

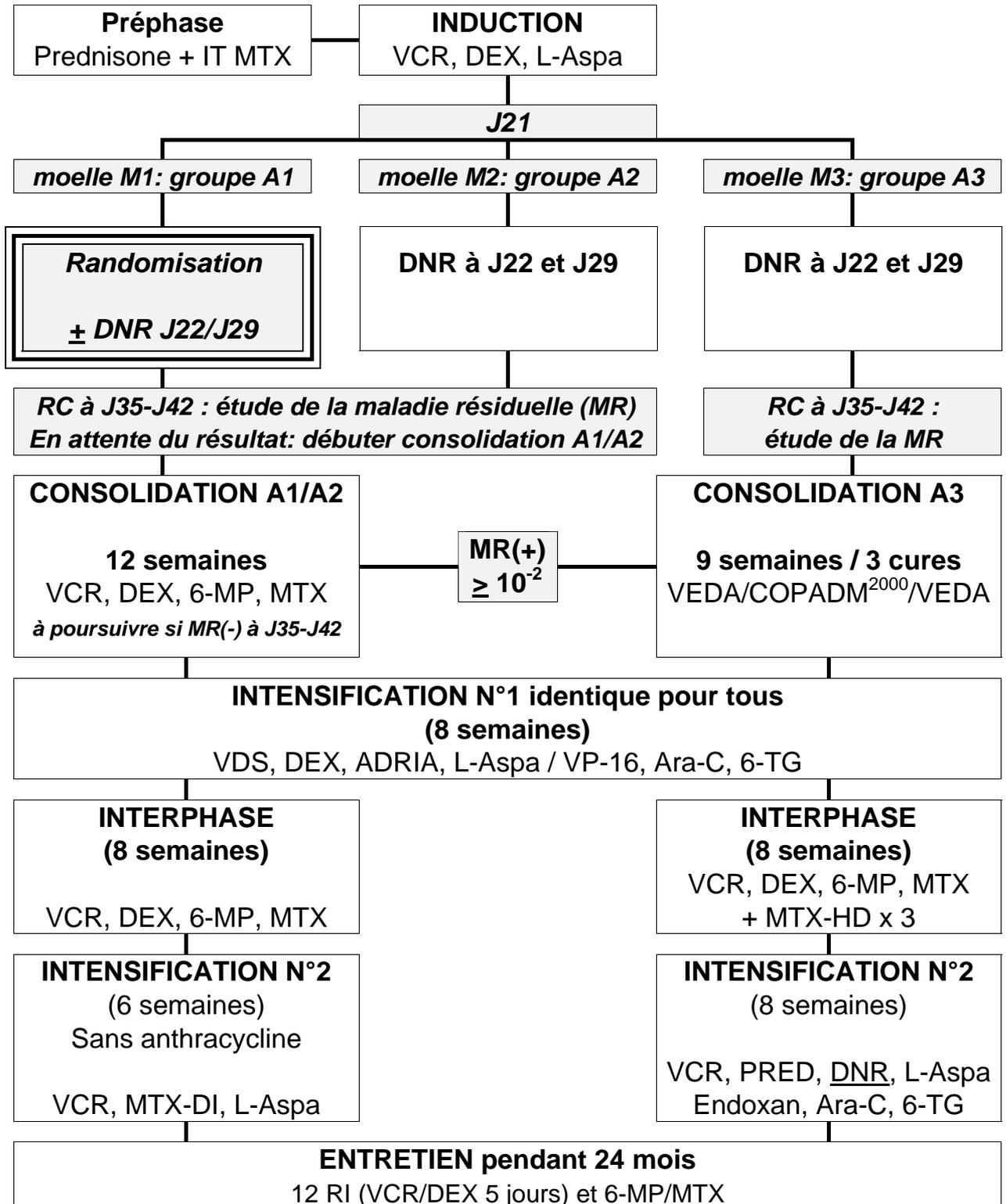
FRALLE 2000-A

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	IT	

PREDNISONNE (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

Induction : débute à J8 +++

Le myélogramme de J21 est décisionnel : pour les patients chimiosensibles, la DAUNORUBICINE est randomisée à J21 +++

	J8	J14 J15					J22			J29	
Dexaméthasone	[Barre d'administration]									décroissance	
Vincristine	V						V				V
L-ASPA		*	*	*	*	*	*	*	*		
± Daunorubicine							± D			± D	
IT simple		IT									
Dexaméthasone	: 6 mg/m ² /j (<u>en 3 prises, per os ou IV</u>)					: J8 à J28					
	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.										
L-Asparaginase	: 6.000 UI/m² (IM ou IVL 60 mn)					: 9 injections entre J10 et J26.					
Daunorubicine	: 40 mg/m ² /injection (IVL 60 mn)					: J22, J29					
(patients randomisés +)											
IT simple	: à J14 MTX : posologie : cf. Annexe 6										

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

Le myélogramme de J21 est décisionnel en ce qui concerne l'administration des anthracyclines :

Moelle M1 : randomisation à J21, puis traitement selon le groupe A1.

Moelle M2 ou M3 : pas de randomisation à J21 et administration

systématique d'anthracycline. Après la RC :

- *Patients ayant eu une moelle M2 à J21 : à traiter dans le groupe A2.*

- *Patients ayant eu une moelle M3 à J21 : à traiter dans le groupe A3.*

Le myélogramme de fin d'induction doit être réalisé au plus tard à J42 et doit comporter une évaluation de la maladie résiduelle +++ (cf. Annexe 18) : le résultat sera connu 2 à 3 semaines après soit avant le J21 de la consolidation. Les patients ayant une maladie résiduelle élevée ($\geq 10^{-2}$) seront rattachés à la consolidation du groupe A3 à partir du VEDA N°1 à faire dès que possible (cf. p32). Un contrôle de la MR médullaire sera systématiquement fait avant de débiter le VEDA.

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/mm³ et plaquettes > 100.000/mm³.

Vincristine	J1 J2 V	J8 V	J15	J22
Dexaméthasone				
Purinéthol				
Méthotrexate		M	m	m
IT simple	IT			
Vincristine	J29 J30 V	J36 V	J43	J50
Dexaméthasone				
Purinéthol				
Méthotrexate		M	m	m
IT simple	IT			
Vincristine	J57 J58 V	J64 V	J71	J78
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/mm³ et les plaquettes > 50.000/mm³

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					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				(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) décroissance à partir de J15 et arrêt à J21	: 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/mm³ et plaquettes > 100.000/mm³

	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/mm³ et les plaquettes > 50.000/mm³

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	J2	J10	J20	J30
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	<u>Soit 18 au total</u>
		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/mm³ et plaquettes > 100.000/mm³

	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/mm³ et les plaquettes > 50.000/mm³

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 (<u>8 g/m² en tout</u>)
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/m ² /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 ≥ 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)	:	J1
	NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION		
Méthotrexate	: 5.000 mg/m ² /j (IVL 24h)	:	J1 : cf. Annexe 7.
	Rescue par l'acide folinique à débiter à H36 du MTX	:	cf. Annexe 8.
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. Consolidation (3)

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

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
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 (<u>8 g/m² en tout</u>)
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 ≥ à 1.000/mm ³ pendant 3 j						

FRALLE 2000-A

Groupe A3. Intensification N°1

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

	J1	J3	J8	J15	J22
Dexaméthasone					Décroissance
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				
VP-16	VP	VP	VP	
Aracytine	++	++	++	
IT simple	IT			
Dexaméthasone	: 10 mg/m ² /j sans dépasser 10 mg/j		: J1 à J15	
	en 3 prises, IV ou per os. <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			
L-Asparaginase	: 6.000 UI/m ² /injection (IVL 60 mn ou IM)		: 6 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 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 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 : la chimiothérapie de J15 et de J43 est à faire quelle que soit la NFS, en l'absence de problème clinique

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					(repos)
Méthotrexate	M	M	M	m	
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/m²/j (en 3 prises per os) : J1 à J15
décroissance à partir de J15 et arrêt à J21

Vincristine : 1,5 mg/m²/injection (IVL 1 mn) : J1, J8, J15
 NE PAS DEPASSER 2 mg PAR INJECTION

L-Asparaginase : 6.000 UI/m²/injection (IVL 60 mn ou IM) : 6 injections entre **J3** et **J15**

Daunorubicine : 30 mg/m²/injection (IVL 60 mn) : J1, J8, J15

Lanvis : 60 mg/m²/j (per os) : J29 à J49

Endoxan : 1 g/m²/j (IVL 60 mn) : J29

Aracytine : 30 mg/m²/injection : x 2/j (SC) : J29-J30, J36-J37, J43-J44
(soit 8 injections en tout)

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 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)