : maintenir les PNN entre **800 et 1200** SANS LYMPHOPENIE < 500
SANS 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 aplasiant. La NFS doit néanmoins être systématiquement contrôlée en cas de fièvre ou de problème clinique.

- **MODIFICATION DES POSOLOGIES** :

1) – **Augmentation des posologies** : Ces modifications ne doivent pas être trop fréquentes +++.

- En général les augmentations de traitement sont à décider après 2 mois d'observation avec un traitement stable.
- 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**. Ensuite le 6-MP sera augmenté seul.

2) - **Diminution des posologies.**

- Les critères **d'arrêt du traitement** sont : **PNN < 500** ou **SGPT > 10N** ou **Lymphocytes < 500**. 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 elle 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 d'une semaine puis reprise en diminuant le 6-MP d'1/3. 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	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	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. Groupe T2

Traitement des LAL T de haut risque ayant :

- soit une corticorésistance à J8
- soit une chimiorésistantes à J21
- soit une MR élevée à J35-J42

CONSOLIDATION	p
INTENSIFICATION N°1	p
INTERPHASE	p
INTENSIFICATION N°2	p
ENTRETIEN	p
ANNEXES	p

NB : la lecture des schémas et du texte correspondnant est COMPLEMENTAIRE. D'une manière générale les schémas indiquent le traitement de la population majoritaire du groupe. Le traitement des cas particuliers (patient SNC(+) au diagnostic, patient non irradié en prophylaxie compte tenu de son âge,...) est précisé dans le texte.

FRALLE 2000. Groupe T2 Consolidation (1)

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

1^{ère} cure : type VEDA

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Dexaméthasone							
Vincristine	V						
Aracytine	+	+	+	+			
VP-16			VP	VP	VP		
IT triple					IT		
G-CSF							G-CSF →

Dexaméthasone	: 20 mg/m ² /j (en 3prises 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
Aracytine	: 2.000 mg/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 triple	: MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. Annexe 7		
G-CSF (Granocyte ^R)	: 5 µg/kg/injection en SC	:	à partir de J7

NB1 : la cure suivante (COPADM²⁰⁰⁰) doit être faite au J21 ou plus tôt en l'absence de problème clinique, et si les critères hématologiques le permettent : PNN+monocytes > 1.000 et plaquettes > 100.000

NB2 : vérifier échographie cardiaque avant le COPADM²⁰⁰⁰

NB3 : récupérer le résultat de l'évaluation de la MR faite à J35 avant la cure de COPADM

FRALLE 2000. Groupe T2

Consolidation (2)

2^{ème} cure : type COPADM²⁰⁰⁰ :

NB : penser à contrôler le myélogramme pour étude de la MR

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	
Prednisone									
Vincristine	V							V	
Adriamycine		A							
Méthotrexate	M								
Endoxan		Cy	Cy	Cy	Cy				
ITtriple		IT							

Prednisone	: 40 mg/m ² /j (3 prises per os ou IV)	:	J1 à J5
Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVD 1 mn)	:	J1, J8
	NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION		
Adriamycine	: 40 mg/m ² /j (IVL 60 mn)	:	J2
Méthotrexate	: 5.000 mg/m ² /j (IVL 24h)	:	J1
	<i>Modalités d'administration du MTX-HD : cf. Annexe 9.</i>		
	<i>L'acide folinique est à débiter à H36 : cf. Annexe 10.</i>		
Endoxan	: 500 mg/m ² /injection x 2/j (IVL 30 mn)	:	J2, J3 (dose totale : 2 g/m ²)
IT triple	: MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. Annexe 7		

NB1 : pas de G-CSF systématique pour ce type de cure.

NB2 : la cure suivante (VEDA N°2) doit être faite au J21 ou plus tôt en l'absence de problème et si les critères hématologiques le permettent : PNN+monocytes > 1.000 et plaquettes > 100.000

FRALLE 2000. Groupe T2

Consolidation (3)

3^{ème} cure : type VEDA (identique à la première cure) :

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Dexaméthasone							
Vincristine	V						
Aracytine	+	+	+	+			
VP-16				VP	VP	VP	
IT triple					IT		
G-CSF							G-CSF →

Dexaméthasone	: 20 mg/m ² /j (en 3prises per os ou IV)	:	J1 à J5
Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVD 1 mn)	:	J1
	NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION		
Aracytine	: 2.000 mg/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 triple	: MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. <i>Annexe 7</i>		
G-CSF (Granocyte ^R)	: 5 µg/kg/injection en SC	:	à partir de J7

NB : Vérifier l'échographie cardiaque avant l'intensification N°1

NB2 : l'intensification doit être faite dès que PNN > 1000 et plaquettes > 100.000

FRALLE 2000. Groupe T2

Intensification N°1

A débiter dès que PNN > 1000 et plaquettes > 100.000

Contrôle du myélogramme avec étude de la MR à faire au J1 de l'intensification

	J1	J8	J15	J22
Dexaméthasone				décroissance
Vindésine	V'	V'	V'	
Adriamycine	A	A	A	
L-ASPA	* * *	* * *	*	
	A	A	A	
IT triple	IT		IT	

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

	J29	J36	J43	J50
Lanvis				
VP-16	VP	VP	VP	
Aracytine	++	++	++	
	++	++	++	
IT triple	IT			

Dexaméthasone	: 10 mg/m ² /j <u>SANS DEPASSER 10 mg</u>	: J1 à J14
	en 3 prises PO ou IV <i>Décroissance à partir de J15 et arrêt à J21</i>	
Vindésine	: 3 mg/m ² /injection (IVL 1 mn)	: J1, J8, J15
	NE PAS DEPASSER 4 mg PAR INJECTION	
Adriamycine	: 25 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	: J1, J8, J15
L-Asparaginase	: 6.000 UI/m ² /injection (IM ou IVL 60 mn)	: J3, J5, J8, J10, J12, J15
	<i>Les modalités d'utilisation de la L-asparaginase sont décrites en Annexe 8</i>	

Lanvis	: 60 mg/m ² /j (per os)	: J29 à J49
VP-16	: 150 mg/m ² /injection (IVL 30 mn)	: J29, J36, J43
Aracytine	: 30 mg/m ² /injection x 2/j (SC)	: J29-J30, J36-J37, J43-J44
		<i>(soit 12 injections en tout)</i>
IT triple	: MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. <i>Annexe 7</i>	

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

NB2 : les injections de J8, J15, J36 et J43 sont à faire quelle que soit la NFS si absence de problème clinique.

NB3 : les patients greffés ne reçoivent pas la deuxième partie de l'intensification.

NB4 : repos de J50 à J57

NB5 : penser à programmer un RV de radiothérapie pour les patients devant être irradiés

Cas des formes SNC(+) : ajouter une ITT au J43 (cf. p##)

FRALLE 2000.Groupe T2

Interphase

A débiter dès que PNN + monocytes > 1000 et plaquettes > 100.000

	J1	J8	J15	J22
Vincristine	V		V	
Prednisone	[hatched bar]			
Purinéthol	[solid grey bar]			
Méthotrexate	M	m	M	m
IT triple	IT		IT	

2^{ème} partie à débiter si PNN > 500 et plaquettes > 50.000

	J29	J36	J43	J50
Vincristine	V			
Prednisone	[hatched bar]			
Purinéthol	[solid grey bar]			(repos)
Méthotrexate	M	m		
IT triple	IT			

IRRADIATION DU SNC : J40 à J55
si âge > 4 ans

Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVD 1 mn) :	J1, J15, J29 (+ J43 si non irradié)
	NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION	
Prednisone	: 40 mg/m ² /j (3 prises per os) :	J1 à J7 / J29 à J35
Purinéthol	: 50 mg/m ² /j (per os) :	J1 à J49
Méthotrexate	: m : 25 mg/m ² /prise (per os) :	J8, J22, J36
	M : 5.000 mg/m ² /j (IVL 24h) :	J1, J15, J29 (+ J43 si non irradié)

Modalités d'administration du MTX-HD : cf. Annexe 9.

L'acide folinique est à débiter à H36 : cf. Annexe 10.

IT triple : MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. Annexe 7

IRRADIATION PROPHYLACTIQUE pour tous les patients âgés de plus de 4 ans. Elle est à faire entre J40 et J55. La dose à délivrer est de 18 Gy jusqu'à C2. Les enfants de moins de 4 ans, non irradiés, recevront une vincristine supplémentaire et une cure de MTX à 5.000 mg/m² + ITT, à faire au J43.

NB1 : la posologie du 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.

NB3 : les enfants de moins de 4 ans ne sont pas irradiés et reçoivent un 4^{ème} MTX-HD avec IT.

NB4 : repos de J50 à J57.

NB5 : Contrôler l'échographie cardiaque avant l'intensification N°2

Cas des formes SNC(+) : l'irradiation CURATIVE est à faire entre J40 et J55. La dose à délivrer est de 24 Gy jusqu'à C2 ; cette dose est diminuée à 18 Gy pour les moins de 4 ans.

FRALLE 2000. Groupe T2

Intensification N°2

A débiter dès que PNN > 1000 et plaquettes > 100.000

NB : les enfants irradiés ne doivent plus recevoir d'ITT

	J1	J8	J15	J22
Prednisone	décroissance			
Vincristine	V	V	V	
Daunorubicine	D	D	D	
L-ASPA	* * *	* * *	*	

2^{ème} partie : à débiter si PNN > 1.000 et plaquettes > 100.000

	J29	J36	J43	J50
Lanvis	décroissance			
Endoxan	Cy			
Aracytine	++	++	++	
	++	++	++	

Prednisone	: 40 mg/m ² /j (en 3 prises per os)	: J1 à J15
	décroissance à partir de J15 et arrêt à J21	
Vincristine	: 1,5 mg/m ² /injection (IVD 1 mn)	: J1, J8, J15
	NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION	
L-Asparaginase	: 6.000 UI/m ² /injection (IM ou IVL 60 mn):	J3, J5, J8, J10, J12, J15
	Les modalités d'utilisation de la L-asparaginase sont décrites en Annexe 8	
Daunorubicine	: 30 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	: J1, J8, J15
Lanvis	: 60 mg/m ² /j (per os)	: J29 à J49
Endoxan	: 1.000 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)	: J29
Aracytine	: 30 mg/m ² /injection x 2/j (SC)	: J29-J30, J36-J37, J43-J44
		(soit 12 injections en tout)

LES ENFANTS AGES DE MOINS DE 4 ANS, NON IRRADIES, doivent recevoir une ITT au J1 et au J29 +++

IT triple : MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. Annexe 7

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

NB2 : les injections de J8, J15, J36 et de J43 sont à faire quelle que soit la NFS, en l'absence de problème clinique.

NB3 : Repos de J50 à J57

FRALLE 2000. Groupe T2

Traitement d'entretien

- La durée du traitement d'entretien est de 18 mois.
- Il est à débiter au J57 de l'intensification N°2 si PNN >1000 et plaquettes > 100.000

- Le traitement d'entretien associé :

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

+

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

- Vincristine : 1,5 mg/m² par injection (sans dépasser 2 mg)
- Prednisone : 40 mg/m²/j en 3 prises per os pendant 7 jours

+

Chez les enfants non irradiés, 3 IT triples en entretien à raison de 1 tous les 3 mois.
En débutant à la RI N°3 (RI N°3, 6, 9) :

IT triple : MTX + Ara-C + corticoïde : posologies : cf. Annexe 2.

NB : les RI sont à faire toutes les 4 semaines. Conditions : PNN > 500, plaquettes > 100.000

Récapitulatif des IT chez les enfants sans atteinte méningée au diagnostic :

Nombre d'IT	1) Enfants irradiés	2) Enfants non irradiés
	Préphase : 1	Préphase : 1
	Induction : 2	Induction : 2
	Consolidation : 3	Consolidation : 3
	Intensification N°1 : 3	Intensification N°1 : 3
	Interphase : 3	Interphase : 4
	Intensification N°2 : 0	Intensification N°2 : 2
	Entretien : 0	Entretien : 3
	<i>Soit 12 au total</i>	<i>Soit 18 au total</i>

NB : pour les patients SNC(+) au diagnostic : 14 ITT : cf. p##
NE PAS FAIRE d'IT après l'irradiation

FRALLE 2000. Groupe T2

Entretien : modalités d'adaptation

- OBJECTIF : maintenir les PNN entre 800 et 1200	SANS LYMPHOPENIE < 500 SANS 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 aplasiant. La NFS doit néanmoins être systématiquement contrôlée en cas de fièvre ou de problème clinique.

- MODIFICATION DES POSOLOGIES :

1) – **Augmentation des posologies** : Ces modifications ne doivent pas être trop fréquentes +++.

- En général les augmentations de traitement sont à décider après 2 mois d'observation avec un traitement stable.
- 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**. Ensuite le 6-MP sera augmenté seul.

2) - **Diminution des posologies.**

- Les critères **d'arrêt du traitement** sont : **PNN < 500** ou **SGPT > 10N** ou **Lymphocytes < 500**. 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 elle 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 d'une semaine puis reprise en diminuant le 6-MP d'1/3. 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	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	Augmenter d'1/4 6-MP et MTX	Diminuer le MTX d'1/3 en cas "d'hépatite clinique"	ARRET du MTX (1 semaine)