

# Leucémies aiguës lymphoblastiques

# I - Leucémies aiguës lymphoblastiques de moins de 20 ans : protocole FRALLE 2000

## I.1 - Groupe B

**Le début de l'induction est commune aux groupes B1 et B2.  
Les différents groupes sont définis à J21.**

### I.1.1 - Induction commune

#### I.1.1.1 - Préphase évaluant la corticosensibilité :

Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> J1 à J7

Methotrexate 15 mg IT **sans** cortisone

*La corticosensibilité s'évalue à J8 sur un frottis sanguin montrant blastes < 1000/mm<sup>3</sup>.*

#### I.1.1.2 - Induction première partie :

Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO ou IV de J8 à J21

Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> J8 J15

Daunorubicine 40 mg/m<sup>2</sup> J8 J15

L-Asparaginase 6000 UI/m<sup>2</sup> J10 J12 J14 J16 J18 J20

PL triple à J8 et J15 (MTX 15 mg, Ara-C 40 mg, DepoM 40 mg)

### I.1.2 - Groupe B1 :

Tous les critères doivent être réunis :

- absence d'hypoploïdie  $\leq 44$
- absence de t(4 ;11), t(9 ;22)
- absence des transcrits *MLL-AF4* ou *bcr-abl*
- corticosensibilité à J8
- chimiosensibilité à J21

#### I.1.2.1 - Induction deuxième partie :

Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO ou IV de J22 à J28

Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> J22 J29

Daunorubicine 40 mg/m<sup>2</sup> J22

L-Asparaginase 6000 UI/m<sup>2</sup> J22 J24 J26

Le myélogramme d'évaluation doit être fait entre J35 et J42

#### I.1.2.2 - Consolidation :

Lanvis 60 mg/m<sup>2</sup> PO de J1 à J21

Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 J15

Cytarabine 30 mg/m<sup>2</sup> x 2 en SC J1-J2, J8-J9, J15-J16

Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> J29 J43

Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises IV ou PO J29 à J35

Purinethol 50 mg/m<sup>2</sup> PO J29 à J49

Methotrexate 25 mg/m<sup>2</sup> PO J36

Methotrexate 5000 mg IVC sur 24h J29 et J43

Acide folinique à débiter à H36

PL triple à J29 et J43

### **I.1.2.3 - Intensification 1 :**

Dexamethasone 10 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO ou IV J1 à J15  
Vindesine 3 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 J15  
L-Asparaginase 6000 UI/m<sup>2</sup> J3 J5 J7 J9 J11 J13  
Daunorubicine 25 mg/m<sup>2</sup> IV J1 J8 J15  
Lanvis 60 mg/m<sup>2</sup> PO de J29 à J49  
Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> J29 J36 J43  
Cytarabine 30 mg/m<sup>2</sup> x 2 en SC J29-J30, J36-J37, J43-J44  
PL triple à J1

### **I.1.2.4 - Interphase :**

Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> J1 J15 J29 J43  
Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises IV ou PO J1 à J7 et de J29 à J35  
Purinethol 50 mg/m<sup>2</sup> PO J1 à J49  
Methotrexate 25 mg/m<sup>2</sup> PO J8 J15 J22 J29 J36 J43  
Methotrexate 5000 mg/m<sup>2</sup> IVC sur 24h J1 et J29  
Acide folinique à débiter à H36  
PL triple à J1 et J29

### **I.1.2.5 - Intensification 2 :**

Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises IV ou PO J1 à J15  
Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 J15  
L-Asparaginase 6000 UI/m<sup>2</sup> J3 J5 J7 J9 J11 J13  
Daunorubicine 30 mg/m<sup>2</sup> IV J1 J8 J15  
Lanvis 60 mg/m<sup>2</sup> PO de J29 à J49  
Endoxan 1000 mg/m<sup>2</sup> IV J29  
Cytarabine 30 mg/m<sup>2</sup> x 2 en SC J29-J30, J36-J37, J43-J44  
PL triple à J1 et J29

### **I.1.2.6 - Traitement d'entretien :**

La durée du traitement d'entretien est de 24 mois  
Purinethol 75 mg/m<sup>2</sup> PO en continu  
Methotrexate 25 mg/m<sup>2</sup>/semaine PO  
12 réinductions mensuelles à faire pendant la 1ère année :  
Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> IVL J1  
Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO J1 à J7  
PL triple : 1 tous les 3 mois soit 4 au total

### **I.1.3 - Groupe B2 :**

Un seul critère est suffisant :

- Présence d'hypoploidie  $\leq 44$
- Présence de t(4 ;11), t(9 ;22)
- Présence des transcrits *MLL-AF4* ou *bcr-abl*
- Corticorésistance à J8
- Chimiorésistance à J21

### **I.1.3.1 - Induction deuxième partie :**

Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO ou IV de J22 à J28  
Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> J22 J29  
L-Asparaginase 6000 UI/m<sup>2</sup> J22 J24 J26  
Cyclophosphamide 1000 mg/m<sup>2</sup> J22  
Daunorubicine 40 mg/m<sup>2</sup> J22 J23

Le myélogramme d'évaluation doit être fait entre J35 et J42

### **I.1.3.2 - Consolidation :**

*Première cure : VEDA :*

Dexamethasone 20 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO ou IV J1 à J5  
Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV J1  
Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> x2/j IV J1 J2  
Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> IV J3 J4 J5  
GCSF 5 mcg/kg/j SC à partir de J7  
PL triple à J5

*Deuxième cure : COPADM :*

Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO ou IV J1 à J5  
Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV J1  
Methotrexate 5000 mg/m<sup>2</sup> IVC sur 24h J1  
Acide folinique à débiter à H36  
Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> x2/j IV J2 J3  
Doxorubicine 40 mg/m<sup>2</sup> IV J2  
PL triple J1

*Troisième cure : VEDA :*

Dexamethasone 20 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO ou IV J1 à J5  
Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV J1  
Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> x2/j IV J1 J2  
Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> IV J3 J4 J5  
GCSF 5 mcg/kg/j SC à partir de J7  
PL triple à J5

### **I.1.3.3 - Intensification 1 :**

*Première partie :*

Dexamethasone 10 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO ou IV J1 à J15  
Vindesine 3 mg/m<sup>2</sup> IVL J1 J8 J15  
L-Asparaginase 6000 UI/m<sup>2</sup> J3 J5 J7 J9 J11 J13  
Daunorubicine 25 mg/m<sup>2</sup> IV J1 J8 J15

*Deuxième partie :*

Lanvis 60 mg/m<sup>2</sup> PO de J29 à J49  
Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> J29 J36 J43  
Cytarabine 30 mg/m<sup>2</sup> x 2 en SC J29-J30, J36-J37, J43-J44  
PL triple à J1 et J29

Les patients allogreffés ne reçoivent pas la 2<sup>ème</sup> partie de l'intensification

### **I.1.3.4 - Interphase :**

Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> J1 J15 J29 +/-J43 selon irradiation  
Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises IV ou PO J1 à J7 et de J29 à J35  
Purinethol 50 mg/m<sup>2</sup> PO J1 à J49  
Methotrexate 25 mg/m<sup>2</sup> PO J8 J22 J29 J36 +/-J43  
Methotrexate 5000 mg/m<sup>2</sup> IVC sur 24h J1 J15 J29 +/-J43  
Acide folinique à débiter à H36  
PL triple à J1 J15 J29  
Irradiation du SNC de J40 à J55

### **I.1.3.5 - Intensification 2 :**

Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises IV ou PO J1 à J15  
Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 J15  
L-Asparaginase 6000 UI/m<sup>2</sup> J3 J5 J7 J9 J11 J13  
Daunorubicine 30 mg/m<sup>2</sup> IV J1 J8 J15  
Lanvis 60 mg/m<sup>2</sup> PO de J29 à J49  
Endoxan 1000 mg/m<sup>2</sup> IV J29  
Cytarabine 30 mg/m<sup>2</sup> x 2 en SC J29-J30, J36-J37, J43-J44  
PL triple à J1 et J29

### **I.1.3.6 - Traitement d'entretien :**

La durée du traitement d'entretien est de 24 mois

Purinethol 75 mg/m<sup>2</sup> PO en continu

Methotrexate 25 mg/m<sup>2</sup>/semaine PO

12 réinductions mensuelles à faire pendant la 1ère année :

Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> IVL J1

Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO J1 à J7

PL triple : 1 tous les 3 mois soit 4 au total pour les non irradiés

## **I.2 - Groupe T :**

**Le début de l'induction est commune aux groupes T1 et T2.**

**Les différents groupes sont définis à J21.**

### **I.2.1 - Induction commune**

Préphase évaluant la corticosensibilité :

Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> J1 à J7

Methotrexate 15 mg IT **sans** cortisone

*La corticosensibilité s'évalue à J8 sur un frottis sanguin montrant blastes < 1000/mm<sup>3</sup>.*

*Induction :*

Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO ou IV de J8 à J21

Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> J8 J15 J22 J29

L-Asparaginase 6000 UI/m<sup>2</sup> J10 J12 J14 J16 J18 J20 J22 J24 J26

Cyclophosphamide 1000 mg/m<sup>2</sup> IV J8

Daunorubicine 40 mg/m<sup>2</sup> IV J8 J9 J10 J15

PL triple à J8 et J15 (MTX 15 mg, Ara-C 40 mg, DepoM 40 mg)

### **I.2.2 - Groupe T1**

2 critères doivent être réunis

- corticosensibilité à J8
- chimiosensibilité à J21
- chimiosensibilité à J35 MDR < 10<sup>-2</sup>

#### **I.2.2.1 - Consolidation :**

Lanvis 60 mg/m<sup>2</sup> PO de J1 à J21

Cyclophosphamide 1000 mg/m<sup>2</sup> IV J1 J15

Cytarabine 30 mg/m<sup>2</sup> x 2 en SC J1-J2, J8-J9, J15-J16

Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> J29 J43

Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises IV ou PO J29 à J35

Purinethol 50 mg/m<sup>2</sup> PO J29 à J49

Methotrexate 25 mg/m<sup>2</sup> PO J36

Methotrexate 5000 mg/m<sup>2</sup> IVC sur 24h J29 et J43

Acide folinique à débiter à H36

PL triple à J1 J15 J29 J43

#### **I.2.2.2 - Intensification 1 :**

Dexaméthasone 6 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO ou IV J1 à J15

Vindesine 3 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 J15

L-Asparaginase 6000 UI/m<sup>2</sup> J3 J5 J7 J9 J11 J13

Daunorubicine 25 mg/m<sup>2</sup> IV J1 J8 J15

Lanvis 60 mg/m<sup>2</sup> PO de J29 à J49

Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> J29 J36 J43

Cytarabine 30 mg/m<sup>2</sup> x 2 en SC J29-J30, J36-J37, J43-J44

PL triple à J1

### **I.2.2.3 - Interphase :**

Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> J1 J15 J29 +/-J43 selon irradiation  
Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises IV ou PO J1 à J7 et de J29 à J35  
Purinethol 50 mg/m<sup>2</sup> PO J1 à J49  
Methotrexate 25 mg/m<sup>2</sup> PO J8 J22 J29 J36  
Methotrexate 5000 mg/m<sup>2</sup> IVC sur 24h J1 J15 J29 +/-J43  
Acide folinique à débiter à H36  
PL triple à J1 J15 J29 J43  
Irradiation du SNC de J40 à J55

### **I.2.2.4 - Intensification 2 :**

Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises IV ou PO J1 à J15  
Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 J15  
L-Asparaginase 6000 UI/m<sup>2</sup> J3 J5 J7 J9 J11 J13  
Daunorubicine 30 mg/m<sup>2</sup> IV J1 J8 J15  
Lanvis 60 mg/m<sup>2</sup> PO de J29 à J49  
Endoxan 1000 mg/m<sup>2</sup> IV J29  
Cytarabine 30 mg/m<sup>2</sup> x 2 en SC J29-J30, J36-J37, J43-J44  
PL triple à J1 et J29 si non irradié

### **I.2.2.5 - Traitement d'entretien :**

La durée du traitement d'entretien est de 24 mois  
Purinethol 75 mg/m<sup>2</sup> PO en continu  
Methotrexate 25 mg/m<sup>2</sup>/semaine PO  
12 réinductions mensuelles à faire pendant la 1<sup>ère</sup> année :  
Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> IVL J1  
Dexaméthasone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO J1 à J7  
PL triple : 1 tous les 3 mois soit 4 au total

## **I.2.3 - Groupe T2**

1 seul critère est suffisant :

- corticorésistance à J8
- chimiorésistance à J21
- chimiorésistance à J35 MDR > 10<sup>-2</sup>

### **I.2.3.1 - Consolidation :**

*Première cure : VEDA :*

Dexaméthasone 20 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO ou IV J1 à J5  
Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV J1  
Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> x2/j IV J1 J2  
Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> IV J3 J4 J5  
GCSF 5 mcg/kg/j SC à partir de J7  
PL triple à J5

*Deuxième cure : COPADM :*

Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO ou IV J1 à J5  
Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV J1-J8  
Methotrexate 5000 mg/m<sup>2</sup> IVC sur 24h J1  
Acide folinique à débiter à H36  
Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> x2/j IV J2 J3  
Doxorubicine 40 mg/m<sup>2</sup> IV J2  
PL triple J1

*Troisième cure : VEDA :*

Dexaméthasone 20 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO ou IV J1 à J5  
Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV J1  
Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> x2/j IV J1 J2  
Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> IV J3 J4 J5  
GCSF 5 mcg/kg/j SC à partir de J7  
PL triple à J5

**I.2.3.2 - Intensification 1 :**

1<sup>ère</sup> partie

Dexaméthasone 6 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO ou IV J1 à J15  
Vindesine 3 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 J15  
L-Asparaginase 6000 UI/m<sup>2</sup> J3 J5 J7 J9 J11 J13  
Daunorubicine 25 mg/m<sup>2</sup> IV J1 J8 J15

2<sup>ème</sup> partie

Lanvis 60 mg/m<sup>2</sup> PO de J29 à J49  
Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> J29 J36 J43  
Cytarabine 30 mg/m<sup>2</sup> x 2 en SC J29-J30, J36-J37, J43-J44  
PL triple à J1 et J29

Les patients allogreffés ne reçoivent pas la 2<sup>ème</sup> partie de l'intensification

**I.2.3.3 - Interphase :**

Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> J1 J15 J29 +/- J43 selon irradiation  
Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises IV ou PO J1 à J7 et de J29 à J35  
Purinethol 50 mg/m<sup>2</sup> PO J1 à J49  
Méthotrexate 25 mg/m<sup>2</sup> PO J8 J22 J29 J36  
Méthotrexate 5000 mg/m<sup>2</sup> IVC sur 24h J1 J15 J29 +/- J43  
Acide folinique à débiter à H36  
PL triple à J1 J15 J29 J43  
Irradiation du SNC de J40 à J55

**I.2.3.4 - Intensification 2 :**

Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises IV ou PO J1 à J15  
Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 J15  
L-Asparaginase 6000 UI/m<sup>2</sup> J3 J5 J7 J9 J11 J13  
Daunorubicine 30 mg/m<sup>2</sup> IV J1 J8 J15  
Lanvis 60 mg/m<sup>2</sup> PO de J29 à J49  
Endoxan 1000 mg/m<sup>2</sup> IV J29  
Cytarabine 30 mg/m<sup>2</sup> x 2 en SC J29-J30, J36-J37, J43-J44  
PL triple à J1 et J29 si non irradié

**I.2.3.5 - Traitement d'entretien :**

La durée du traitement d'entretien est de 24 mois

Purinethol 75 mg/m<sup>2</sup> PO en continu

Méthotrexate 25 mg/m<sup>2</sup>/semaine PO

12 réinductions mensuelles à faire pendant la 1<sup>ère</sup> année :

Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> IVL J1

Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> en 3 prises PO J1 à J7

PL triple : 1 tous les 3 mois soit 4 au total

## II - Leucémies aiguës lymphoblastiques

### De plus de 20 ans et de moins de 60 ans non Ph1+ :

**II.1 - Protocole CCPRB : Protocole GRALL : Option 1** : Protocole multicentrique testant la faisabilité d'une approche thérapeutique adaptée au risque dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte jeune

II.1.1 - Critères d'éligibilité :

Age : 15 à 59 ans  
LAL1 ou LAL2 au diagnostic  
Blastes médullaires >20%  
Aucun traitement préalable

II.1.2 - Traitement :

#### **II.1.2.1 - Pré-phase :**

J-7 à J-1 avec un maximum de J-10 à J-1  
Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> PO ou Solumédrol 48mg/m<sup>2</sup> IV  
PL simple : Methotrexate 15 mg IT entre J-7 (J-10) et J-4

#### **II.1.2.2 - Induction :**

##### Première partie J1 à J14 :

Evaluation de la corticosensibilité. J0 n'existe pas  
Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> PO J1 à J14 (ou Solumédrol 48mg/m<sup>2</sup> IV)  
Vincristine 2 mg IV J1 J8  
Daunorubicine 50 mg/m<sup>2</sup> IV J1 à J3  
Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> IV J1  
L-Asparaginase 6000 UI/m<sup>2</sup> IV J8 J10 J12  
PL triple : metho 15 mg IT, cytarabine 40 mg IT, Depomedrol 40 mg IT  
A J1 et J8

La chimio-sensibilité est évaluée à J8 par la réalisation d'une NFS et d'un myélogramme avant l'administration du J8.

##### Deuxième partie : bras standard :

Patients cortico **et** chimiosensibles  
Vincristine 2 mg IV J15 et J22  
Daunorubicine 30 mg/m<sup>2</sup> J15 et J16  
Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> IV J15  
L-Asparaginase 6000 UI/m<sup>2</sup> IV J20 J22 J24 J26 J28  
Granocyte 150 microgrammes IV ou SC à partir de J17

##### Deuxième partie : bras renforcé :

Patients cortico **et/ou** chimiorésistants  
Vincristine 2 mg IV J15 et J22  
Daunorubicine 30 mg/m<sup>2</sup> J15 et J16  
Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>/12h IV (4 perfusions) J15 et J16  
L-Asparaginase 6000 UI/m<sup>2</sup> IV J20 J22 J24 J26 J28  
Granocyte 150 microgrammes IV ou SC à partir de J17

##### Rattrapage : pour les échecs d'induction

Idarubicine 12 mg/m<sup>2</sup> J1 à J3  
Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> matin et soir IV J1 à J4  
Granocyte 150 microgrammes IV ou SC à partir de J9

### **II.1.2.3 - Consolidation :**

#### Bloc Ara-c : bloc 1 et 4 :

Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> matin et soir IV J1 J2  
Dexaméthasone 10 mg/12 heures (40 mg en 2 jours) PO J1 J2  
L-Asparaginase 10000 UI/m<sup>2</sup> IV J3  
Granocyte 150 microgrammes IV SC J7 à J13

#### Bloc Metho : bloc 2 et 5 :

Vincristine 2 mg IV J15  
Méthotrexate 3000 mg/m<sup>2</sup> IV continue sur 24 h J15  
L-Asparaginase 10000 UI/m<sup>2</sup> IV J16  
6 MP 60 mg/m<sup>2</sup> PO de J15 à J21  
Granocyte 150 microgrammes IV SC de J22 à J27

#### Bloc Endoxan : bloc 3 et 6 :

Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> IV J29 J30  
Etoposide 75 mg/m<sup>2</sup> IV J29 J30  
Méthotrexate 25 mg/m<sup>2</sup> IV J29  
Granocyte 150 microgrammes IV ou SC à partir de J31  
Une PL triple est réalisée au bloc 3 et au bloc 4

### **II.1.2.4 - Intensification retardée :**

Cette phase est applicable à tous les patients en RC1 qui ne sont pas orientés vers la greffe allogénique.

#### **LAL n'ayant pas nécessité de cure de rattrapage : première partie**

Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> PO J1 à J14 (ou Solumédrol 48mg/m<sup>2</sup> IV)  
Vincristine 2 mg IV J1 J8 J15  
Daunorubicine 30 mg/m<sup>2</sup> IV J1 à J3  
Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>/12 heures IV J15  
L-Asparaginase 6000 UI/m<sup>2</sup> IV J8 J10 J12 J18 J20 J22  
PL triple à J1  
Granocyte 150 microgrammes IV ou SC dès PNN<500/mm<sup>3</sup>

#### **LAL n'ayant pas nécessité de cure de rattrapage : deuxième partie**

##### Bloc Ara-c :

Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> matin et soir IV J1 J2  
Dexaméthasone 10 mg/12 heures (40 mg en 2 jours) PO J1 J2  
L-Asparaginase 10000 UI/m<sup>2</sup> IV J3  
Granocyte 150 microgrammes IV SC J7 à J13

##### Bloc Metho :

Vincristine 2 mg IV J15  
Méthotrexate 3000 mg/m<sup>2</sup> IV continue sur 24 h J15  
L-Asparaginase 10000 UI/m<sup>2</sup> IV J16  
6 MP 60 mg/m<sup>2</sup> PO de J15 à J21  
Granocyte 150 microgrammes IV SC de J22 à J27

##### Bloc Endoxan :

Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> IV J29 J30  
Etoposide 75 mg/m<sup>2</sup> IV J29 J30  
Méthotrexate 25 mg/m<sup>2</sup> IV J29  
Granocyte 150 microgrammes IV ou SC à partir de J31

### **LAL ayant nécessité une cure de rattrapage**

Idarubicine 9 mg/m<sup>2</sup> IV J1 à J3  
Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> matin et soir IV J1 à J4  
Granocyte 150 microgrammes IV ou SC à partir de J9  
PL triple à J8 et J15

### **Chimiothérapie d'INTERPHASE (MASP) avant allo**

Concerne les patients éligibles pour la greffe allogénique mais pour lesquels la greffe doit être un peu différée pour des raisons de logistique :

Méthotrexate 1500 mg/m<sup>2</sup> IV J1  
L-Asparaginase 10000 UI/m<sup>2</sup> IV J2

1 à 2 cycles au maximum espacés de deux semaines.

#### **II.1.2.5 - Irradiation du SNC :**

Entre la fin de l'intensification retardée et le début du traitement d'entretien.  
18 gy en 10 séances.

Associée à la prise de purinethol 60 mg/m<sup>2</sup>

#### **II.1.2.6 - Entretien**

La durée totale est de 24 mois.

Purinethol 60 mg/m<sup>2</sup> PO en continue  
Methotrexate 25 mg/m<sup>2</sup>/semaine PO

La première année ce traitement est associé à des réinductions mensuelles :

Vincristine 2 mg IV  
Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup>/j PO de J1 à J7  
J1=J28

## **II.2 - Recommandation en cas de non éligibilité dans le protocole GRALL :**

Protocole HyperCVAD : Option 2 :

#### **Cycle 1 :**

Cyclophosphamide 300 mg/m<sup>2</sup> IV toutes les 12 h J1 J2 J3  
Doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup> IV J4  
Vincristine 2 mg IVL J4  
Dexamethasone 40 mg IV J1 à J4

#### **Cycle 2 :**

Methotrexate 200 mg/m<sup>2</sup> en 2 h (IV bolus) puis 800 mg/m<sup>2</sup> en 22 h IVC à J1  
Rescue acide folinique  
Cytarabine 3 g/m<sup>2</sup> toutes les 12 h J2 J3

Cycle 3, 5, 7 : idem cycle 1

Cycle 4, 6, 8 : idem cycle 2

Après le cycle 8 les patients reçoivent 24 mois de traitement d'entretien de type POMP  
J1=J28 :

Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> J1 à J5  
Vincristine 2 mg IV J1  
Methotrexate 20 mg/m<sup>2</sup> PO J1 J8 J14 J21  
Purinethol 50 mg/m<sup>2</sup> PO de J1 à J28

## III - Leucémies aiguës lymphoblastiques de moins de 60 ans Ph1+ :

**III.1 - Protocole AFR07 :** Essai thérapeutique de phase II évaluant la tolérance et l'efficacité de Glivec en association avec la Dexaméthasone et la Vincristine chez des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique BCR-ABL positive

### III.1.1 - Critères d'éligibilité :

Age 18 à 75 ans

LAL Ph1+ réfractaire après une à 2 lignes de traitement d'induction

LAL Ph1+ en rechute

LAL Ph1+ corticorésistante et/ou chimiorésistante au traitement d'induction

TA de LMC en LAL

Rechute de TAL-LMC

### III.1.2 - Traitement :

#### III.1.2.1 - Phase d'induction :

Glivec 800 mg PO

Vincristine 2 mg IVL J1 J8 J15 J22

Dexaméthasone 40 mg/j PO J1 J2 J8 J9 J15 J16 J22 J23

PL triple J1 J8 J15 J22 :

Méthotrexate 15 mg IT

Cytarabine 40 mg IT

Depomédrol 40 mg IT

#### III.1.2.2 - Phase de consolidation : J1 = J37 de la phase d'induction

Glivec 800 mg/j J1 à J20

Vincristine 2 mg IVD J1 J30 J60 J90

Dexaméthasone 40 mg/j PO J1 J2 J30 J31 J60 J61 J90 J91

Purinethol 60 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J120

#### III.1.2.3 - Maintenance :

Sont éligibles les patients qui ne peuvent bénéficier d'une greffe allogénique ou d'une autogreffe.

Glivec 600 mg/j de mois 1 à mois 12

Interferon pégylé 50 microg sc par semaine de mois 1 à mois 12

**III.2 - Protocole AFR03 :** Etude de phase II de l'Imatinib associée à une chimiothérapie de consolidation intensive chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie et/ou BCR-ABL+ en première rémission complète.

### III.2.1 - Critères d'éligibilité :

Age 18 à 60 ans

LAL Ph1+ en 1<sup>ière</sup> RC

Eligible pour une chimio intensive incluant l'auto et l'allogreffe

### III.2.2 - Traitement :

La cure de consolidation est basée sur l'association :

Mitoxantrone 10 mg/m<sup>2</sup>/j IV J1 J2 J3

Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup>/12h J1 à J4

Glivec 600 mg PO/j jusqu'à la réalisation de la greffe maximum J90

GCSF 5 microg/kg/j du J15 à la fin de la collecte des CSP

## IV - Leucémie aiguë lymphoblastique de plus de 60 ans non Ph1+

### IV.1 – Selon le protocole LALA 96 = Option 1

Patients atteints de LAL

#### IV.1.1 - Traitement

##### IV.1.1.1 - Pré-phase : cortico-sensibilité

De J-7 à J-1 : méthylprednisolone 40 mg/m<sup>2</sup> PO avec un max à J-12

##### IV.1.1.2 - Induction :

Vincristine 1mg/m<sup>2</sup> IVL J1 J8 J15 J22

Cyclophosphamide 400 mg/m<sup>2</sup> IV J1 J8 J15 J22

Daunorubicine 40 mg/m<sup>2</sup> IV J1 J8

Méthylprednisone 30 mg/m<sup>2</sup> x 2/ 1 jour sur 2 J1 à J22

Si le myélogramme réalisé à J15 montre plus de 20% de blastes, 2 injections supplémentaires de Dauno à 40 mg/m<sup>2</sup> seront réalisées à J15 et J22

PL : Métho 10 mg IT entre J5 et J8 et entre J25 et J28

##### IV.1.1.3 - Consolidation :

Daunorubicine 40 mg/m<sup>2</sup> IV J1

Cytarabine 60 mg/m<sup>2</sup> SC J1 à J5

Asparaginase 500 UI/kg J6 à J10

La consolidation débute à J35. En cas de non RC une cure de rattrapage identique à la consolidation est entreprise à J28. Si une RC est obtenue, une cure de consolidation est entreprise à partir de J63.

Une radiothérapie du crâne sera réalisée chez tous les patients à une dose de 18 gy entre la cure de consolidation et l'entretien.

##### IV.1.1.4 - Entretien : débute des la fin de la radiothérapie et se poursuit pendant 2 ans

Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> J1 à J5

Vincristine 2 mg IV J1

Méthotrexate 20 mg/m<sup>2</sup> PO J1 J8 J14 J21

Purinethol 50 mg/m<sup>2</sup> PO de J1 à J28

J1=J28

### IV.2 – Selon le protocole Hyper C-VAD = Option 2

#### Cycle 1 :

Cyclophosphamide 300 mg/m<sup>2</sup> IV toutes les 12 h J1 J2 J3

Doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup> IV J4

Vincristine 2 mg IVL J4

Dexaméthasone 40 mg IV J1 à J4

#### Cycle 2 :

Méthotrexate 200 mg/m<sup>2</sup> en 2 h (IV bolus) puis 800 mg/m<sup>2</sup> en 22 h IVC à J1

Rescue acide folinique

Cytarabine 3 g/m<sup>2</sup> toutes les 12 h J2 J3

Cycle 3, 5, 7 : idem cycle 1

Cycle 4, 6, 8 : idem cycle 2

Après le cycle 8 les patients reçoivent 24 mois de traitement d'entretien de type POMP

J1=J28 :

Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> J1 à J5

Vincristine 2 mg IV J1

Methotrexate 20 mg/m<sup>2</sup> PO J1 J8 J14 J21

Purinethol 50 mg/m<sup>2</sup> PO de J1 à J28

## V - Leucémie aiguë lymphoblastique de plus de 60 ans Ph1+

### V.1 - Evaluation de l'Imatinib après le traitement d'induction des malades âgés de plus de 55 ans atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique Ph1+ : Protocole AFR09

#### V.1.1 - Critères d'éligibilité

Patients atteints de LAL

Absence de traitement antérieur par Imatinib

#### V.1.2 - Traitement

##### V.1.2.1 - Pré-phase : cortico-sensibilité

De J-7 à J-1 : méthylprednisolone 40 mg/m<sup>2</sup> PO avec un max à J-12

##### V.1.2.2 - Induction :

Vincristine 1mg/m<sup>2</sup> IVL J1 J8 J15 J22

Cyclophosphamide 400 mg/m<sup>2</sup> IV J1 J8 J15 J22

Daunorubicine 40 mg/m<sup>2</sup> IV J1 J8

Méthylprednisone 30 mg/m<sup>2</sup> x 2/ 1 jour sur 2 J1 à J22

Si le myélogramme réalisé à J15 montre plus de 20% de blastes, 2 injections supplémentaires de dauno à 40 mg/m<sup>2</sup> seront réalisées à J15 et J22

PL : Metho 10 mg IT entre J5 et J8 et entre J25 et J28

##### V.1.2.3 – Consolidation / rattrapage : débute à J 35

Imatinib 600 mg/j PO pendant 60 jours

PL : Metho 10 mg IT à J49 et J79

Méthylprednisolone (Medrol 32) 3 cp/j de J49 à J52 et J79 à J82

Une évaluation médullaire a lieu à J95

##### V.1.2.4 - Traitement d'entretien :

###### Bloc 1 débute à J95

Radiothérapie crâne 18 gy

6 MP : 60 mg/m<sup>2</sup> PO de J95 à J124

Daunorubicine 40 mg/m<sup>2</sup> IV J125

Cytarabine 60 mg/m<sup>2</sup> SC J125 à J129

Asparaginase 500 UI/kg J130 à J134

###### Bloc 2 débute à J155

Imatinib 600 mg/j PO 60jours

Méthylprednisolone (Medrol 32) 3 cp/j de J169 à J172 et J197 à J200

###### Bloc 3 débute à J215

Cytarabine 1g/m<sup>2</sup> matin et soir J215 216 217

Mitoxanthrone 10mg/m<sup>2</sup> J215 J216

Des que PNN>1x10<sup>9</sup>/l et pl>75x10<sup>9</sup>/l débiter 6MP 60 mg/m<sup>2</sup> /j et Metho 20mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine jusqu'à J275

Bloc 4 débute à J275

Imatinib 600 mg/j PO 60jours  
Methylprednisolone (Medrol 32) 3 cp/j de J289 à J292 et J317 à J320

Bloc 5 débute à J335

Methylprednisolone (Medrol 32) 3 cp/j pendant 4 jours  
Doxorubicine 9mg/m<sup>2</sup> IVSE sur 24h pendant 4 jours  
Vincristine 0.4 mg IVSE sur 24h pendant 4 jours

Bloc 6

Des que PNN>1x10<sup>9</sup>/l et pl>75x10<sup>9</sup>/l débiter 6MP 60 mg/m<sup>2</sup> /j et Metho 20mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine

Bloc 7 débute à J 395

Etoposide 200 mg/m<sup>2</sup> IV J395  
Cyclophosphamide 1g/m<sup>2</sup> IV J395

Bloc 8

Des que PNN>1x10<sup>9</sup>/l et pl>75x10<sup>9</sup>/l débiter 6MP 60 mg/m<sup>2</sup> /j et Metho 20mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine

Bloc 9 débute à J455

Cyclophosphamide 650 mg/m<sup>2</sup> IV J455  
Cytarabine 75 mg/m<sup>2</sup> SC J455 à J458 et J462 à J465  
Thioguanine 60 mg/m<sup>2</sup> PO J456 à J469

Bloc 10

Dès que PNN > 1 x 10<sup>9</sup>/l et pl > 75 x 10<sup>9</sup>/l débiter 6MP 60 mg/m<sup>2</sup> /j et Metho 20mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine jusqu'à J730

## V.2 – Patients non éligibles : Hyper C-VAD + GLIVEC

**Cycle 1 :**

Cyclophosphamide 300 mg/m<sup>2</sup> IV toutes les 12 h J1 J2 J3  
Doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup> IV J4  
Vincristine 2 mg IVL J4  
Dexamethasone 40 mg IV J1 à J4

**Cycle 2 :**

Methotrexate 200 mg/m<sup>2</sup> en 2 h (IV bolus) puis 800 mg/m<sup>2</sup> en 22 h IVC à J1  
Rescue acide folinique  
Cytarabine 3 g/m<sup>2</sup> toutes les 12 h J2 J3

Cycle 3, 5, 7 : idem cycle 1

Cycle 4, 6, 8 : idem cycle 2

Après le cycle 8 les patients reçoivent 24 mois de traitement d'entretien de type POMP  
J1=J28 :

Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> J1 à J5  
Vincristine 2 mg IV J1  
Methotrexate 20 mg/m<sup>2</sup> PO J1 J8 J14 J21  
Purinethol 50 mg/m<sup>2</sup> PO de J1 à J28

## V.3 - Rechutes

### V.3.1 - Rechutes neuro-méningées : extrait du FRALL 90

4 cures à 2 semaines d'intervalle sont prévues

Vincristine 2 mg IVL J1

Methotrexate 8g/m<sup>2</sup> dose totale scindée en 2g/m<sup>2</sup> IV en 1 h puis 6g/m<sup>2</sup> en 23 h

Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> à débiter dès la fin du metho

Rescue acide folinique 4 après la fin du metho

PL triple (Cytarabine 40 mg, Methotrexate 15 mg, Depomedrol 40 mg ) 3 fois par semaine jusqu'à stérilisation du LCR

### V.3.2 - Protocole CAPIZZI

Vincristine 2 mg IVL J1

Methotrexate 80 mg/m<sup>2</sup> J1

Asparaginase 40 000 UI IV J2

Vincristine 2 mg IVL J8

Methotrexate 120 mg/m<sup>2</sup> J8

Asparaginase 40 000 UI IV J9

Vincristine 2 mg IVL J15

Methotrexate 160 mg/m<sup>2</sup> J15

Asparaginase 40 000 UI IV J16

Vincristine 2 mg IVL J22

Methotrexate 200 mg/m<sup>2</sup> J22

Asparaginase 40 000 UI IV J23

### V.3.3 - Protocole Hyper CVAD

*Cycle 1 :*

Cyclophosphamide 300 mg/m<sup>2</sup> IV toutes les 12 h J1 J2 J3

Doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup> IV J4

Vincristine 2 mg IVL J4

Dexamethasone 40 mg IV J1 à J4

*Cycle 2 :*

Methotrexate 200 mg/m<sup>2</sup> en 2 h (IV bolus) puis 800 mg/m<sup>2</sup> en 22 h IVC à J1

Rescue acide folinique

Cytarabine 3 g/m<sup>2</sup> toutes les 12 h J2 J3

*Cycle 3, 5, 7 : idem cycle 1*

*Cycle 4, 6, 8 : idem cycle 2*

Après le cycle 8 les patients reçoivent 24 mois de traitement d'entretien de type *POMP*

1=J28 :

Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> J1 à J5

Vincristine 2 mg IV J1

Methotrexate 20 mg/m<sup>2</sup> PO J1 J8 J14 J21

Purinethol 50 mg/m<sup>2</sup> PO de J1 à J28

### V.3.4 - Protocole VANDA

#### V.3.4.1 - Induction :

Dexamethasone 5 mgx2 PO J1 à J7  
PL triple à J1 et à J4 si rechute neuroméningée

L'induction débute ensuite à J8 :

Dexamethasone 5 mgx2 PO J8 à J12  
Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup>x2 IV J8 J9  
Mitoxantrone 8 mg/m<sup>2</sup> IV J10 J11  
Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> J10 à J12  
L-Asparaginase 10000 UI/m<sup>2</sup> IV J14 J16 J18 J20  
PL triple à J12  
GCSF 5 mcg/kg à partir de J15

#### V.3.4.2 - Consolidation :

Bloc 1 :

Dexamethasone 10 mg/m<sup>2</sup>x2 PO J1 à J5  
Purinethol 100 mg/m<sup>2</sup> PO de J1 à J5  
Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV J1 et J6  
Methotrexate 1000 mg/m<sup>2</sup> IVC sur 36h  
Acide folinique à débiter à H48  
Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup>x2 IV J5  
L-Asparaginase 25000 UI/m<sup>2</sup> IV J6  
GCSF 5 mcg/kg à partir de J7

Bloc 2 :

Dexamethasone 10 mg/m<sup>2</sup>x2 PO J1 à J5  
Thioguanine 100 mg/m<sup>2</sup> PO J1 à J5  
Vindesine 3 mg/m<sup>2</sup> IV J1  
Methotrexate 1000 mg/m<sup>2</sup> IVC sur 36h  
Acide folinique à débiter à H48  
PL triple à J1  
Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> J3 J4  
Amsacrine 120 mg/m<sup>2</sup> J5  
L-Asparaginase 25000 UI/m<sup>2</sup> IV J6  
GCSF 5 mcg/kg à partir de J7

Bloc 3 :

Dexamethasone 10 mg/m<sup>2</sup>x2 PO J1 à J5  
Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup>x2 IV J1 J2  
L-Asparaginase 25000 UI/m<sup>2</sup> IV J6  
Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> IV J3 J4 J5  
PL triple à J5  
GCSF 5 mcg/kg à partir de J7

### V.3.5 - Protocole HAM

Cytarabine 1000 mg/m<sup>2</sup>x2 IV J1 à J4  
Mitoxantrone 10 mg/m<sup>2</sup> IV J3 à J5