

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



Année 2002

THESE n° *MH 11*

**« Les échecs d'induction des leucémies
aiguës lymphoblastiques de l'enfant :
expérience du protocole Fralle 93 »**

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100214 0

THESE

pour le diplôme d'état de **Docteur en Médecine**

Présentée et soutenue publiquement le 23 Avril 2002

par Mlle Caroline OUDOT
née le 20 Juillet 1973 à Hyères

Directeur de thèse :
Dr Christophe Piguet

Jury :

Mr le Pr L. de Lumley

Mme le Pr D. Bordessoule

Mr le Pr P. Clavère

Mme le Pr A. Lienhardt

Président

Juge

Juge

Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



Année 2002

THESE n° *MH.*

**« Les échecs d'induction des leucémies
aiguës lymphoblastiques de l'enfant :
expérience du protocole Fralle 93 »**

THESE

pour le diplôme d'état de **Docteur en Médecine**

Présentée et soutenue publiquement le 23 Avril 2002

par Mlle Caroline OUDOT
née le 20 Juillet 1973 à Hyères

Directeur de thèse :
Dr Christophe Piguet

Jury :

Mr le Pr L. de Lumley
Mme le Pr D. Bordessoule
Mr le Pr P. Clavère
Mme le Pr A. Lienhardt

Président
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MÉDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS : Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

*C.S = Chef de service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul *(C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NÉPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MÉDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET
TRAUMATOLOGIQUE	
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE
CYTOGÉNÉTIQUE	
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HÉMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistiques et Informatique
MÉDICALE	
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET
TRAUMATOLOGIQUE	
CLAVERE Pierre	RADIOTHÉRAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY-WOODYEAR Lionel (C.S)	PÉDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE - HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	RÉÉDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MÉDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION
CHIRURGICALE	
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PÉDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	RÉANIMATION MÉDICALE

JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile

LABROUSSE François (C.S)

LASKAR Marc (C.S)

VASCULAIRE

LEGER Jean-Marie

LEROUX-ROBERT Claude (C.S)

LIENHARDT-ROUSSIE Anne

MABIT Christian

TRAUMATOLOGIQUE

MARQUET Pierre

MAUBON Antoine

MELLONI Boris

MENIER Robert (C.S)

MERLE Louis

MOREAU Jean-Jacques (C.S)

MOULIES Dominique

NATHAN-DENIZOT Nathalie

CHIRURGICALE

PARAF François

PHILIPPE Henri-Jean (C.S)

PILLEGAND Bernard (C.S)

PIVA Claude (C.S)

PREUX Pierre-Marie

RIGAUD Michel (C.S)

ROUSSEAU Jacques

SALLE Jean-Yves

SAUTEREAU Denis

SAUVAGE Jean-Pierre

TREVES Richard (C.S)

TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)

VALLAT Jean-Michel (C.S)

VALLEIX Denis

VANDROUX Jean-Claude (C.S)

VERGNENEGRE Alain

PREVENTION

VIDAL Elisabeth (C.S)

VIGNON Philippe

VIROT Patrice (C.S)

WEINBRECK Pierre (C.S)

IMMUNOLOGIE

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-

PSYCHIATRIE D'ADULTES

NÉPHROLOGIE

PEDIATRIE

ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET

PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

RADIOLOGIE

PNEUMOLOGIE

PHYSIOLOGIE

PHARMACOLOGIE

NEUROCHIRURGIE

CHIRURGIE INFANTILE

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

HÉPATOLOGIE-GASTRO-ENTÉROLOGIE

MÉDECINE LÉGALE

INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE

MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION

HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

RHUMATOLOGIE

CANCEROLOGIE

NEUROLOGIE

ANATOMIE

BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE

EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE

MÉDECINE INTERNE

RÉANIMATION MÉDICALE

CARDIOLOGIE

MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MÉDECINE GÉNÉRALE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE DORIANE

Monsieur le Professeur de Lumley-Woodyear,

Professeur des Universités de Pédiatrie,

Médecin des Hôpitaux,

Chef de service

Je vous remercie de m'avoir réorientée vers l'hématologie - oncologie pédiatrique ainsi que pour toute l'aide précieuse que vous m'avez fournie alors que votre temps est précieux.

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury, qu'il nous soit permis, à cette occasion de vous exprimer notre gratitude et notre respect.

Madame le Professeur Bordessoule,

Professeur des Universités d'Hématologie et de Transfusion,

Médecin des Hôpitaux,

Chef de service

Six mois de stage dans votre service, c'était finalement trop court ! Je vous remercie pour ces mois d'apprentissage et j'espère faire bon usage chez l'enfant de tout ce que j'ai acquis, sur la prise en charge des LAL de l'adulte.

Nous vous sommes reconnaissants de votre intérêt pour ce travail que vous nous faites l'honneur de juger.

Monsieur le Professeur Baruchel ,

Professeur des Universités de Pédiatrie,

Chef de service

Je vous remercie de m'avoir fait bénéficier de ce sujet de thèse très intéressant sur les échecs d'induction du Fralle 93. J'espère que ce travail n'aura pas été vain et qu'il permettra, un peu, de comprendre pourquoi tous les enfants ne sont pas mis en rémission.

Monsieur le Professeur Clavère ,

Professeur des Universités de Cancérologie – Radiothérapie,

Praticien Hospitalier

Je vous remercie d’avoir accepté de faire parti du jury de cette thèse concernant non pas la cancérologie, mais les hémopathies de l’enfant.

Nous vous sommes reconnaissants de votre intérêt pour ce travail que vous nous faites l'honneur de juger.

Madame le Professeur Lienhardt ,
Professeur des Universités de Pédiatrie,
Pédiatre des Hôpitaux

Nous vous sommes reconnaissants de votre intérêt pour ce travail que vous nous faites
l'honneur de juger.

Monsieur le Docteur Piguet ,

Pédiatre,

Praticien Hospitalier

Je te remercie d'avoir relu, relu et relu encore cette thèse.

Merci pour toutes tes suggestions.

Madame le Docteur Marie-Françoise Auclerc,

Je vous remercie pour l'aide que vous m'avez apportée, de vive voix parfois et surtout par e-mail ! Vous m'avez offert les informations statistiques sur un plateau en or ...

Mes parents,

Je vous remercie d'avoir patienté aussi longtemps avant que je ne devienne enfin docteur. Mieux vaut tard que jamais !

Mes frère et sœur,

Vous avez réussi à être docteurs avant moi ! Mais je suis le seul vrai docteur !!!

Mes chers grands-parents,

Merci pour tout. Merci pour votre disponibilité et votre soutien.

A Manou, merci d'être toujours là pour moi.

Mes amis,

De limoges, de Paris ou d'ailleurs, je vous remercie pour votre soutien de toujours...

A jamais .

Je voudrais également remercier les **bibliothécaires** de la faculté de Limoges pour leur patience et les efforts fournis pour mes recherches bibliographiques.

PLAN :

Abréviations

I - Introduction

II - Patients et méthodes

- II . 1 . Le protocole Fralle 93
- II . 2 . Les critères étudiés au diagnostic
- II . 3 . Les critères recherchés durant l'induction
- II . 4 . Les méthodes statistiques

III - Résultats

III . 1 . Caractéristiques cliniques de ces enfants

- III . 1 . a . le sexe et l'âge de ces enfants en échec
- III . 1 . b . le syndrome tumoral
- III . 1 . c . L'atteinte extra-médullaire associée

III . 2 . Caractéristiques biologiques de ces enfants

- III . 2 . a . Les résultats de la NFS
- III . 2 . b . L'immunophénotypage et la classification FAB
- III . 2 . c . L'étude cytogénétique

III . 3 . La répartition dans des groupes à risque

III . 4 . La réponse au traitement

III . 5 . Les facteurs de risque d'être en échec

III . 6 . Le traitement de rattrapage

III . 7 . Le devenir de ces enfants

- III . 7 . a . Les rechutes
- III . 7 . b . La survie

IV – Discussion

IV . 1 . Quel est le taux d'échec d'induction des LAL de l'enfant ?

IV . 2 . Quel est le devenir de ces enfants en échec ?

IV . 3 . L'analyse de certains facteurs de risque

- IV . 3 . a . Le sexe
- IV . 3 . b . L'âge
- IV . 3 . c . L'atteinte médiastinale initiale
- IV . 3 . d . L'atteinte méningée associée au diagnostic
- IV . 3 . e . Le statut socio-économique et nutritionnel
- IV . 3 . f . L'hyperleucocytose au diagnostic
- IV . 3 . g . Le phénotype T
- IV . 3 . h . La classification LAL2 de FAB
- IV . 3 . i . Le chromosome Philadelphie
- IV . 3 . j . Les autres anomalies chromosomiques
- IV . 3 . k . La résistance in vitro aux drogues anticancéreuses
- IV . 3 . l . La réponse au traitement

- IV . 3 . l . 1 . La réponse à J7 ou J8
- IV . 3 . l . 2 . La réponse à J14 ou J15
- IV . 3 . l . 3 . La réponse à J21
- IV . 3 . l . 4 . La maladie résiduelle (MRD)

- IV . 3 . l . 4 . a . L'intérêt théorique de la MRD
- IV . 3 . l . 4 . b Les techniques de détection de la MRD

IV . 4 . Quel traitement de rattrapage peut-on proposer ?

- IV . 4 . a . Les agents anticancéreux classiques
- IV . 4 . b . Les nouveaux traitements, les nouvelles thérapeutiques
 - IV . 4 . b . 1 . L'interféron alpha
 - IV . 4 . b . 2 . L'interleukine 4
 - IV . 4 . b . 3 . La miltéfosine
 - IV . 4 . b . 4 . Le docetaxel
 - IV . 4 . b . 5 . Les anticorps monoclonaux
 - IV . 4 . b . 6 . Les études non concluantes

V - Conclusion

VI - Annexes 1 à 5

VII - Bibliographie

Table des matières

Le serment d'Hippocrate

Résumé en anglais

ABREVIATIONS :

BFM	Berlin - Frankfurt - München group
CCG	Children's Cancer Group
CCR	Continuing Complete Remission (Rémission Complète persistante)
DFCI	Dana-Fraber Cancer Institute
DFS	Disease Free Survival (survie sans rechute ou autre cancer...)
EFS	Event Free survival (survie sans événement c'est-à-dire sans rechute)
FAB	classification morphologique Franco-Américano-Britannique
GB	Globules Blancs
GVH	Graft Versus Host
GVL	Graft Versus Leukemia
IL	Interleukine
INF	Interféron
IV	Intra-Veineux
IVDL	Intra-Veineux Direct Lent
LA	Leucémie Aiguë
LAL	Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LAM	Leucémie Aiguë Myéloblastique
LDH	Lactico DesHydrogénase
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
MO	Moelle Osseuse
Moelle M1	moins de 5 % de blastes
Moelle M2	entre 5 et 25 % de blastes
Moelle M3	plus de 25 % de blastes
MRD	Minimal Residual Disease (Maladie Résiduelle)
MTT	Methyl-Thiazol-Tetrazolium assay
N	Normal
NEG	NEGatif
NFS	Numération Formule Sanguine
OS	Overall survival (survie globale)
PCR	Polymerase Chain Reaction
Ph	chromosome Philadelphie
POG	Pediatric Oncological Group
POS	POSitif
PGR	Prednisone Good Response (bonne réponse à la prednisone)
PPR	Prednisone Poor Response (mauvaise réponse à la prednisone)
RC	Rémission Complète
RC1	première Rémission Complète
RC2	deuxième Rémission Complète
RER	Rapid Early Response (réponse précoce rapide)
SER	Slow Early Response (réponse précoce lente)
TBI	Total Body Irradiation (irradiation corporelle totale)

I . INTRODUCTION

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est due à une prolifération incontrôlée de cellules lymphoïdes immatures. Son incidence est de 5,5 / 100.000 habitants / an ou 3 / 100.000 enfants de moins de 15 ans aux USA ^[1] avec un pic de fréquence entre 2 et 10 ans. 85 % des leucémies aiguës (LA) de l'enfant sont des LAL.

Il existe des facteurs de prédisposition pour les leucémies aiguës, en général : les pays à haut niveau socio-économique, la trisomie 21, d'autres maladies génétiques telles que l'ataxie télangiectasie, le syndrome d'Aldrich pour les LAL... Des facteurs de risque sont connus ou suspectés : chimiques (au benzène, à des agents anticancéreux tels que les alkylants, les anthracyclines, la procarbazine, le VP16...), physiques (radiations de bombe atomique, faibles doses de radiations mais répétées), environnementaux (raffinerie de pétrole, pompes funèbres, peintures, solvants, pesticides...), viraux (LAL T au Japon et infection à HTLV1) ^[2-11]. Néanmoins, l'étiologie des LAL reste inconnue.

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'enfant sont les pathologies tumorales les plus fréquentes chez l'enfant.

Depuis ces quarante dernières années, les progrès thérapeutiques en chimiothérapie, les nouvelles associations d'agents anti-cancéreux, l'augmentation des doses et la prolongation des traitements dans les années 80, la pose systématique de cathéters centraux, un meilleur contrôle des toxicités (« supportive care ») et l'apport de l'allogreffe de moelle osseuse depuis la fin des années 80 qui a fait diminué nettement les taux de rechute, ont permis une amélioration nette de la survie des enfants atteints de LAL (près de 75-80 % de guérison) ^[8-10].

Certaines formes, cependant, sont encore de mauvais pronostic en particulier les formes rechutant précocement ou résistantes au traitement initial. Au diagnostic ou durant le premier mois de traitement, il est possible de mettre en évidence des critères pronostiques tant de la réponse au traitement que des risques de rechute ou bien encore de la survie.

Le protocole Fralle 93 (French Acute Lymphoblastic Leukemia) est un protocole de traitement des LAL de l'enfant et résulte de la modification des protocoles précédents du groupe Fralle, en particulier en ce qui concerne les indications de l'irradiation méningée très lourde en terme de séquelles chez l'enfant et l'adaptation du traitement selon le groupe à risque prédéterminé, avec un allègement du traitement des enfants du groupe de très bon pronostic (groupe A). De plus, ce nouveau protocole comprend une intensification tardive permettant une amélioration de la survie avec une toxicité moindre qu'en cas d'intensification précoce (protocoles BFM 81, 83 et CCG 1881).

Ce protocole Fralle 93 s'est achevé en décembre 1999 pour laisser la place au protocole Fralle 2000.

L'objectif de cette thèse est de décrire le sous-groupe d'enfants atteints de LAL, traités par le protocole de chimiothérapie Fralle 93 et n'ayant pas été mis en rémission complète après la cure de chimiothérapie d'induction. La recherche de facteurs pronostiques au diagnostic a été effectuée. Nous nous sommes intéressés au devenir (à la survie en particulier) de ces enfants et aux thérapeutiques proposées devant cet échec d'induction.

II . PATIENTS ET METHODES

II . 1 . Le protocole Fralle 93

Cette étude des échecs d'induction est basée sur l'analyse du Fralle 93, étude prospective et prend en compte les données concernant 53 des 1395 enfants traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique selon le protocole Fralle 93 entre juin 1993 et décembre 1999. Elle a été possible grâce aux données centralisées au Centre de Chimiothérapie Ayem de l'Hôpital St Louis (Paris) par le Docteur Marie-Françoise Auclerc.

Le protocole Fralle 93 est un protocole français de chimiothérapie destiné aux LAL de l'enfant de 0 à 20 ans .Il est utilisé dans 18 centres français et un centre belge (Bruxelles). Il est constitué de différentes phases de chimiothérapie successives (induction, consolidation, intensifications puis entretien). Au diagnostic, les enfants sont classés en 3 groupes à risque permettant d'adapter la chimiothérapie à la sévérité du pronostic (chimiothérapie intensifiée pour les groupes à haut risque). cf annexes n° 1 à 3

Le protocole se propose d'alléger les traitements en particulier la radiothérapie, source de lourdes séquelles surtout chez les enfants en bas âge, pour les cas de LAL à faible risque, et d'intensifier les protocoles de traitement dans les cas de LAL à haut risque afin d'augmenter le pourcentage de survie, tout en limitant au maximum les séquelles à long terme des enfants guéris.

II . 2 . Les critères étudiés au diagnostic

Certains critères sont recherchés dès le diagnostic tels que l'**âge**, le **sexe**, le **taux de leucocytes** au diagnostic, celui d'hémoglobine, de plaquettes, de LDH, l'**atteinte extra-médullaire éventuelle** (médiastinale, méningée ou testiculaire), l'**immunophénotypage** (B ou T) de la leucémie, sa classification FAB (**French-American-British**), les LAL3 étant exclues du protocole Fralle 93, la **cytogénétique** réalisée sur le caryotype médullaire, au moment du diagnostic et les recherches spécifiques en **biologie moléculaire** (recherche des transcrits de fusion, équivalents moléculaires des translocations t(9;22), t(4;11), t(12;21) ou encore t(1;19)).

II . 3 . Les critères recherchés durant l'induction

D'autres critères évaluent la réponse au traitement par chimiothérapie d'induction et sont donc recherchés après la mise en route du traitement : il s'agit tout d'abord de la **corticotosensibilité** [une LAL est dite corticosensible s'il existe moins de mille blastes circulants / mm³ sur la NFS réalisée manuellement au 8^{ème} jour après le début de la corticothérapie], la **chimiosensibilité** [une LAL est dite chimiosensible s'il existe moins de 5% de leucoblastes sur le myélogramme réalisé au 21^{ème} jour après le début de la chimiothérapie (médullogramme de type M1)] et enfin la mise en **rémission complète** : présence de moins de 5% de leucoblastes (moelle de type M1) sur le myélogramme réalisé entre J35 et J42, en sortie d'aplasie.

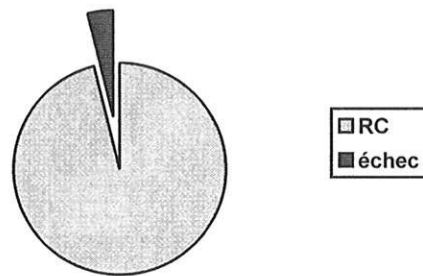
II . 4 . Les méthodes statistiques

L'analyse de ces données a été possible grâce au logiciel Statview et aux données fournies par le Dr Auclerc. Les courbes de survie de type Kaplan-Meier et les comparaisons de ces courbes de survie par une méthode de Log-Rank ont été réalisées à l'aide du logiciel Statview.

III . RESULTATS

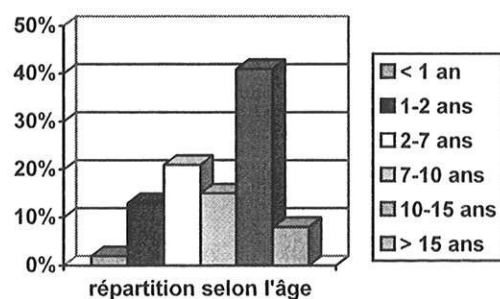
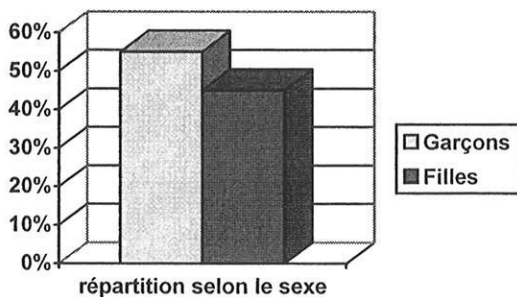
III . 1 . Caractéristiques cliniques de ces enfants

Sur les 1395 enfants traités et étudiés, il existe 53 cas d'échecs d'induction soit 3.8 %.
Sur ces 53 cas d'enfants considérés en échec, 3 étaient dits en rémission complète (RC) à J35 mais ont rechuté moins d'un mois après le myélogramme de J35 et ont donc été considérés comme des échecs de l'induction.



III . 1 . a . le sexe et l'âge de ces enfants en échec

Il s'agit de 24 filles (45 %) et 29 garçons (55 %), avec un âge médian au diagnostic de 8,9 ans [0,3 - 17,6 ans]. Un seul patient a moins d'un an au diagnostic (soit 2 %), 7 enfants ont entre 1 et 2 ans (13 %), 11 sont dans la catégorie des 2 à 7 ans (21 %), 8 dans les 7-10 ans (15 %), 22 sont adolescents ou préadolescents (41 %) et seuls 4 malades ont plus de 15 ans (8 %).

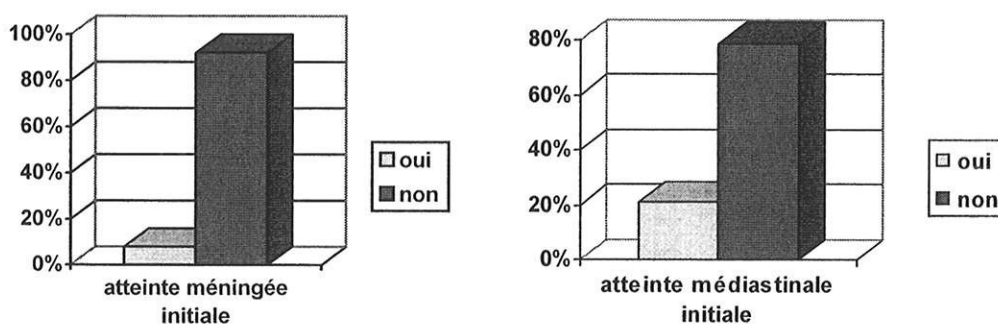


III . 1 . b . le syndrome tumoral

Il existe parfois un important syndrome tumoral : des masses ganglionnaires de plus de 3 cm dans 7 cas, une hépatomégalie au-delà de l'ombilic dans 10 cas et une splénomégalie majeure dans 14 cas.

III . 1 . c . L'atteinte extra-médullaire associée

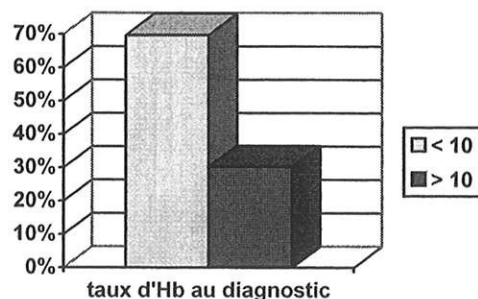
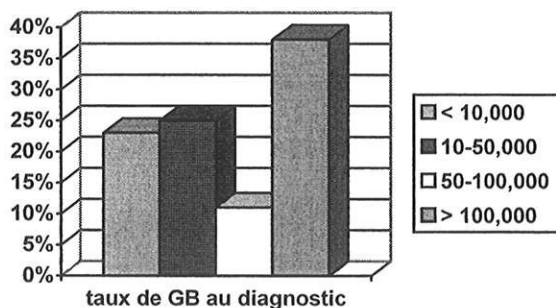
4 enfants présentent une atteinte méningée au diagnostic (8 %) et 11 une masse médiastinale initiale (21 %).



III . 2 . Caractéristiques biologiques de ces enfants

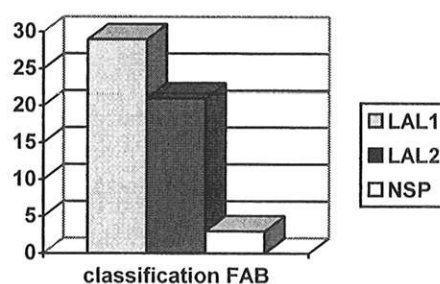
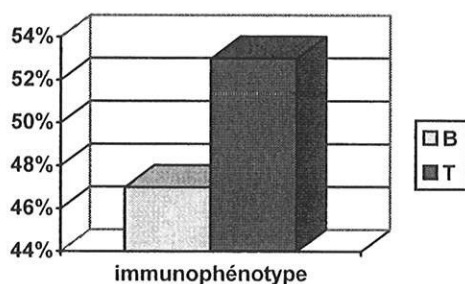
III . 2 . a . Les résultats de la NFS

12 enfants (23 %) ne présentent pas d'hyperleucocytose au diagnostic (moins de 10.000 GB / mm³) contre 15 (28 %) qui sont modérément hyperleucocytaires (GB entre 10 et 50.000 / mm³) ; 6 patients (11 %) ont entre 50 et 100.000 GB au diagnostic et 20 (38 %) sont hyperleucocytaires de façon majeure (GB > 100.000 / mm³). Il existe une anémie dans 37 cas (taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl).



III . 2 . b . L'immunophénotype et la classification FAB

25 enfants présentent une LAL d'immunophénotype B (47 %) et 28 de type T (53 %). 32 patients sont classés selon la classification FAB de type LAL1 (60 %), 18 sont de type LAL2 (34 %). Le phénotype est indéterminé dans 2 cas. Et il existe des données manquantes chez 1 patient. Les LAL3 sont exclues du protocole.



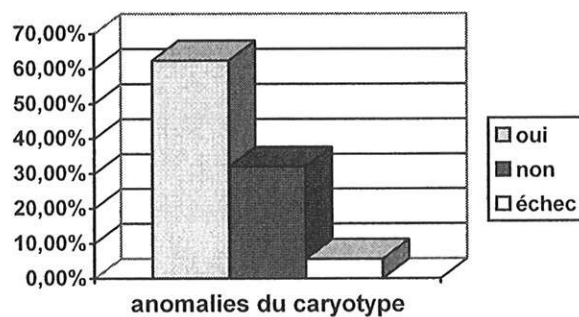
Chez les 25 enfants présentant une LAL B, 23 (92 %) sont dits « CALLA positif » (CD10 positif) et 5 (20 %) présentent une atteinte myéloïde associée (1 seul facteur myéloïde dans 3 cas : CD33 dans 2 cas et CD13 dans 1 cas, et les 2 marqueurs CD13 et CD33 positifs dans 2 cas).

III . 2 . c . L'étude cytogénétique

L'analyse cytogénétique du caryotype médullaire au diagnostic est protocolaire, réalisée de façon systématique, mais les résultats sont obtenus après la mise en route de la chimiothérapie. Elle s'avère normale dans 17 cas (32 %) ; il existe un échec de la culture cellulaire dans 3 cas (5,6 %).

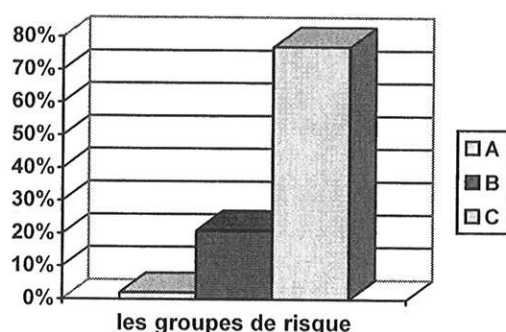
Le caryotype présente diverses anomalies dans 33 cas (62,4 %).

Il s'agit en premier lieu d'anomalies qualitatives (de structure) telles que des translocations : la t(9;22) dite encore chromosome Philadelphie est retrouvée chez 10 enfants (18,8 %) ou encore la t(4;11) chez 2 enfants (3,8 %) ; des délétions, des inversions. Des anomalies quantitatives peuvent être mises en évidence comme les hypo- ou les hyperdiploïdies, les monosomies.



III . 3 . La répartition dans des groupes de risque

Les LAL sont classées au diagnostic dans un groupe à risque selon certains critères (cf annexes n° 1 à 3) : 1 enfant soit 2 % dans le groupe A dit de faible risque, 11 enfants soit 21 % dans le groupe B, de risque intermédiaire et 41 enfants soit 77 % dans le groupe C dit à haut risque (dont 13 LAL B). Les 28 LAL T sont classées dans le groupe à haut risque C.



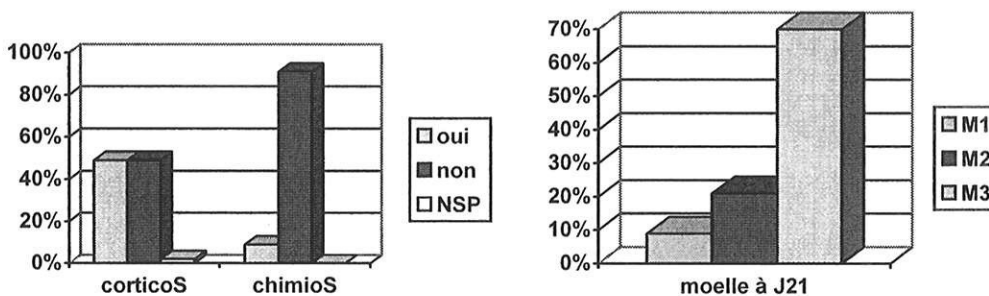
III . 4 . La réponse au traitement

La réponse précoce à la chimiothérapie a également été évaluée dans le protocole Fralle 93.

50 % des enfants avaient une LAL corticorésistante. La chimiorésistance est retrouvée chez 91 % des enfants en échec d'induction. En effet, le myélogramme à J21 montrait une moelle de type :

- M1 dans 9 % des cas (< 5 % de blastes)
- M2 dans 21 % des cas (6 à 25 % de blastes)
- M3 dans les 70 % des cas restants (> 25 % de blastes)

Les cas de chimiorésistance correspondaient dans près de la moitié des cas aux cortico-résistances : 2 cas de LAL cortico- et chimiosensibles, 3 cas de LAL corticorésistantes mais chimiosensibles, 22 cas de LAL corticosensibles mais chimiorésistantes et enfin, 25 cas de LAL cortico- et chimiorésistantes. Dans un cas, la LAL était chimiorésistante et de corticosensibilité inconnue.



III . 5 . Les facteurs de risque d'être en échec en fin d'induction

La comparaison de tous ces critères établis soit au diagnostic soit durant l'induction entre la population d'enfants présentant une LAL traités par le Fralle 93 et mis en RC après l'induction et la population des 53 enfants en échec après l'induction a été réalisée. Elle a permis de mettre en évidence des facteurs prédictifs de risque d'échec statistiquement significatifs.

Il s'agit de :

- l'hyperleucocytose > 100.000 / mm ³ au diagnostic	p=0.001
- l'atteinte médiastinale initiale	p=0.017
- l'immunophénotype T	p=0.001
- l'existence d'une t(9;22)	p=0.001
- la classification dans le groupe à haut risque C	p=0.001
- la corticorésistance à J8	p=0.001
- la chimiorésistance à J21 .	p=0.001

Les autres caractéristiques ne sont pas significatives.

Analyse du Fralle 93 :

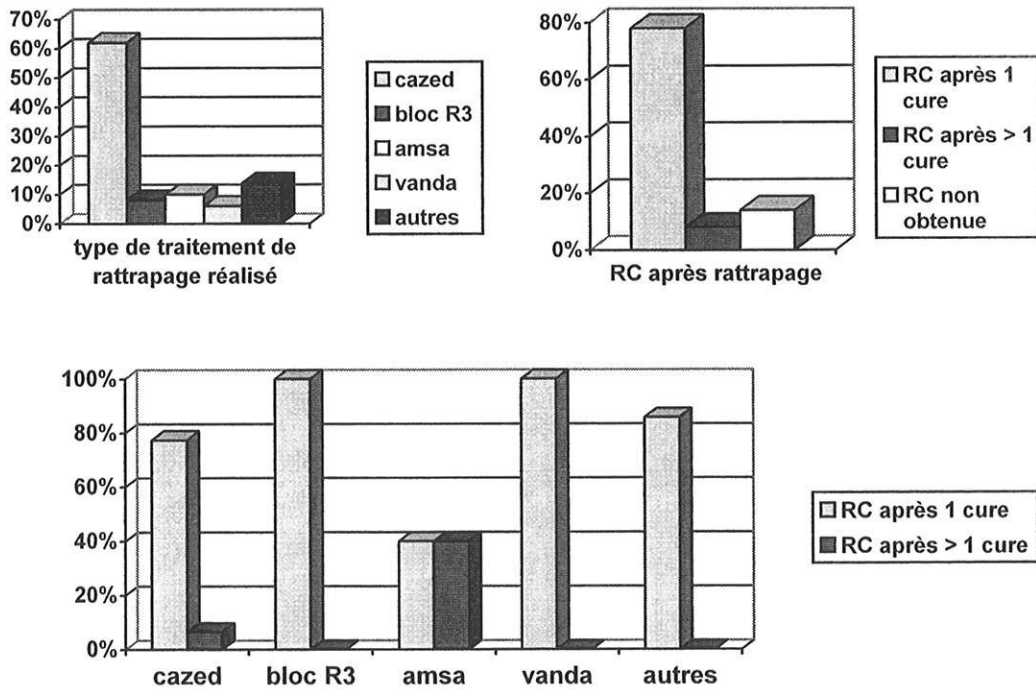
	ECHECS	RC après induction	P
TOTAL	53	1342	
Sexe masculin	29	749	NS
Sexe féminin	24	593	NS
Age < 1 an	1	35	NS
1-2 ans	7	75	NS
2-7 ans	11	743	NS
7-10 ans	8	187	NS
10-15 ans	22	229	NS
> 15 ans	4	73	NS
GB < 10.000	12	630	P = 0.001
10-50.000	15	414	
50-100.000	6	122	
> 100.000	20	176	
Hb < 10	37	840	P = 0.06
Hb > 10	16	251	
SNC +	4	36	P = 0.12
Testicules +	0	6	NS
Médiastin +	11	129	P = 0.017
ADP > 3 cm	7	91	P = 0.14
Foie > ombilic	10	192	NS
Rate > ombilic	14	261	NS
FAB LAL 1	27	883	P = 0.17
LAL 2	17	341	
Phénotype B	25	1170	P = 0.001
Phénotype T	28	172	
Calla NEG	2	62	NS
POS	23	1094	NS
MY POS	5	223	NS
NEG	20	851	NS
Caryotype N	8	333	NS NS P = 0.001 NS
Hypodiploïdie	0	94	
Hyperdiploïdie 47-51	0	87	
Hyperdiploïdie > 51	1	275	
t(12 ;21)	4	173	
t(4 ;11)	2	32	
t(9 ;22)	10	30	
t(1 ;19)	0	47	
CorticoR J8	26	127	
S	26	1174	
MO J21 M1	5	1096	P = 0.001
M2	11	137	
M3	37	81	
Groupe A	1	181	P = 0.001 (C/A+B)
B	11	661	
C	41	500	

III . 6 . Le traitement de rattrapage

Sur ces 53 enfants en échec d'induction, 50 enfants ont pu bénéficier d'une chimiothérapie de rattrapage. Trois sur les 53 ont rechuté très précocement, durant le premier mois suivant la fin de l'induction et le myélogramme de RC à J35 et ont donc été considérés comme des échecs bien qu'en RC à J35 ; Ils n'ont pas bénéficié à proprement parlé de chimiothérapie de rattrapage.

III . 6 . a . La mise en RC

39/50 enfants ont été mis en RC après une seule cure de rattrapage (78%). Quatre enfants (n°14,18,27,30) ont pu être mis en RC après plus d'une cure de chimiothérapie de rattrapage (8 %). Au total, il y a donc 86 % (43 cas sur 50) de mise en RC après au moins une cure de rattrapage. Sept patients restent réfractaires à toute thérapeutique et ne sont pas mis en RC (14 %).



Les différentes cures de chimiothérapie de rattrapage réalisées sont diverses, le plus souvent à base d'Aracytine, VP16 et dexaméthasone : cures de type **Cazed** (proposée en priorité dans le protocole Fralle 93 et comprenant de l'Aracytine à 600 mg/m², l'Endoxan à 1,2 g/m², du VP16 à 450 mg/m², des anthracyclines, de la dexaméthasone 7 jours et une intra-thécale triple), **bloc R3** (Aracytine 8 g/m², VP16 450 mg/m², dexaméthasone 6 jours et une intra-thécale triple), **Amsacrine associée à Aracytine Haute dose**, **Vanda** (Aracytine 8 g/m², mitoxantrone 16 mg/m², VP16 450 mg/m², L-asparaginase 40.000 UI/m², dexaméthasone 5 jours et une intra-thécale triple) ... cf annexes n° 4 a à 4 d

Le taux de RC après rattrapage dans notre étude est variable selon le type de cure de chimiothérapie réalisée : les enfants traités par la chimiothérapie de type Cazed (plus de 60 % des enfants en échec d'induction du Fralle 93) ont été mis en RC dans près de 85 % des cas après au moins une cure de rattrapage (77 % après une seule cure). Le tableau ci-dessous résume les résultats pour tous les enfants en échec :

Type de CT de rattrapage	Nombre patients	nbre RC après 1 cure	% RC après 1 cure	nbre RC après > 1 cure	% RC après > 1 cure
CAZED	31	24	77.4	2	6.4
BLOC R3	4	4	100	0	0
AMSA	5	2	40	2	40
VANDA	3	3	100	0	0
AUTRES	7	6	85.7	0	0

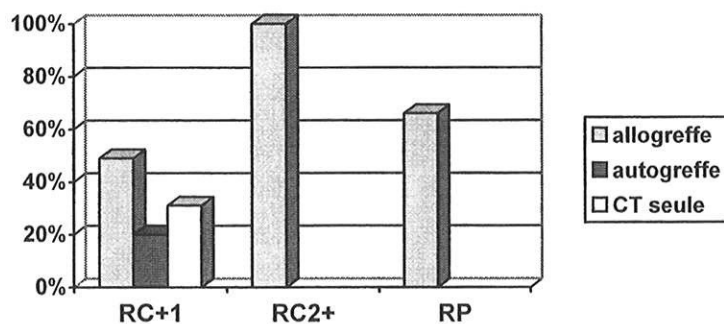
Sont exclus de ce tableau récapitulatif les 3 enfants en rechute précoce

III . 6 . b . Le traitement proposé après la mise en RC

Après la mise en RC, la suite du traitement a consisté soit en une allogreffe de moelle osseuse soit une autogreffe soit simplement en la poursuite d'une chimiothérapie seule, le choix se faisant surtout selon l'existence ou non d'un donneur de moelle osseuse compatible.

Une allogreffe de moelle osseuse a pu être réalisée chez 19 des 39 enfants (48,7 %) mis en RC après seulement une cure de chimiothérapie de rattrapage, allogreffe de moelle de type géno-identique dans 9 cas, phéno-identique dans 6 cas, en mismatch dans 2 cas et de sang de cordon dans 2 cas. Chez 8 patients (20.5%), une autogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques a été effectuée. Les 12 enfants restants (30.8%) n'ont bénéficié que d'une chimiothérapie seule (sans allogreffe ni autogreffe).

Les 4 enfants mis en RC après 2 cures ou plus de chimiothérapie de rattrapage (cures différentes de la première cure de rattrapage) ont tous été allogreffés, en phéno-identique dans 3 cas et en géno-identique dans 1 cas. Sur les 3 enfants ayant présenté une rechute précoce après la RC et considérés comme des échecs d'induction, deux ont bénéficié d'une allogreffe de moelle.



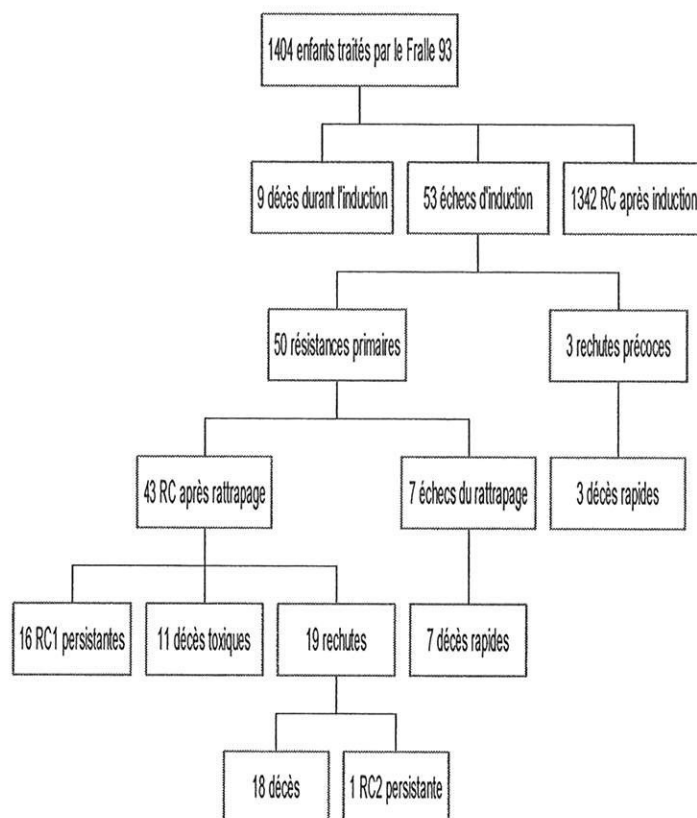
Traitement proposé après la mise en RC

RC+1 : enfants mis en RC après 1 seule cure de chimiothérapie (n=39)

RC2+ : enfants mis en RC après au moins 2 cures de rattrapage (n=4)

RP : enfants en rechute précoce après la RC (n=3)

III . 7 . Le devenir de ces enfants



III . 7 . a . Les rechutes et leur devenir

Le devenir de ces 53 enfants est marqué par un très grand nombre de rechute. 19 enfants rechutent en 2 à 65 mois (médiane à 10 mois) : 3 de ces enfants sont les enfants dits en échec du fait d'une rechute précoce, moins d'un mois après le myélogramme de RC. 15/19 (78 %) sont des enfants mis en RC après une seule cure de rattrapage. Dans 6 cas, l'enfant n'avait bénéficié que d'une chimiothérapie, dans 5 cas, d'une allogreffe de moelle et dans 4 autres cas d'une autogreffe de moelle ou de cellules souches périphériques. 1 des enfants ayant rechuté avait été mis en RC après plus d'une cure de rattrapage et allogreffé en RC1.

- Les 3 enfants ayant rechuté précocement après l'induction sont décédés dans les 18 mois suivant le diagnostic de leur LAL :

- le premier (n°34) a présenté une paralysie faciale à J35 puis une rechute testiculaire, méningée et médullaire 2 mois ½ après le diagnostic, et en sortie d'aplasie d'un bloc R3. Il bénéficie d'un traitement par aracytine Haute dose et Amsacrine, ne permettant pas l'obtention d'une RC. L'enfant est décédé (5 mois de délai entre le diagnostic et le décès).
- le second (n°36) a présenté une rechute testiculaire 3 semaines après l'obtention de la RC puis médullaire à 3 mois. Après son allogreffe de moelle osseuse (phénotypée), il a présenté une seconde rechute médullaire et est finalement décédé 11 mois après le diagnostic de sa leucose.
- le troisième (n°51) a présenté une rechute médullaire découvert sur le myélogramme du J35 de l'induction, puis a de nouveau rechuté (également en médullaire) 4 mois après l'allogreffe de MO. Il est décédé 6 mois plus tard, soit 15 mois après le diagnostic.

- Sur les 19 enfants mis en RC après une seule cure de chimiothérapie de rattrapage et allogreffés, 5 ont présenté une rechute (n° 5,10,24,25 et 47) entre 9 et 36 mois après le diagnostic (médiane à 10 mois) et 4 sont décédés en quelques mois (avec un délai allant de 19 à 38 mois par rapport au diagnostic). Un des enfants qui avait rechuté à 36 mois est toujours en RC2 avec un recul de 2 mois (n°25).

7/19 enfants n'ont pas rechuté et sont toujours en RC avec un recul médian de 34 mois (près de 3 ans).

- La moitié des 8 enfants mis en RC après une seule cure de rattrapage et autogreffés sont en RCC avec un recul de 20 à 80 mois (médiane de 57,5 mois soit de presque 5 ans). 4 sont décédés, tous dans un contexte de rechute, en 12 à 30 mois après le diagnostic.

- La moitié des enfants (6/12) mis en RC après une cure mais non greffés (ayant bénéficié d'une chimiothérapie seule après la RC) ont rechuté et sont décédés en 7 à 75 mois. 2 enfants sont décédés du fait d'une toxicité à 7 mois de médiane. Un tiers (4/12) est toujours en RC1 avec un recul de 48 à 75 mois (médiane de 55,5 mois soit environ 4 ans ½).

Et il n'existe pas de cas de rechute après 3 ans sauf un cas survenu à 65 mois chez un patient traité par chimiothérapie seule (n°2).

- Sur les 4 enfants mis en RC par 2 cures ou plus de chimiothérapie de rattrapage et tous allogreffés, 2 sont décédés du fait d'une toxicité (dont 1 cas de lymphome lié à l'EBV) à 8 et 11 mois du diagnostic, 1 est décédé en rechute médullaire 12 mois après le diagnostic et 1 de ces 4 patients (n°14) est à l'heure actuelle toujours en RC1 (CCR) avec près de 6 ans de recul (70 mois).

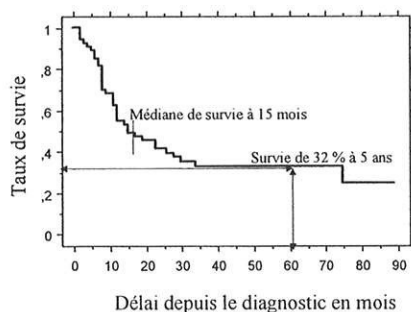
III . 7 . b . La survie

La survie globale (OS) des 1395 enfants traités pour une LAL par le protocole Fralle 93 est de 83 +/- 2 % à 5 ans. La survie sans événement (EFS) est de 73 +/- 3 % à 5 ans.

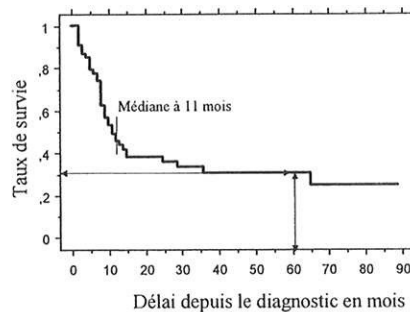
Le taux de survie globale de la population des enfants en échec après l'induction est très inférieur à celui des enfants en RC après l'induction : 85.5 +/- 2 % à 5 ans pour les enfants en RC après induction contre 32 +/- 17 % à 5 ans pour les enfants en échec d'induction ($p < 0.001$).

L'EFS globale des enfants en échec est de 30 % à 5 ans : 19 rechutes (un peu moins de 36 %) dont 18/19 décès (1 RC2 persistante avec un faible recul) et 18 autres décès en échec ou du fait d'une toxicité. 17 enfants sont toujours en RC avec un recul de 48 mois [13-84 mois] : 16 RC1 et 1 RC2.

Survie globale



Survie sans événement



- Dix enfants sur les 53 en échec d'induction n'ont jamais été mis en RC : Les 3 enfants en rechute précoce sont décédés en 5 à 15 mois. 7 des 50 enfants ayant bénéficié d'une ou plusieurs cures de rattrapage sont restés résistants au traitement et sont décédés dans 6/7 cas d'un échec complet de la chimiothérapie (par résistance primaire à la chimiothérapie) et dans 1/7 cas d'une aspergillose invasive en période d'aplasie.

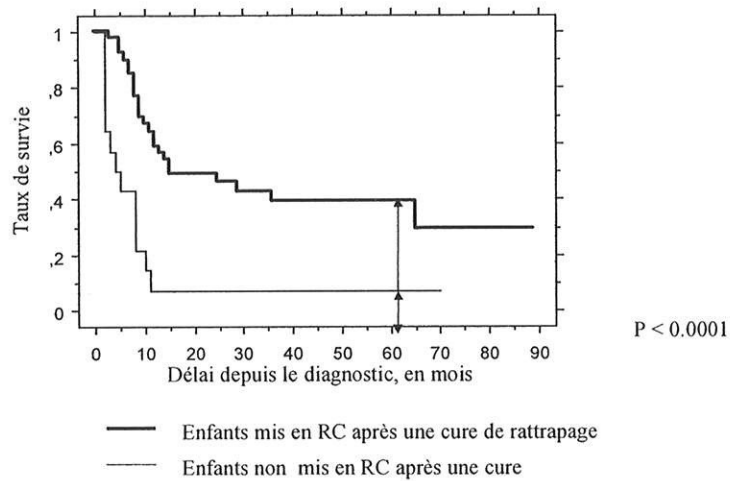
- 50 % des enfants autogreffés sont toujours en RC, 39 % des allogreffés et 33 % des enfants traités par chimiothérapie seule. Dans le groupe des allogreffés, il existe 60 % d'enfants en RC persistante ou CCR dans le sous-groupe des allogreffés en géno-identique (HLA-identique), 50 % chez les allogreffés en géno-identique avec mismatch, un peu plus de 10 % en cas d'allogreffe phéno-identique. Pas de CCR en cas de greffe de sang de cordon.

Il existe des variations des taux de survie parmi ces 53 enfants, en fonction du nombre de cures nécessaires à l'obtention de la RC et de l'obtention de la RC ou non.

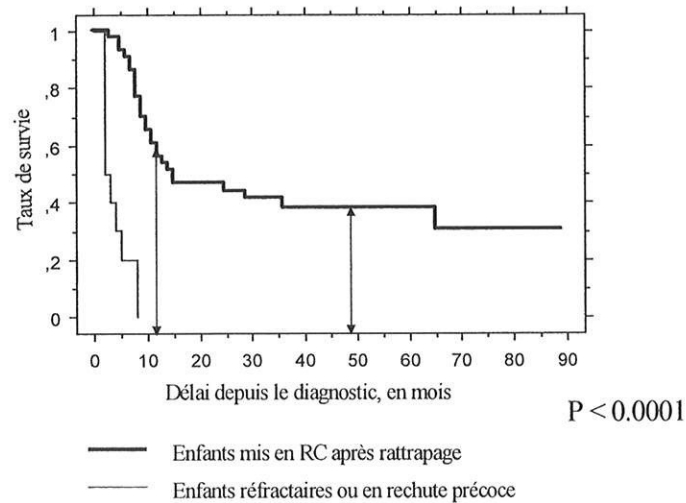
La survie parmi cette population d'enfants en échec après induction est très faible chez les 10 enfants qui sont restés résistants à toute thérapeutique (3 rechutes précoces et 7 LAL réfractaires à tout traitement) : Elle est de 10 +/- 10 % à 1 an pour ces 10 enfants contre 65 +/- 14 % pour les enfants en échec d'induction mais mis en RC après au moins une cure de chimiothérapie de rattrapage ; de même, à 5 ans, la survie est nulle en cas de LAL réfractaire à tout traitement contre 40 +/- 14 % pour les enfants mis en RC après rattrapage ($p = 0.001$).

L'EFS des enfants en échec après l'induction et mis en RC après 1 cure de rattrapage est meilleure que celle des enfants non en RC après 1 cure ($p < 0.0001$). De même, l'EFS des enfants mis en RC après au moins 1 cure de rattrapage est beaucoup plus importante que celle des enfants réfractaires à toute chimiothérapie qui est nulle à 5 ans ($p < 0.0001$).

EFS selon RC après 1 cure ou non



EFS selon RC ou non RC après rattrapage



Sur la population d'enfants en échec, mis en RC après une cure de rattrapage et allogreffés après la RC, 5 enfants sur les 11 mis en RC avec une cure de type Cazed sont toujours en RC1, 1 enfant mis initialement en RC avec une cure VANDA est en RC2 et 2 autres enfants sont en RC persistante.

<u>Allo GMO</u>	total	Géno-mismatch	Géno-id.	Phéno-id.	cordon	CCR
Cazed	11	0	8	2	1	5 (géno-id)
Bloc R3	0	0	0	0	0	0
Amsa	2	0	0	1	1	0
Vanda	1	0	1	0	0	1 (en RC2)
Autres	5	2	0	3	0	1 (mismatch) + 1 (phéno-id.)

Le nombre de CCR est différent selon le type d'allogreffe reçue : Sur les 9 greffes HLA-identiques, 6 (66%) sont toujours en CCR (à la date de mai 2001) avec des délais allant de 15 à 84 mois ; alors que sur les 8 allogreffés en phéno-identique (donneurs fichier) ou en mismatch, 2 sont en CCR (à 13 mois et 84 mois). Les 2 enfants ayant bénéficié d'une greffe de cordon sont décédés (un décès toxique, un décès en rechute).

Pour les enfants mis en RC après une cure de rattrapage et autogreffés, 3 sur les 5 mis en RC par une cure de type Cazed sont toujours en RC. Pour ceux qui n'ont bénéficié que d'une chimiothérapie, 3 sur les 8 traités par un Cazed pour l'obtention de la RC sont toujours en RC.

<u>Autogreffe</u>	total	CCR
Cazed	5	3
Bloc R3	2	0
Amsa	0	0
Vanda	1	1
Autres	0	0

<u>Chimio</u>	total	CCR
Cazed	8	3
Bloc R3	2	0
Amsa	0	0
Vanda	1	0
Autres	1	1

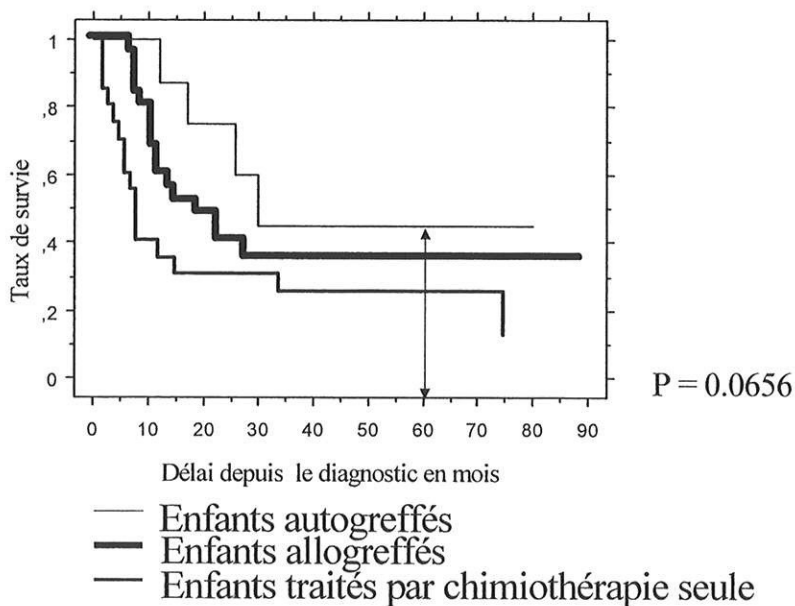
Tableaux récapitulatifs du devenir des enfants en RC après 1 ou plusieurs cures de rattrapage :

	Total	rechutes	DC en rechute	DC toxique	CCR
Allo GMO	19 (23)	5 (6)	4 (5)	7 (9)	8 (9)
%	= 48.7 (53.5)	= 26.3 (26)	= 21.1 (21.8)	= 36.8 (39.1)	= 42.1 (39.1)
Auto greffe	8	4	4	0	4
%	= 20.5 (18.6)	= 50	= 50	= 0	= 50
Chimio seule	12	6	6	2	4
%	= 30.8 (27.9)	= 50	= 50	= 16.6	= 33.4

: population des enfants mis en RC après 1 cure de rattrapage

() : population totale des enfants mis en RC après 1 ou plusieurs cures de chimiothérapie

OS selon le traitement reçu après la RC



La survie à 5 ans des enfants mis en RC après rattrapage n'est pas significativement différente selon le traitement reçu après la mise en RC (p = 0.0656).

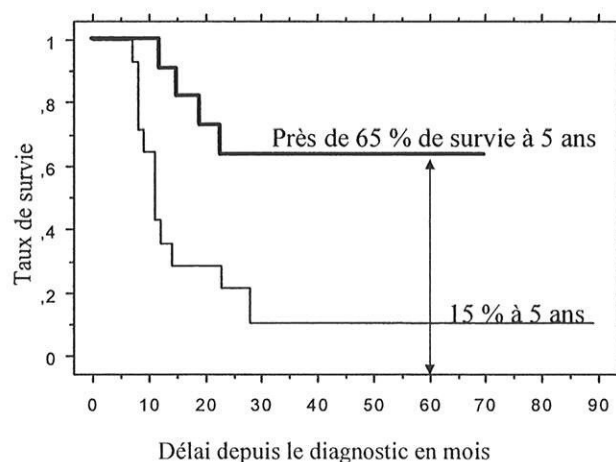
Et dans le sous-groupe des 19 (23) enfants allogreffés :

	total	rechutes	DC en rechute	DC toxique	CCR
GMO Géno-Id. %	9 (10)	3 = 33.3 (30)	2 = 22.2 (20)	1 = 11.1 (10)	6 (7) = 66.6 (70)
Géno mismatch %	2	0 = 0	0 = 0	1 = 50	1 = 50
Phéno-Id. %	6 (9)	1(2) = 16.6 (22.2)	1 (2) = 16.6 (22.2)	4 (6) = 66.6 (66.6)	1 = 16.6 (11.1)
Cordon %	2	1 = 50	1 = 50	1 = 50	0 = 0

: population des enfants mis en RC après 1 cure de rattrapage

() : population totale des enfants mis en RC après 1 ou plusieurs cures de chimiothérapie

OS selon le type d 'allogreffe de MO



P = 0.0412

— Enfants allogreffés en géno-identique
 - - - Enfants greffés en phéno-identique, mismatch, cordon

La survie à 5 ans des enfants allogreffés en géno-identique est statistiquement meilleure que celle des enfants allogreffés en phéno-identique ou en mismatch ou avec du sang de cordon (p = 0.0412).

Si on ne considère que les 4 patients mis en RC après plus d'une cure de rattrapage, il existe 1 RC persistante (patient allogreffé en géno-identique) à 70 mois de recul (n°14), 2 décès toxiques (n°27,30) et 1 décès en rechute (n°18) :

<u>Allo GMO</u>	total	Géno-id.	Phéno-id.	DC en rechute	DC toxique	CCR
Cazed	2	0	2	1	1	0
Amsa	2	1	1	0	1	1 (géno)

Les 3 rechutes précoces sont toutes suivies d'un décès rapide.

Les 7 cas de LAL réfractaires à tout traitement sont tous décédés.

Au total, 17 patients sur les 53 enfants de cette population en échec d'induction sont toujours en RC avec un recul de 48 mois soit 4 ans (13 à 84 mois).

IV . DISCUSSION

IV . 1. Quel est le taux d'échec d'induction des LAL de l'enfant ?

Les études publiées font état d'un taux d'échec allant de moins de 5 à plus de 30 %. Ces taux semblent très dépendants des populations étudiées. Globalement, le taux de RC chez l'enfant est de 90 à 95 % ^[12] .

Ces échecs d'induction sont de 2 types : un premier groupe (ou type I selon Early ^[179]) comprend les **échecs du traitement**, par résistance primaire à la chimiothérapie, confirmés par la persistance de plus de 5 % de leucoblastes sur le myélogramme réalisé entre J35 et J42, en sortie d'aplasie. Ils comprennent également dans notre étude un deuxième groupe (ou type II selon Early) prenant en compte les cas de **rechutes précoces**, diagnostiquées moins d'un mois après la réalisation du myélogramme de J35 montrant la RC et considérés alors comme des échecs de la chimiothérapie d'induction.

Les **décès durant l'induction** ne sont pas pris en compte dans cette étude des échecs d'induction, ce qui peut entraîner un biais. Ce taux est de 0,65 % dans le Fralle 93.

Dans cette étude concernant le protocole Fralle 93, sur 1395 enfants traités, inclus entre juin 1993 et décembre 1999, le nombre d'échec après l'induction est de 53 soit 3,8 %. 50 cas sont liés à une résistance à la chimiothérapie, soit 94 % des cas. Il existe 3 cas de rechute précoce considérés comme des échecs d'induction, soit 6 %.

Les facteurs de risque statistiquement significatifs retrouvés dans notre étude, d'être en échec après l'induction du Fralle 93 sont l'hyperleucocytose majeure au diagnostic ($>100.000 / \text{mm}^3$), un immunophénotype T, l'existence d'une t(9;22), une corticorésistance à J8, une chimiorésistance à J21 et enfin l'atteinte médiastinale initiale associée.

De nombreux articles concernant les LAL et leur traitement selon différents protocoles européens ou anglo-américains ont été publiés. La plupart de ces publications ne s'intéressent qu'aux patients mis en RC après l'induction. Certains articles détaillent les cas d'échec et les facteurs de risque associés ^[13-43].

L'étude du Fralle 93 retrouve certains de ces facteurs. D'autres facteurs de risque sont rapportés dans la littérature mais ne sont pas retrouvés significatifs dans cette analyse.

**Tableau récapitulatif des taux d'échec d'induction rapportés
par différents protocoles depuis ces 25 dernières années**

auteur	parution	protocole	nbre pts inclus	population	% RC	% décès	% total d'échec
Hoelzer	[13]	78 à 83	368	Enfants, Adultes	?	?	26
Jacobs	[14]	77-85	46	Enfants, Adultes	15.5	6.5	22
Ferster	[15]	58 831, 832	28	Nourissons	14	?	14
Pavlovsky	[16]	1-ALL-84	703	Enfants	2	9	11
Jacquillat	[17]	06-LA-66	130	Enfants	3	7	10
Lilleyman	[18]	UKALL VIII	812	Enfants	4.5	4.8	9.3
Katarjian	[19]	HCVAD	204	Adultes	3	6	9
Pui	[20]	Study X	431	Enfants	3	5	8
Reaman	[21]	CCG 107	99	Enfants	3	3	6
Bancillon	[22]	Fralle 83	736	Enfants	?	?	6
Sackmann	[23]	BFM 90	374	Enfants	2.7	2.9	5.6
Richards	[24]	UKALL X	587	Enfants	2	3.5	5.5
Gaynon	[25]	CCG 83	545	Enfants	2.2	3	5.2
Camitta	[26]	74 à 78	58	Enfants	3.5	1.5	5
Steinherz	[27]	CCG 192	100	Enfants	2	2	4
Nachman	[28]	CCG 1882	382	Enfants	2.1	1.9	4
Clavell	[29]	81-01	289	Enfants	2	1.7	3.7
Manera	[30]	P8009,8904	150	Enfants	2.65	0.65	3.3
Evans	[31]	Study XII	188	Enfants			3.2
Chessells	[32,33]	UKALL X	1614	Enfants	0.4	2.8	3.2
Veerman	[34]	ALL VI	190	Enfants	1	2.2	3.2
Rivera	[35]	11 Study	1702	Enfants	1.8	1.3	3.1
Reaman	[21]	CCG 1883	135	Enfants	1.5	1.5	3
Kamps	[36]	BFM 86	218	Enfants	1.2	0.8	2
Mahta	[37]		1600	Enfants	1.25	0.25	1.5
Tubergen	[38]	CCG 105	1606	Enfants	0.2	1.2	1.4
Schorin	[39]	DFCI 185-01	220	Enfants	0.9	0.5	1.4
Reiter	[40]	BFM 86	1114	Enfants	0.7	0.6	1.3
Richards	[24]	UKALL XI	142	Enfants	0.7	0	0.7
Notre étude		Fralle 93	1395	Enfants	3.8	0.65	4.45

**Tableau récapitulatif des facteurs de risque d'échec d'induction retrouvés
sur différents protocoles depuis ces 20 dernières années**

auteur	parution	protocole	Sexe	Age	SER	GB	aN chrom	type	médiastin	SNC	THP	autre ...
Katarjian	[19]	HCVAD	-	> 60 ans	-	-	-	-	-	-	+	Bili, LDH
Reaman	[21]	CCG	-	< 3 mois	+	>50.000	t(4;11)	-	-	-	-	CD10-
Kamps	[36]	ALL 7	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Silverman	[41]	DFCI ALL	-	-	-	>100.000	-	T	-	+	-	-
Pui	[1]		-	<1 et >15 ans	+	>200.000	+	-	-	-	-	MY+
Tubergen	[38]	BFM 83-89	G	> 10 ans	-	20-50.000	-	-	-	-	-	CD24-
Pui	[20]	Study X	G	> 10 ans	-	>25.000	-	-	-	-	+	Race non caucasienne
Hoelzer	[13]	78 à 83	-	-	-	-	-	T	-	+	+	-
Lilleyman	[18]	UKALLVIII	-	-	-	>50.000	-	T	+	-	-	LAL2
Clavell	[29]	81-01	-	< 1 an	-	>20.000-	Ph, mono7	T	+	+	-	Groupe HR
Jacquillat	[17]	06-LA 66	G	> 20 ans	-	-	-	-	-	-	-	-
Aur	[42]	68-69	-	-	-	>50.000	-	-	-	-	+	Race noire

Notre étude		Fralle 93	-	-	+	> 100.000	Ph	T	+	-	-	-
-------------	--	-----------	---	---	---	-----------	----	---	---	---	---	---

G : garçons ; SER : Slow Early Response (mauvais répondeurs précoces à la chimiothérapie) ; aN chrom : anomalies chromosomiques ; Ph : chromosome Philadelphie ; mono 7 : monosomie 7 ; type : B ou T ; médiastin : atteinte médiastinale initiale ; SNC : atteinte méningée au diagnostic ; THP : syndrome tumoral au diagnostic ; Bili : bilirubinémie ; CD10 - : CD 10 négatif ; MY + : co-expression des marqueurs myéloïdes ; LAL 2 : de la classification FAB ; groupe HR : de Haut Risque ;

IV . 2 . Quel est le devenir de ces enfants en échec ?

La survie des enfants en échec d'induction du Fralle 93 est globalement médiocre puisqu'elle est de 32% à 5 ans. La meilleure survie est obtenue chez les enfants qui ont pu bénéficier d'une allogreffe de moelle géno-identique. La survie est également supérieure dans le sous-groupe des enfants qui ont été mis en RC après seulement une cure de rattrapage ($p < 0,0001$). Ces enfants présentent un fort taux de rechute.

Certaines des études précédemment citées rapportent des devenirs similaires, c'est-à-dire des taux de survie médiocres et des taux de rechute importants ^[37,41,44] :

Dans l'étude de Ochs ^[44], sur les 12 patients mis en RC, que ce soit après une ou plusieurs cures de rattrapage, 9 ont rechuté très précocement, en 1 à 19 mois avec une médiane à 2 mois !

D'après Mahta ^[37], sur les 24 patients en échec, 4 sont décédés et les 20 autres ont bénéficié d'une greffe de moelle et leurs devenirs sont différents : 2 ont été totalement résistants au traitement et sont décédés, 1 est décédé par toxicité et 17 sont mis en RC. Sur ces 17, 10 sont décédés, 4 ont rechuté et seuls 3 sont en CCR.

Dans l'étude de Silverman ^[41], les 9 patients mis en RC après seulement une cure de rattrapage ont poursuivi le protocole de chimiothérapie. 12 autres ont été mis en RC après plus d'une cure : 9 ont poursuivi un traitement par chimiothérapie seule et 3 ont bénéficié d'une allogreffe de moelle.

Parmi ceux traités par chimiothérapie seule, 13 ont rechuté et sont décédés, 1 patient (porteur d'une trisomie 21) est décédé d'un sepsis 7 mois après la RC, 1 autre a présenté une LAM 4 un an après la RC, a été allogreffé et est décédé. 3 sont toujours en CCR. Sur les 3 patients allogreffés après obtention d'une RC, après au moins 2 cures de rattrapages, 1 est décédé dans un contexte de GVH chronique, 1 autre en rechute et le dernier est en CCR ^[41].

Le pronostic de ces enfants en échec de l'induction est donc encore très péjoratif et marqué principalement de rechutes précoces difficiles à traiter ^[41,44].

IV . 3 . L'analyse de certains facteurs de risque d'échec d'induction

Le groupe Fralle a été l'un des premiers à adapter le traitement aux facteurs pronostiques : en effet, de 1950 à 1974, les LAL de l'enfant étaient traités par un protocole unique. Depuis 1974, les protocoles de traitement des LAL dont le Fralle adaptent le traitement aux facteurs pronostiques initiaux que sont l'âge, le sexe, le taux de GB, l'existence d'un syndrome tumoral, une atteinte extra-médullaire, la réponse précoce au traitement et depuis quelques années la cytogénétique ^[22].

Il convient donc d'identifier précocement les groupes d'enfants à haut risque afin de mettre en route un traitement intensif le plus rapidement possible. Cependant, ce traitement intensif peut s'avérer insuffisant et l'enfant n'est pas en RC en fin d'induction.

IV . 3 . a . Le sexe

Le sexe masculin est retrouvé par de nombreuses équipes comme étant un facteur de risque, en particulier d'être en échec ^[17,20,38,45] .

Certains protocoles n'ont pas encore permis d'effacer les différences pronostiques liés au sexe ^[45] . Ce critère n'a plus de valeur pronostique, dans les LAL B, dans le Fralle 93 grâce à une intensification des traitements, comme dans l'étude de Shuster ^[46] . Cette caractéristique du sexe n'est donc plus prise en compte dans le Fralle 2000.

Ce facteur de risque est en rapport pour certains, à une plus grande fréquence chez les garçons de LAL T ^[45] . Il semblait exister un risque de rechute hématologique accru chez les garçons atteints de LAL ^[45] .

IV . 3 . b . L'âge au diagnostic

Le premier pic de fréquence des LAL est à 3 ans (2-10 ans). Les LAL de l'enfant sont de meilleur pronostic globalement, que celles de l'adulte, avec des taux de RC et de survie plus importants. Cependant, certaines tranches d'âge sont classiquement de très mauvais pronostic et souvent classées dans les différents protocoles dans les groupes à haut risque (le groupe C du protocole Fralle 93, par exemple) : il s'agit principalement des nourrissons et des adolescents ^[1,15,20,21,29,38,47-52] .

Il n'a pas été retrouvé de différences significatives dans notre étude des échecs d'induction du Fralle 93 dans les différentes tranches d'âge.

IV . 3 . b . 1 . Les nourrissons

Les taux d'échec chez les nourrissons atteints de LAL sont très importants, en rapport parfois avec une forte toxicité de la chimiothérapie elle-même (d'où l'intérêt de diminuer certaines chimiothérapies protocolairement de 1/3 chez ces enfants). Il existe un fort taux de décès durant l'induction chez les nourrissons : 9 % chez les moins de 1 an contre 3 à 4 % chez les plus de 1 an ^[49] .

Ce taux d'échec varie selon les protocoles de 5 à plus de 15 % ^[15,21,29,47-50] . Il est encore majoré chez les moins de 3 mois ^[21] . D'après l'étude de Crist ^[48] , le taux d'échec chez les moins de 18 mois est plus important que chez les plus de 18 mois : 9/90 soit 10 % versus 47/1117 soit 4 % sur une population d'enfants traités entre 1979 et 1984 par les protocoles POG 7623, 7866 et 8036 ($p = 0.03$) ^[48] .

Les nourrissons sont également à haut risque de présenter une rechute précoce ^[50] .

De plus, les nourrissons de moins de 18 mois ont une incidence majorée d'atteinte méningée, d'hépatosplénomégalie et d'hyperleucocytose majeure au diagnostic ^[48] .

Les 28 nourrissons traités pour une LAL entre 1982 et 1989 par les protocoles EORTC 58 831 pour les risques standards et 58 832 pour les hauts risques sont en RC après l'induction dans 85 % des cas ^[15] .

IV . 3 . b . 2 . Les adolescents

Les adolescents ou les pré-adolescents de plus de 10 ans sont de moins bons répondeurs à la chimiothérapie et donc plus à risque d'être en échec après l'induction.

Le taux d'échec dans cette catégorie d'âge est élevé ^[20,38,49,51,52] pouvant aller de 4 % ^[51] à 13 % ^[52] : 294/338 enfants en RC chez les 10-21 ans soit 87 % contre 948/995 chez les 1-9 ans soit 95 % ^[52] .

Le taux d'échec semble croissant avec l'âge, exception faite de la tranche d'âge des nourrissons où le taux est d'autant plus grand que l'âge est petit : Chessells ^[51] retrouve 2 % d'échec chez les 1-9 ans (sur 1349 patients), 4 % chez les 10-19 ans (sur 438 patients), 11 % chez les 20-39 ans (sur 228 patients) ou encore 23 % chez les plus de 40 ans (sur 189 patients) ($p < 0.0001$) ^[51] .

De même, Sather ^[49] retrouve sur une large population de 5.000 patients, traités entre 1972 et 1983 4 % d'échec chez les 1-9 ans (1 % de résistance et 3 % de décès), 7 % chez les 10-15 ans (3 % de résistance et 4 % de décès) et 8 % chez les plus de 15 ans (50 % par résistance et 50 % par décès) ^[49] .

IV . 3 . c . L'atteinte médiastinale initiale

Une radiographie pulmonaire est réalisée de façon systématique au diagnostic à la recherche d'une masse médiastinale associée qui est retrouvée dans 30 à 50 % des LAL T ^[3] .

Il s'agit d'un facteur de risque retrouvé dans de nombreuses études comme dans la nôtre de ne pas être en RC en fin d'induction ^[18,29]. Le taux d'échec d'induction est de 3,34% en cas d'absence d'atteinte médiastinale associée, au diagnostic contre 7,85 % s'il existe une masse médiastinale initiale ($p = 0.017$) dans notre étude du Fralle 93.

De même, il existe un taux d'échec de 4,5 % chez les enfants traités par le protocole UK ALL VII et l'atteinte médiastinale est l'un des facteurs de risque de faire partie de ces 4,5 % ($p < 0.01$) ^[18].

IV . 3 . d . L'atteinte méningée associée au diagnostic

Quelques études retrouvent ce facteur comme étant un facteur de risque d'être en échec après l'induction ^[29,41]. Il n'est pas significatif dans l'étude des échecs du Fralle 93 ($p = 0.12$).

IV . 3 . e . Le statut socio-économique et nutritionnel

Dans certains pays, comme le Brésil, le statut socio-économique et nutritionnel est un facteur prédictif de taux de RC et de rechute ^[54,55]. La chimiothérapie semblerait moins efficace sur une moelle d'enfant dénutri que sur une moelle d'enfant nourri correctement ^[54].

Il existe également un plus grand nombre de décès durant l'induction, du fait de la malnutrition (et donc une moins bonne tolérance à la chimiothérapie et une plus grande toxicité) ^[54] .

Ce facteur n'est pas retrouvé dans notre pays du fait d'un niveau socio-économique plus élevé et peut-être plus homogène.

IV . 3 . f . L'hyperleucocytose au diagnostic

L'hyperleucocytose au diagnostic de la LAL est un facteur de risque souvent retrouvé dans la littérature de mauvaise réponse au traitement et donc d'échec d'induction. Il s'agit également d'un facteur pronostique de survie.

Dans notre étude des échecs du Fralle 93, le taux d'échec est de 1,9 % en cas de GB < 10.000 / mm³, 3,5 % si les GB sont entre 10 et 50.000, 4,7 % entre 50 et 100.000 et surtout 10,2 % s'il existe une hyperleucocytose majeure > 100.000 / mm³ (p = 0.001).

Les taux d'hyperleucocytose retrouvés dans la littérature comme facteur de risque d'échec sont variables d'une étude à l'autre, pouvant aller de 20.000 à plus de 200.000 / mm³ :

Souvent, le risque est lié à une hyperleucocytose majeure, > 100.000 / mm³ ^[41,56,57] et les taux d'échec vont de 5 ^[56] à 8 % ^[57] .

D'autres études retrouvent un taux d'échec majoré en cas d'hyperleucocytoses plus modérées, dès 50.000 / mm³ [18,21,25,29,42] .

Comme exemple, l'étude réalisée par Steinherz [29] sur 708 patients traités entre 1983 et 1989 : il existe 1,2 % d'échec en cas de taux de GB au diagnostic < 50.000 / mm³ vs 4,6 % en cas d'hyperleucocytose > 50.000 / mm³ (p = 0.004) [29] . D'autres études retrouvent un plus haut taux d'échec dès 20.000 GB / mm³ [20,29,38] .

IV . 3 . g . Le phénotype T

Le phénotype T est un facteur pronostique de mauvaise réponse à la chimiothérapie [13,18,29,41,58,59] et de survie [58] . Il est retrouvé chez 10 à 15 % des LAL de l'enfant [58] . Le taux d'échec peut aller jusqu'à 10 % [59] . Dans notre étude, il existe 14,3 % de LAL T (200/1395). Le taux d'échec en cas de LAL B est de 2,1 % et 14 % en cas de LAL T (p = 0.001).

Sur 2011 enfants traités entre 1982 et 1992 par le protocole AIEOP (Association Italienne d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique), 184 enfants soit 12 % présentent une LAL T. Ils ont été traités dans les différents protocoles AIEOP 8303, 8305, 8703 et 8803 selon les schémas à haut risque. Il est retrouvé 5 % d'échec dont 50 % par décès durant l'induction et 50 % par résistance primaire. L'EFS à 7 ans est plus basse pour les enfants présentant une LAL T (40,4 %) que pour les enfants ayant une LAL B (61,7 %) avec une nette significabilité (p<0.001) [58] .

IV . 3 . h . La classification en LAL2 de FAB

La classification morphologique FAB (Franco – Américano - Britannique) permet de classer les LAL en 3 sous-groupes, le type 3 ou lymphome de Burkitt étant exclu du protocole Fralle 93 et de la plupart des protocoles de LAL ^[62-64] . Le type 2 selon la classification FAB est de moins bon pronostic, surtout en ce qui concerne la réponse au traitement ^[18,65] . Cependant, ce critère n'est pas significatif dans notre étude ($p=0.17$).

D'après Kanerva ^[65] , 13 % des LAL1 contre 27 % des LAL2 ont encore plus de 5 % de blastes sur le myélogramme réalisé à J15 ($p = 0.048$) mais les taux d'EFS ne sont pas statistiquement différents ^[65] .

Il existe également un plus fort taux de rechute en cas de LAL 2 ^[63] .

IV . 3 . i . Le chromosome Philadelphie

Retrouvé chez 3 à 5 % des LAL de l'enfant (contre 15 à 25 % chez l'adulte), la translocation $t(9;22)(q34;q11)$ est de mauvais pronostic et prédictif d'un plus grand taux d'échec ^[9,29,68-74] et de rechute ^[9] .

Dans notre étude des échecs d'induction du Fralle, la présence d'un chromosome Ph est un facteur de risque d'être en échec après l'induction : 2,2 % d'échec dans la population Ph- traitée par le Fralle 93 contre près de 19 % pour les Ph+ ($p = 0.001$). 40/1395 enfants soit 2,86 % sont porteurs d'un chromosome Philadelphie dans le Fralle 93.

Sur les 326 enfants présentant une LAL dite « Philadelphie positive » pris en compte, dans l'étude de Arico ^[72], il existe un taux de RC après induction de 82 %. Parmi les enfants en échec, 56/59 sont résistants à la chimiothérapie ^[72].

Il s'agit plus fréquemment de garçons, plus âgés, plus hyperleucocytaires au diagnostic et plus souvent corticorésistants au 8^{ème} jour de chimiothérapie que les enfants Ph+ mis en RC après induction ^[72].

En effet, la présence du chromosome Philadelphie est responsable d'une plus grande résistance aux drogues anticancéreuses (le taux de MRD est plus élevé que chez les Ph négatifs) ^[73].

De même, Schrappe ^[71] retrouve également que la corticorésistance dans une population de LAL - chromosome Philadelphie positif est un facteur de risque d'échec majeur : sur 4760 enfants traités entre 1986 et 1995 par le protocole BFM, 61 sont Ph+ et le taux d'échec de cette sous-population est de 25 %. Sur ces 15 enfants Ph+ en échec, 14 étaient des mauvais répondeurs à la prednisone (PPR) ou corticorésistants ^[71].

Sur les 2519 enfants traités pour une LAL entre 1981 et 1989 à St Jude, près de 3 % des enfants sont Ph+ ; il s'agit surtout d'enfants plus hyperleucocytaires, plus âgés, avec une LAL de type 2 dans la classification FAB et présentant moins souvent une atteinte médiastinale initiale que les enfants Ph-. Le taux de RC est de 78 % contre 96 % chez les Ph- ($p < 0.001$) ^[69].

IV . 3 . j . Les autres anomalies chromosomiques

D'autres anomalies chromosomiques de structure ou de nombre en dehors du chromosome Philadelphie existent dans les LAL de l'enfant et ont parfois une valeur pronostique sur le taux d'échec ou la survie.

Certaines sont de mauvais pronostic comme le réarrangement MLL, la translocation t(4;11), les triploïdies ou tétraploïdies ^[21,74-76] . D'autres sont plutôt de bon pronostic comme le réarrangement TEL/AML1 ou les hyperploïdies ^[9,77,78] .

Ces anomalies chromosomiques permettent une aide diagnostique (par une approche moléculaire), une aide à la prédiction d'une rechute éventuelle (persistance d'une maladie résiduelle) et peuvent être à l'avenir, à la base de nouvelles thérapeutiques comme la thérapie génique (avec introduction de gènes suppresseurs de cellules cancéreuses) ^[79] .

IV . 3 . j . 1 . Les anomalies de mauvais pronostic

Par exemple, le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique a étudié le taux de RC en fonction des anomalies caryotypiques chez 443 adultes porteurs d'une LAL ^[76] :

Anomalie chromosomique	Taux de RC	Anomalie chromosomique	Taux de RC
Caryotype normal	79 %	t(8;14)	62 %
Hypodiploïdie	65 %	t(4;11)	75 %
Hyperdiploïdie 47-50	84 %	9p	72 %
Hyperdiploïdie > 50	74 %	11q23	72 %
Triploïdie	58 %	6q	88 %
Tétraploïdie	56 %	14q11	80 %
t(9;22)	59 %	12p	69 %

La délétion 11q23 avec le réarrangement MLL est une anomalie rarement retrouvée dans les LAL de l'enfant (environ 3 %) [74]. Cependant, elle majore le taux d'échec, qu'il s'agisse de la délétion du 14 en 11q23 ou de l'inversion du 3 en 11 avec cassure en p13 et q23 [75,76].

Il s'agit également d'un facteur pronostique de survie (EFS à 3 ans de 13 +/- 7 % en cas de présence de cette délétion 11q23 vs 67 +/- 16 % si elle n'est pas retrouvée ($p = 0.007$) [80].

La t(4;11) est parfois retrouvée comme facteur de risque d'échec à l'induction avec un taux d'échec de 11 % dans l'étude de Reaman [21].

IV . 3 . j . 2 . Les anomalies de bon pronostic

Le réarrangement TEL/AML1 ou t(12;21)(q13;q22) est de bon pronostic lorsqu'il est retrouvé au niveau d'une LAL [78]. C'est l'anomalie chromosomique la plus fréquemment retrouvée dans les LAL B (dans environ 25 % des cas) [81] : sur 188 LAL, dans l'étude de Rubnitz, le réarrangement est présent dans près de 26 % des cas. Il n'existe pas d'échec d'induction parmi les 48 LAL comprenant cette anomalie [81]. Mc Lean [78], lui, prend en compte les enfants traités par 4 protocoles consécutifs de la Dana-Farber Cancer Institute DFCI 80-001, 81-001, 85-001 et 87-001. Il existe un peu plus de 6 % d'échec à l'induction et aucun de ces enfants en échec ne présente le réarrangement TEL/AML1 [78].

De plus, le réarrangement TEL/AML1 semble souvent associé à d'autres caractéristiques telles que la co-expression d'antigènes myéloïdes, un CD10 positif, un caryotype non hyperdiploïde et un âge entre 1 et 9 ans ^[9].

Les hyperdiploïdies de plus de 50 chromosomes sont de bon pronostic, surtout en terme de survie ^[5,9,77].

IV . 3 . k . La résistance in vitro aux drogues anticancéreuses

Etre résistant in vitro aux drogues constituant la chimiothérapie ne peut être que de mauvais pronostic et prédictif d'échec au traitement mais aussi pronostique en terme de survie ^[99-107].

Certaines caractéristiques des LAL sont des facteurs de risque d'une moins bonne réponse à la chimiothérapie, comme par exemple le chromosome Philadelphie, la co-expression des marqueurs myéloïdes.

Le test au MTT, indicateur de viabilité cellulaire, a été étudié par Maung sur une population adulte ^[99]. Il s'agit d'un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie : en cas de sensibilité satisfaisante in vitro à certaines drogues anticancéreuses, telles que la prednisolone, la daunorubicine ou encore la mitoxantrone, le taux de mise en RC est meilleur ^[99]. En ce qui concerne la prednisolone, les enfants y seraient beaucoup plus sensibles in vitro que les adultes ($p < 0.001$).

Une autre étude sur 152 enfants atteints de LAL et traités entre 1989 et 1994, montre une EFS moindre en cas de résistance in vitro à la prednisone ($p < 0.001$), à la L-asparaginase ($p < 0.001$) et à la vincristine ($p = 0.003$)^[101], ces drogues étant une part importante de la chimiothérapie d'induction.

IV . 3 . 1 . La réponse au traitement

La réponse in vivo au traitement par chimiothérapie est un facteur pronostique majeur [8].

Le groupe Fralle a étudié depuis 1993, de façon protocolaire, la corticosensibilité à J8 (sur un frottis sanguin réalisé manuellement), la chimiosensibilité à J21 et la RC dès J35 (sur des myélogrammes).

D'autres études (CCG, BFM...) prennent également en compte cette réponse à la chimiothérapie, à des étapes différentes du traitement, principalement sur le myélogramme à J8 ou J14^[108-110].

Ne pas répondre rapidement au traitement (être un répondeur lent ou Slow Early Response SER) est un facteur de risque d'être en échec à la fin du premier mois de chimiothérapie^[28,71,109-114].

Il s'agit également d'un facteur prédictif de rechute^[115-118].

IV . 3 . 1 . 1 . La réponse à J7 ou J8

La réponse précoce au traitement, démontrée sur le frottis sanguin 8 jours après le début de la corticothérapie par la présence ou non de moins de 1.000 blastes périphériques, est un facteur pronostique des LAL de l'enfant, en particulier prédictif de rechutes ^[117,118] .

Elle semblerait liée à la présence d'un plus ou moins grand nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes sur les lymphoblastes : la corticosensibilité serait corrélée à l'existence de plus de 10.000 récepteurs par cellule ^[116,119] .

Une réponse lente à J8 ou **corticorésistance** (ou Prednisone Poor Response PPR ou Slow Early Response SER) est souvent responsable d'un plus faible taux de RC à J35. Notre étude des échecs du Fralle 93 met en évidence un taux d'échec à 2,15 % chez les corticosensibles à J8 et 17 % chez les corticorésistants ($p = 0.001$).

D'autres études retrouvent des résultats similaires : il n'existe que 75 % de RC chez les enfants mauvais répondeurs à la prednisone (ou PPR) sur la NFS vs 91 % chez les bons répondeurs ou Prednisone Good Response PGR ($p = 0.0005$) ^[110] ou encore, dans une autre étude, 30 % seulement chez les PPR vs 100 % chez les PGR dans une population de LAL chromosome Philadelphie positif ($p < 0.0001$) ^[71] . Un autre exemple tiré de l'étude de Nachman ^[28] : près de 30 % des enfants sur les 379 traités par le protocole CCG-1882 et évaluables, âgés de plus de 10 ans et/ou hyperleucocytaires ($GB > 50.000 / mm^3$ au diagnostic) sont des répondeurs lents ou SER (moelle de type M3 à J7). Le

Un autre exemple encore : sur les 297 patients évaluables traités par le protocole Study XI à St Jude, 14 % ont encore plus de 1.000 blastes en périphérique à J8. Le taux d'échec est alors de 17 % vs moins de 2,5 % chez les patients ayant moins de 1.000 blastes sur cette NFS ($p < 0.01$) ^[111].

La clairance des blastes est donc un facteur de risque d'échec important. Il est même démontré qu'une clairance en moins de 10 jours est responsable d'un taux de RC de 62 %, et seulement de 36 % en cas de clairance en 11 à 13 jours et de 22 % en plus de 14 jours, sur une population de 158 enfants traités par des protocoles scandinaves ^[115].

La réponse déterminée à partir du myélogramme à J7 ou J8 est également possible. Sa valeur pronostique est similaire à celle de la NFS à la même date ^[113]. Cependant, le myélogramme à J14 semble plus informatif que celui de J8 ^[108].

Le taux de RC dépend alors du pourcentage de blastes retrouvé sur le myélogramme. Ce pourcentage permet de classer en 3 sous-groupes M1, M2 et M3 les myélogrammes obtenus : M1 correspond à une moelle osseuse comprenant moins de 5 % de blastes, M2 entre 5 et 25 % et M3 plus de 25 %.

L'analyse du protocole CCG-193 P (protocole pilote du BFM 76) retrouve un taux de RC de 90 % chez les enfants ayant une moelle de type M1 ou M2 contre 76 % seulement chez les enfants qui sont M3 à J7 ^[118].

IV . 3 . 1 . 2 . La réponse à J14 ou J15

Miller retrouve un taux d'échec de 33 % en cas de moelle M3 à J14 contre 6 et 3 % respectivement en cas de moelle M2 et M1 ^[116] . D'après Gaynon, le taux d'échec à l'induction est de 22 % en cas de moelle M3 à J14, 6 % si la moelle est de type M2 et 3% si elle est de type M1 ^[118] .

D'autres études retrouvent un taux de RC inférieur en cas de persistance de blastes sur le myélogramme de J15 : 60 % vs 90 % de RC ($p < 0.0001$) ^[110] , ou bien encore 34 % dans le cas où plus de 5 % de blastes persistent sur le myélogramme de J15 vs 91 % ($p < 0.0001$) sur une population de 634 patients âgés de 15 à 40 ans et traités par le protocole LALA 87 ^[112] .

Ou bien d'après Gaynon ^[118] , le taux d'échec à l'induction est de 22 % en cas de moelle M3 à J14, 6 % si la moelle est de type M2 et 3 % si elle est de type M1.

IV . 3 . 1 . 3 . La réponse à J21

Le protocole Fralle prend en compte la **chimiosensibilité** de la LAL de l'enfant : il est retrouvé alors moins de 5 % de blastes sur le myélogramme à J21 (médullogrammes de type M1). La chimiorésistance est un facteur de mauvais pronostic dans le Fralle 93. Peu nombreuses sont les études prenant en compte le médullogramme à J21.

Le taux d'échec à l'induction dans notre étude du Fralle 93, est de presque 20 % en cas de chimiorésistance à J21 et de 0,45 % en cas de chimiosensibilité ($p = 0.001$).

De nombreuses études parlent de chimiorésistance sur les myélogrammes réalisés à J14 ou J15.

Par ailleurs, une réponse lente au traitement retrouvée tant sur la NFS que sur les myélogrammes est un facteur prédictif de rechute ^[108,116-118] avec un risque relatif de rechute égal à 3 ^[118] .

Dans le nouveau protocole Fralle 2000, actuellement en cours, la réponse au traitement est considérée comme un facteur pronostique majeur : un traitement plus intensif est proposé aux enfants lents répondeurs (corticorésistants, chimiorésistants) et surtout à ceux chez qui persiste une maladie résiduelle minimale (MRD) sur le myélogramme de J35. La recherche de la maladie résiduelle est désormais une étape primordiale dans la prise en charge des enfants présentant une LAL.

IV . 3 . 1 . 4 . La maladie résiduelle

IV . 3 . 1 . 4 . a . L' intérêt théorique de la MRD

Les poly-chimiothérapies actuelles permettent une mise en RC clinique et biologique d'un grand nombre d'enfants présentant une LAL (environ 80 %), mais les taux de rechute restent élevés (20 %). C'est pourquoi la recherche de la maladie résiduelle minimale ou MRD est primordiale ^[124] . La définition même de la rémission complète a changé : il ne s'agit plus seulement d'une rémission morphologique mais aussi moléculaire ^[126,127] .

Il s'agit alors de déceler les cellules leucémiques résiduelles non détectables par les méthodes morphologiques classiques insuffisamment sensibles ^[1,125] .

Cette détection de la maladie résiduelle minimale permet d'identifier les patients à haut risque de rechute, parfois très précoce ^[132-141] et de leur proposer une intensification thérapeutique ^[124] .

Certains patients dits en RC après l'induction par des tests morphologiques possèdent en réalité encore un taux élevé de cellules leucémiques détectables seulement par des tests immunologiques ou immunohistochimiques ^[1] .

Cependant, l'absence de MRD ne signifie pas pour autant la guérison du patient ^[1] . Inversement, la présence d'une MRD ne signifie pas qu'une rechute surviendra dans 100 % des cas ^[142] .

Les difficultés actuelles concernent essentiellement la méthode de détection, une méthode qui se voudrait rapide, simple, sensible et spécifique. La technique est facilitée en cas d'existence d'anomalies génétiques au diagnostic, telles qu'un chromosome Philadelphie, une t(1;19), une t(4;11) : la maladie résiduelle correspond alors à la persistance ou non de cette translocation lors des analyses cytogénétiques réalisées par RT - PCR sur les myélogrammes de contrôle.

IV . 3 . 1 . 4 . b . Les techniques de détection de la MRD

- La cytométrie de flux :

Il s'agit d'une technique immunologique qui utilise l'expression aberrante d'antigènes de surface. C'est un test rapide mais peu sensible et spécifique ^[124,152-154] . La sensibilité de ce test qui permet également de détecter une cellule leucémique parmi 10.000 cellules normales est de 90 % dans les LAL T, 25 % seulement dans les LAL B et 40 % environ dans les LAM.

- La PCR :

La méthode utilisée dans le protocole Fralle 93 est l'amplification génique par Polymerase Chain Reaction ou PCR. Elle recherche les réarrangements des gènes du récepteur des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgH) ou du récepteur des lymphocytes T (TCR) ^[155-160] . Cette technique est spécifique du clone tumoral mais est relativement complexe, lente et assez peu sensible. Il existe par ailleurs un taux non négligeable de faux négatifs (10-20 % du fait d'un ADN ou ARN dégradé), et de faux positifs par contamination des prélèvements par des segments de génome de cellules mortes ^[1] . Elle permet de détecter une cellule tumorale parmi 10.000 cellules normales.

Des taux de MRD par PCR ou par cytométrie de flux $> 10^{-2}$ ou 10^{-3} sont prédictifs de rechute ^[132-135] : par exemple il existe un taux de rechute de 79 % en cas de MRD+ contre seulement 2 % en cas de MRD- (p < 0.001) d'après van Dongen ^[133] ou encore 90 % vs 22 % pour Ciudad ^[151] .

La recherche de la MRD peut également être utilisée en cours de chimiothérapie d'induction, également lors d'un myélogramme, afin de déterminer le profil du patient, lent ou rapide répondeur, ce critère étant pronostique quant au devenir de l'enfant ^[117] .

Le protocole Fralle 2000 prend en compte la réponse au traitement et le taux de maladie résiduelle minimale à J35 et stratifie les enfants en fonction de ces données en 2 sous-groupes proposant une chimiothérapie plus intensive aux enfants possédant un fort taux de MRD.

IV . 4 . Quel traitement de rattrapage peut-on proposer ?

Il existe 3,8 % d'échec de l'induction dans notre étude du Fralle 93. Il s'agit surtout d'enfants hyperleucocytaires majeurs (> 100.000 GB / mm³), ayant une LAL de phénotype T, avec une atteinte médiastinale associée, et présence d'un chromosome Philadelphie. La plupart de ces enfants (77 %) étaient classés dans le groupe à haut risque du protocole dès le diagnostic.

La RC a finalement été obtenue dans 80 % des cas après une ou plusieurs cures de rattrapage de chimiothérapie comprenant pour la plupart de l'aracytine, et certains de ces enfants enfin mis en RC ont pu bénéficier d'une allogreffe de moelle osseuse (48,7 %). Les autres ont eu un traitement intensif avec autogreffe (20,5 %) ou une chimiothérapie seule (30,8 %).

Le traitement de rattrapage suggéré par le protocole Fralle 93 est une cure de type « **Cazed** » comprenant de l'aracytine à la dose de 200 mg/m²/j de J1 à J3, du VP16 à 150 mg/m²/j de J1 à J3, du cyclophosphamide à 600 mg/m²/j à J2 et J3 et des anthracyclines (Idarubicine ou Daunorubicine, l'enfant recevant l'anthracycline qu'il n'avait pas reçu lors de l'induction).

Cependant, le choix du type de cure de rattrapage était laissé au médecin en charge de l'enfant. En effet, 31 enfants sur les 53 soit plus de la moitié ont bénéficié d'un rattrapage par une cure de type Cazed, 4 ont reçu une cure de type Bloc R3, 5 une cure d'aracytine Haute dose – amsacrine, 3 une cure de type Vanda, 7 d'un autre type. Toutes ces cures de rattrapage comprennent de l'Aracytine.

Quel est donc le meilleur traitement de rattrapage à proposer à l'enfant en échec ?
Quelles sont les thérapeutiques d'avenir ?

IV . 4 . a . Les agents anticancéreux classiques

Depuis trente ans, les traitements d'induction des LAL de l'enfant sont à base de prednisone, vincristine, anthracyclines et L-asparaginase ^[42] . Les chimiothérapies ont évolués depuis, même si ces molécules restent la base des chimiothérapies d'induction :

Dans notre étude, la RC des enfants en échec d'induction a finalement pu être obtenue dans 100 % des cas après une chimiothérapie de type bloc R3 ou encore Vanda, dans presque 85 % des cas après une cure de type **Cazed** (proposé dans plus de la moitié des cas d'échec du Fralle 93) ou 40 % après une cure associant l'aracytine Haute dose à l'amsacrine. Il faut remarquer que ces résultats ne sont pas comparables d'un sous-groupe à l'autre du fait d'un trop faible effectif dans chaque sous-groupe. Et quand il existait un donneur compatible, une fois la RC obtenue, une allogreffe de MO était proposée dès que possible.

Les protocoles actuels sont élaborés à partir des études précédemment analysées et publiées. Certaines chimiothérapies ou associations ont été tentées, et se sont avérées plus efficaces que d'autres en terme d'obtention de la rémission complète et de survie.

Silverman ^[41] étudie, entre 1987 et 1995, 3 protocoles de rattrapage différents sur 23 enfants en échec après induction par les protocoles DFCI 87-01 et 91-01. Ces 23 enfants (3% des enfants traités pendant cette période pour une LAL) étaient soit M2 ou M3 à 1 mois après le début de l'induction soit M1 avec une atteinte extra-médullaire persistante. 3 rattrapages possibles : A ou B , le traitement C étant indiqué en cas de réponse partielle (moelle M2). Les résultats sont les suivants :

	Détails de la chimiothérapie	Nbre inclus	Taux RC
Régime A	VCR 1,5 mg/m2/sem ; 3 sem Doxo 30 mg/m2 IM ; 1 dose L-aspa 25.000 UI/m2/sem ; 3 sem	N = 10	6/10 soit 60 %
Régime B	VCR 1,5 mg/m2/sem ; 4 sem MTX 4 g/m2/sem ; 2 sem AraC 3 g/m2/12h ; 3 j 6MP 50 mg/m2/j ; 2sem L-aspa 25.000 UI/m2/sem ; 4 sem	N = 7	1/7 soit 15 %
Régime C	VCR 1,5 mg/m2/sem ; 3 sem L-aspa 25.000 UI/m2/sem ; 3 sem	N = 3	2/3 soit 66 %

9 enfants sur 23 sont donc mis en RC après 1 cure de rattrapage. Sur les 14 en échec après 1 cure, 2 sont décédés en échec total, 1 a été mis en RC après une chimiothérapie comprenant du thiotépa en intrathécal (patient M1 à 1 mois avec persistance d'une atteinte méningée) et 11 ont été mis en RC après plusieurs cures de chimiothérapie diverses ^[41] .

De même, Thomas ^[171] étudie les adultes présentant une LAL réfractaire ou en rechute, traités entre 1980 et 1997 ^[171] . 34 % des patients réfractaires ont été mis en RC après une ou plusieurs cures de rattrapage (22% après plus de 2 cures). Ces chimiothérapies proposées sont : AraC à dose conventionnelle ou à haute dose, des associations telles que VP (vincristine + prednisone), VAD (vincristine + doxorubicine + dexaméthasone), CVAD (ciclophosphamide + VAD), DOP (daunorubicine + VP), idarubicine + araC, des chimiothérapies de type lymphome comme MOPP, CHOP. Les taux de RC après rattrapage sont variables : de 20 à 80 % ^[171] .

D'autres études ont donc été réalisées afin de déterminer le meilleur traitement de rattrapage possible, même en cas de toxicité dans les limites de l'acceptable, aux vues du pronostic péjoratif de ces enfants en échec après l'induction :

L'association aracytine à dose intermédiaire et idarubicine a été étudiée par Giona sur 177 patients, adultes et enfants traités en Italie par le protocole ALL R-87 : 7 des 13 patients présentant une LAL réfractaire ont été mis en RC soit 54 % avec une toxicité tolérable, hématologique surtout et digestive ^[172] .

D'autres études retrouvent un bon taux de RC après rattrapage par aracytine à haute dose [173-177]. L'idarubicine est également un agent anticancéreux efficace seul ou en association dans des cas de LAL réfractaires [209].

Les cures de type VM 26 – aracytine ont également montré leur efficacité dans les échecs d'induction des LAL : Rivera [178] a été le premier à tenter cette association. Ochs [44] utilise des doses de téniposide ou VM 26 de 150 mg/m²/j IVL à J1 et J2 et aracytine à 100 mg/m²/j IVL sur 24 h de J1 à J5 et retrouve une mise en RC après 1 cure chez 8 patients sur 26 et 4 après 2 cures soit au total 46 % de RC après échec. Le taux de RC après rattrapage est supérieur en cas de LAL de type B. De plus, la médiane de RC est de 2 mois. Un seul patient est en CCR (après allogreffe de moelle). La toxicité est surtout hématologique (grade IV) et digestive, pulmonaire, mais elle reste acceptable sachant le pronostic très mauvais de ces enfants [44]. Cependant, devant le fort risque de LAM secondaire, le VP 16 ou VM 26 ne doit pas être proposé aux formes de très bon pronostic [178].

De même, Early [179] étudie 14 adultes dont 10 présentant une LAL et 4 une LA indifférenciée, réfractaire ou en rechute et leur propose un rattrapage par anthracyclines soit daunorubicine 45 mg/m²/j soit adriamycine 30 mg/m²/j IVDL de J1 à J3 et aracytine 100 mg/m²/j en perfusion de 24 heures de J5 à J10, plus ou moins associés à la vincristine et la prednisone.

9/14 patients sont mis en RC après 1 seule cure de rattrapage soit 64 %, en 30 jours de médiane. La toxicité de ce traitement est essentiellement hématologique, mais aussi digestive, neurologique.

Il est à noter que sur les 9 répondeurs à cette cure de rattrapage, 8 avaient déjà reçu des anthracyclines et étaient résistants à l'association vincristine - prednisone ^[179].

Reiter dans le protocole BFM-86 utilise également l'aracytine en association avec la cyclophosphamide et le purinéthol (6-MP). Le taux de mise en RC est de 9/20 soit 45 % ^[40].

La carboplatine a montré une certaine efficacité dans les cas de LAL réfractaires ^[180,181] : Vogler, lors d'une étude de phase II utilise la carboplatine à la dose de 315 mg/m²/j sur 24 heures, 5 jours de suite chez 46 LA dont 10 LAL, réfractaires ou en rechute : le patient présentant une LAL réfractaire a été mis en RC après cette cure ; il existe un 2^{ème} cas de mise en RC chez ces patients présentant une LAL, patient en 2^{ème} rechute, soit 20 % de RC au total après cette cure de rattrapage. La toxicité est digestive, hépatique, rénale et hématologie sans oublier une ototoxicité non négligeable ^[181].

Certains enfants toujours en échec ont même été allogreffés alors donc qu'ils n'étaient pas en RC, et ce afin d'obtenir la RC ^[171,182-184]. 5 mises en RC sont obtenues après allogreffe de moelle soit 38 % dans l'étude de Thomas ^[171].

L'allogreffe de moelle permet également un traitement intensif qui serait inenvisageable sans le soutien de cette allogreffe.

Forman ^[182] propose une allogreffe chez 21 patients présentant une leucémie réfractaire, dont cinq LAL.

Le conditionnement de ces 5 cas de LAL réfractaires comprenait aracytine – cyclophosphamide et TBI dans 1 cas (patient décédé d'un choc septique à J18) ou une TBI fractionnée et du VP16 : 1 cas de décès par GVH à J93, 2 rechutes à J94 et J448 et une CCR à J877. Il n'existe qu'un seul cas de LAL en RCC avec plus de 2 ans de recul. A noter que les 2 patients qui ont rechuté 3 et 18 mois après la greffe étaient tous deux Ph+.

L'allogreffe permettrait un effet GVL et donc, dans certains cas, l'éradication des cellules leucémiques (effet prouvé sur des modèles animaux) ^[184].

IV . 4 . b . Les nouveaux traitements, les nouvelles thérapeutiques

D'autres classes thérapeutiques ont également été proposées en cas d'échec de la chimiothérapie classique :

IV . 4 . b . 1 . L'interféron alpha

L'interféron alpha 2b a été utilisé dans une étude de phase II ^[210] chez des jeunes de moins de 20 ans présentant une LAL T en rechute, à la dose de 30 millions d'unités /m²/dose en IV ou SC 10 jours puis 3 fois par semaine : 1 seul a été mis en RC (moins de 5 % de blastes sur le myélogramme de J15) et 3 ont été mis en rémission partielle transitoire.

L'INF recombinant alpha 2b possède une activité antitumorale, antiprolifératif mais aussi un effet immunomodulateur qui semble augmenter la susceptibilité des cellules leucémiques vis-à-vis du cisplatine, de l'étoposide, de la vinblastine et de la cyclophosphamide.

La toxicité est surtout un syndrome grippal mais aussi hépatique, cardiaque, rénale et hématologique ^[210].

IV . 4 . b . 2 . L'interleukine 4

L'IL 4 semble également cytotoxique in vitro sur les cellules leucémiques, à 100 µmol/ml : il induit une apoptose et serait efficace sur les LAL avec t(9;22) ou t(4;11) ^[211]. D'autres études sont nécessaires pour conclure.

IV . 4 . b . 3 . La miltefosine

Verdonck, pour sa part, tente un traitement par la miltefosine ("ether lipid") qui possède une activité cytotoxique in vitro sur les blastes multirésistants MDR1 positifs et induit une apoptose à un taux sérique de 50 µg/ml à H4 (correspondant à des doses per os de 3 x 50 mg/jour), sur les LAL comme les LAM : 100 % de cytotoxicité a été démontrée sur les 3 cas de LAL réfractaires étudiées. Il convient de réaliser d'autres études afin de démontrer réellement l'efficacité de cet anti-cancéreux potentiel ^[212].

IV . 4 . b . 4 . Le docetaxel

Le docetaxel ou Taxotère* possède une activité antitumorale par induction d'une apoptose, in vitro avec une cytotoxicité estimée à 78 %, à des concentrations de 100 ng/ml, réalisables in vivo, et semble plus efficace que le paclitaxel ou Taxol*. De plus, l'activité de cette molécule est synergique avec celle de la vincristine ^[213] .

IV . 4 . b . 5 . Les anticorps monoclonaux

Berman rapporte 2 nouvelles approches thérapeutiques en cours d'évaluation ^[10] : les anticorps anti-CD19 HD 37 ^[214] et B43-Genistein ^[215] qui possèderaient une activité tumorale.

De même l'imatinib, molécule plus connue sous son nom de recherche, le STI-571 (ou Glivec*), inhibiteur de la tyrosine kinase au niveau des lymphocytes anormaux comportant la translocation BCR/ABL, nouveau traitement des leucémies myéloïdes chroniques semblerait efficace dans les LAL avec chromosome Philadelphie, en échec. Cependant, les cellules leucémiques quiescentes sont peu sensibles au STI. Différentes études sont en cours la place d'associations STI et chimiothérapie et/ou immunothérapie (interféron, en particulier) ^[216] .

D'autres molécules sont à l'étude. Les traitements par anticorps monoclonaux sont en cours d'évaluation et seront peut-être des thérapeutiques d'avenir ...

Des progrès sont encore à réaliser ...

IV . 4 . b . 6 . Les études non concluantes

Certaines études n'ont pas permis de mettre en RC les patients présentant une LAL réfractaire :

Moore ^[206] réalise une étude sur la mitoxantrone pour la mise en RC de LA réfractaires ou en rechute : à un taux à 10 mg/m²/jours 5 jours, sur les 3 cas évaluables de LAL en rechute ou réfractaires, il existe un seul cas de mise en RC concernant une LAL en rechute (pas de mise en RC sur les cas de LAL résistantes) ; à 12 mg/m²/jour, sur les 6 cas évalués de LAL en rechute (pas de cas de LAL réfractaires), il n'y a pas de cas de RC ^[206] !

Laporte ^[205] utilise pour sa part, un traitement de rattrapage associant daunorubicine, oncovin et mitoxantrone dans le cas d'adultes présentant une LA réfractaire : aucun cas de mise en RC de LAL réfractaire n'a été observé (contre 50 % dans les cas des LAM) ^[205] .

Jacobs ^[14] n'a pas démontré d'efficacité dans la mise en RC des 7 cas de LAL en échec après l'induction sur les 46 patients âgés de 14 à 64 ans (médiane d'âge de 23 ans) d'un traitement de rattrapage par aracytine – étoposide (100 % d'échec) ^[14] .

Maraninchi ^[217] a, elle, proposé un traitement par interleukine 2 ou IL 2 recombinante à forte dose : 8.10^6 U/m²/8h le 1^{er} cycle et /12h lors des 2^e et 3^e cycles, 5 jours en cas de LA résistantes (4 cas) ou en rechute (45 cas) : sur les 49 cas (30 LAM et 19 LAL) âgés de 4 à 71 ans, il a été démontré une très importante toxicité hématologique (grade IV) à type de thrombopénie et seulement 7 % de mise en RC (et sur uniquement des LAM).

Il existe 4 cas de diminution transitoire des blastes dans la moelle chez les patients présentant une LAL réfractaire ou en rechute mais le décès est survenu dans 100 % des cas en 3,7 mois de médiane. La conclusion de cette étude a été que l'IL 2r n'est pas une bonne option pour les patients du fait d'une trop faible efficacité au prix d'une toxicité peu tolérable ^[217] .

Un nouvel analogue nucléosidique, la troxacitabine, a été testé sur des cas de LAL, LAM, syndromes myélodysplasiques et LMC acutisées, lors d'une étude de phase II. La dose maximale tolérée par une phase I est de 40 mg/m² en 5 perfusions de 30 minutes. Aucune réponse n'a été observée pour les patients présentant une LAL. Une certaine efficacité antileucémique a été mise en évidence : 2/18 des LAM sont mises en RC et 6/16 des LMC repassent en phase chronique ^[218] .

VI. CONCLUSION

1395 enfants ont été inclus dans le protocole Fralle 93 entre juin 1993 et décembre 1999. On dénombre 53 cas d'échec d'induction, soit 3,8%, chez des enfants âgés de 3 mois à 17 ans ½.

Nous avons mis en évidence certains facteurs de risque à ces échecs : l'hyperleucocytose majeure au diagnostic, une atteinte médiastinale initiale, un immunophénotype T, l'existence d'une translocation t(9;22). De plus, la réponse au traitement évalué par la corticosensibilité à J8 et la chimiosensibilité à J21 est un facteur pronostique majeur.

La survie de ces enfants est faible, du fait d'un taux de rechute élevé. Un tiers de ces enfants peut néanmoins être sauvé, surtout si une RC est obtenue avec une chimiothérapie devant probablement inclure de l'Aracytine à haute dose.

Une fois la RC finalement obtenue, une allogreffe de moelle osseuse doit être envisagée, en cas de donneur intra-familial compatible, de préférence. La survie de ces enfants allogreffés en géno-identique est la meilleure : 66 % du fait d'un taux moindre des décès toxiques liés à l'allogreffe par amélioration des techniques et du fait d'un taux de rechute diminué.

VI. ANNEXES

Annexes n° 1 a, b, c : le groupe A de faible risque

- critères d'inclusion
- objectifs
- traitement d'induction

Annexes n° 2 a, b, c : le groupe B de risque intermédiaire

- critères d'inclusion
- objectifs
- traitement d'induction

Annexes n° 3 a, b, c : le groupe C à haut risque

- critères d'inclusion
- objectifs
- traitement d'induction

Annexes n° 4 a, b, c, d : les principales chimiothérapies de rattrapage réalisées

- CAZED
- VANDA
- BLOC R3
- ARACYTINE HD - AMSACRINE

Annexes n° 5 a, b, c : les courbes de survie

- survie globale
- survie sans événement
- données "excell"

CRITERES D'INCLUSION : ILS DOIVENT ETRE TOUS ASSOCIES :

AGE : 12 à 84 mois

ABSENCE DE SYNDROME TUMORAL :

- foie et rate n'atteignant pas une horizontale passant par l'ombilic.
- adénopathies < à 3 cm
- paquet ganglionnaire < 5 cm

PAS D'ATTEINTE TESTICULAIRE

PAS D'ATTEINTE DU SNC (clinique ou LCR)

PAS D'ATTEINTE MEDIASTINALE

GB < 10 000/mm³

Hb < 10 g/dl

IMMUNOPHENOTYPE :

- lignée B avec présence du CD10
(les vraies pré-B, avec chaîne mu intracytoplasmique, restent incluses ici si elles sont CD10+)
- pas de marqueur myéloïde (CD13,CD14,CD33)

CARYOTYPE :

- PAS D'ANOMALIE DE STRUCTURE
- PAS D'HYPOPLOIDIE (hypoploïdie = nombre de chromosomes \leq 45)
- PAS DE TETRAPLOIDIE

NB : le caryotype doit être disponible et normal

pour cette raison il est demandé d'attendre, pour débiter le traitement, d'avoir confirmation par le cytogénéticien qu'il y aura des mitoses analysables (il n'y a pas d'urgence dans ce groupe) ;

dans le cas contraire on prélèvera **SYSTEMATIQUEMENT** un second caryotype.

* si les 2 caryotypes sont des échecs, l'enfant restera néanmoins dans ce groupe

* si le caryotype identifie secondairement une anomalie cytogénétique l'enfant sera, après l'induction, changé de groupe et ira en groupe B ou en C selon l'anomalie constatée.

OBJECTIF : 80 à 85% de DFS à 5 ans pour des patients très sélectionnés et dépourvus de tout critère de risque (10% à 15% de l'ensemble)

PRINCIPES DU TRAITEMENT :

*** CORTICOTHERAPIE INITIALE**

pour améliorer la tolérance à la chimiothérapie. On ne tiendra pas compte, dans ce groupe, de la corticosensibilité, même si ce critère est relevé à titre prospectif.

*** INDUCTION "CLASSIQUE" ET SANS ANTHRACYCLINE**

*** EVALUATION de la CHIMIOSENSIBILITE SUR LE MYELOGRAMME DE J21**

*** EVALUATION DU METHOTREXATE 1500 mg/m² EN CONSOLIDATION (RANDOMISATION)**

Le faible nombre de malades, dans ce groupe de très bon pronostic, ne permet pas d'espérer la mise en évidence d'une différence en terme d'EFS. La question posée portera sur la toxicité neurologique comparée de deux doses de METHOTREXATE lors de la consolidation (25 mg/m² versus 1500mg/m²) (cf annexe 8).

*** INTENSIFICATION à 12 SEMAINES DE LA RC**

pari sur le bien fondé de cette attitude démontrée par le BFM et actuellement randomisée par le CCSG sans VP 16 pour ce groupe à très bas risque.

*** PROPHYLAXIE MENINGEE**

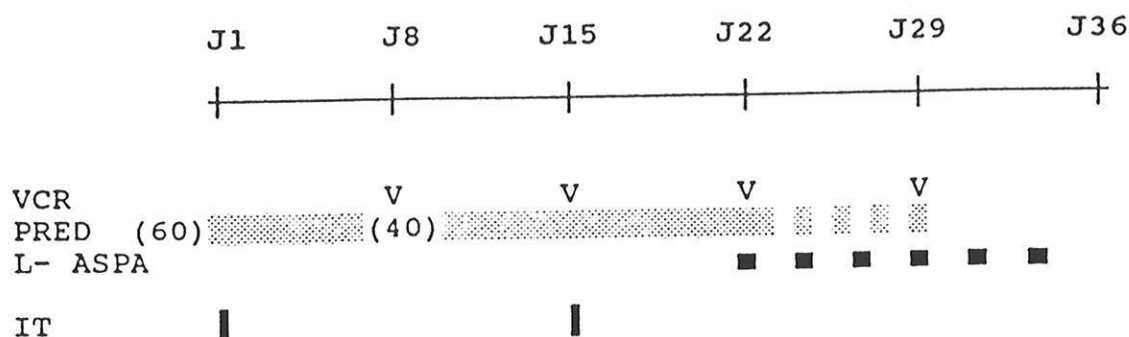
assurée par des injections intrathécales (IT) répétées longtemps et par l'intensité de la chimiothérapie systémique.

*** TRAITEMENT D'ENTRETIEN AVEC 12 REINDUCTIONS ET MAINTIEN D'UNE LEUCOCYTOSE BASSE LORS DU TRAITEMENT D'ENTRETIEN**

*** TRAITEMENT D'ENTRETIEN D'UNE DUREE DE 20 MOIS pour les FILLES ET de 32 MOIS pour les GARCONS**

SUR 5 SEMAINES

(la pose d'un KTC est souhaitable pour tous les malades)



Vincristine (VCR) : 1,5 mg/m²/j IV sans dépasser 2 mg (J8, J15, J22, J29)
 L Asparaginase (L-ASPA) : 10 000 UI/m²/j IV ou IM (6 injections entre J22 et J35)
 Prednisolone (PRED) : 60 mg/m²/j PO en 2 fois de J1 à J7
 : 40 mg/m²/j PO en 3 fois de J8 à J21 (SOLUPRED*)
 : puis décroissance sur 1 semaine

possibilité d'utiliser la METHYLPREDNISOLONE par voie IV (SOLUMEDROL*)
 (mêmes doses et mêmes schémas)

IT : triples à J1 et J15 : cf annexe 7

NFS à J1 et J8 (formule manuelle) : la corticosensibilité sera examinée rétrospectivement.

Myélogramme à J21 : la moelle doit avoir moins de 25% de blastes.

Si la blastose est supérieure, faire 2 injections de Daunorubicine (40 mg/m²) aux J22 et J29, la moelle sera à reconstruire au J35 :

- 1° Une RC est obtenue : l'enfant passe dans le groupe B pour la suite du traitement.
- 2° Pas de RC : l'enfant sort du protocole. Un traitement de rattrapage est proposé en annexe 10.

Myélogramme de RC à J35 (environ).

En cas d'échec, l'enfant sort du protocole. Un traitement de rattrapage est proposé en annexe 10.

A la fin de l'induction : faire le bilan neuropsychologique + IRM cérébrale (cf annexes 4 et 5).

NB : Bactrim à débiter dès J1 : 25 mg/kg de SMZ, 3 fois / semaine, en 1 prise et à poursuivre pendant tout le traitement y compris en entretien.

CRITERES D'INCLUSION : par exclusion des 2 autres groupes :

Les enfants de ce groupe peuvent être âgés de 12 mois à 15 ans :

- * les enfants âgés de 84 mois à 15 ans sont inclus dans le groupe B ou le groupe C.
- * les enfants de - de 12 mois et de + de 15 ans sont tous dans le groupe C
- * entre 12 et 84 mois les autres critères interviennent (cf infra)

Un seul des critères suivants suffit pour appartenir à ce groupe :

en notant bien que l'association de 2 critères particuliers peut faire passer l'enfant dans le groupe HAUT RISQUE (cf infra).

AGE : si > 84 mois et < 15 ans

SYNDROME TUMORAL : défini par :

- foie atteignant l'horizontale passant par l'ombilic
- OU rate atteignant l'horizontale passant par l'ombilic
- OU adénopathie > 3 cm
- OU paquet ganglionnaire > 5 cm

Si : syndrome tumoral + âge > 10 ans -----> Groupe C
 : syndrome tumoral + GB > 50 000 -----> Groupe C
 : syndrome tumoral + Hb > 10 g -----> Groupe C

ATTEINTE TESTICULAIRE (clinique)

ATTEINTE MENINGEE

(clinique ou PL \geq 5 éléments/mm³ avec présence de blastes)

NB : le cytopspin doit être systématique ; il permet d'affirmer la présence de blastes. Il ne sera pas décisionnel si il y a moins de 5 éléments par mm³ en cellule de Malassez (étude prospective).

GB > 10 000 ET < 100 000

SI : GB > 50 000 + syndrome tumoral -----> Groupe C
 : GB > 50 000 + Hb > 10g -----> Groupe C
 : GB > 50 000 + âge > 10 ans -----> Groupe C

Hb > 10 g

SI : Hb > 10 g + âge > 10 ans -----> Groupe C
 : Hb > 10 g + syndrome tumoral -----> Groupe C
 : Hb > 10 g + GB > 50 000 -----> Groupe C

IMMUNOPHENOTYPE : absence du CD10
 : ou présence d'au moins 1 Ag myéloïde
 (CD13,CD14,CD33)

NB : seuil de positivité pour les Ag My : 20%

NB : les T sont exclus de ce groupe

CARYOTYPE : présence d'une anomalie de structure

Si: t(4;11), t(9;22), hypoploidie, tétraploidie ---> Groupe C

NB : Etre sûr d'avoir des mitoses analysables avant de débiter le traitement, sinon prélever un 2ème caryotype.

OBJECTIF : 75% à 80% de DFS à 5 ans pour ce groupe qui représente 50 à 55% des enfants.

PRINCIPES DU TRAITEMENT :

*** CORTICOTHERAPIE INITIALE**

pour améliorer la tolérance à la chimiothérapie, on ne tiendra pas compte de la corticosensibilité dans ce groupe, même si ce critère est relevé à titre prospectif.

*** INDUCTION CLASSIQUE AVEC ANTHRACYCLINES**
(randomisation n°1)

*** EVALUATION DE LA CHIMIOSENSIBILITE SUR LE MYELOGRAMME DE J21**

*** EVALUATION DU METHOTREXATE HAUTE DOSE EN CONSOLIDATION**
(randomisation n°2)

*** CONSOLIDATION VIGOUREUSE**

*** INTENSIFICATION A 12 SEMAINES DE LA RC** plus lourde que celle du Groupe A

*** PROPHYLAXIE MENINGEE**

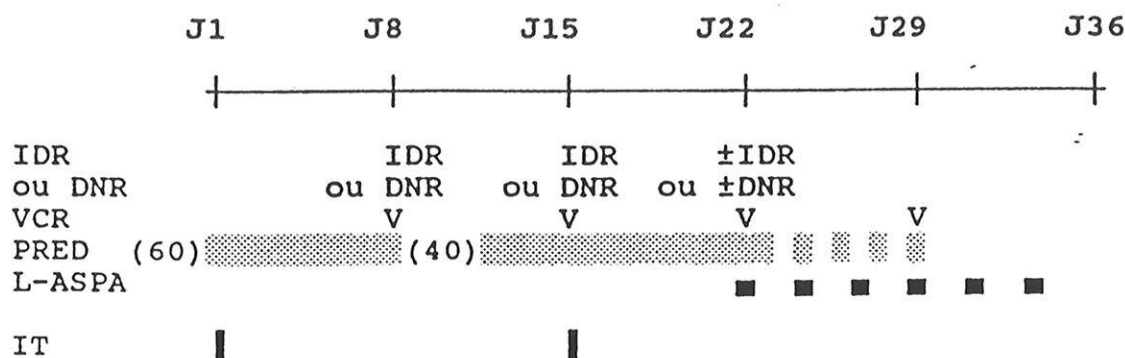
assurée par les IT répétées et l'intensité de la chimiothérapie systémique ; étude de l'interêt supplémentaire du MTX HD pour ceux qui sont randomisés dans ce bras.

*** TRAITEMENT D'ENTRETIEN AVEC 12 REINDUCTIONS ET MAINTIEN D'UNE LEUCOCYTOSE BASSE LORS DU TRAITEMENT D'ENTRETIEN.**

*** ARRET DU TRAITEMENT APRES 20 MOIS D'ENTRETIEN POUR LES FILLES ET 32 MOIS D'ENTRETIEN POUR LES GARCONS .**

SUR 5 SEMAINES

(pose KTC pour tous les malades)

ATTENTION : DNR OU IDA SELON RANDOMISATION

- Daunorubicine (DNR) : 40 mg/m²/j IV (J8, J15) ± 3ème injection au J22
 ou
 Idarubicine (IDR) : 8 mg/m²/j IV (J8, J15) ± 3ème injection au J22
 Vincristine (VCR) : 1,5 mg/m²/j IV sans dépasser 2 mg (J8, J15, J22, J29)
 L Asparaginase (L-ASPA) : 10 000 UI/m²/j IV (6 injections entre J22 et J35)
 Prednisolone (PRED) : 60 mg/m²/j PO en 2 fois de J1 à J7
 : 40 mg/m²/j PO en 3 fois de J8 à J21 (SOLUPRED*)
 : puis décroissance sur 1 semaine

possibilité d'utiliser la METHYLPREDNISOLONE par voie IV (SOLUMEDROL*)
 (mêmes doses et mêmes schémas)

IT triples à J1 et J15 : (cf annexe 7)

NB : Si atteinte méningée initiale, ajouter 1 IT à J8

NFS à J1 et J8 (formule manuelle) : la corticosensibilité sera examinée rétrospectivement.

Myélogramme à J21 : la moelle doit être non blastique (absence de blastes suspects).

* Persistance de blastes mais < 25% : faire une 3ème injection d'anthracycline (DNR ou IDR selon randomisation initiale). Vérifier la moelle à J28 et en sortie d'aplasie (J35-J42). Si une RC est obtenue l'enfant reste dans le score B. En cas de reprise évolutive à J28 ou de non RC, l'enfant sort du protocole. Un traitement de rattrapage est proposé en annexe 10.

* Blastose > 25% : faire une 3ème injection d'anthracycline (DNR ou IDR selon randomisation initiale). Vérifier la moelle à J28 et en sortie d'aplasie (J35-J42). Si une RC est obtenue l'enfant passe dans le groupe C1. En cas de reprise évolutive à J28 ou de non RC, l'enfant sort du protocole. Un traitement de rattrapage est proposé en annexe 10.

Myélogramme de RC à J35 - J42.

En cas de non RC, l'enfant sort du protocole. Un traitement de rattrapage est proposé en annexe 10.

Echographie cardiaque à faire après l'induction

NB : Bactrim à débiter dès J1 : 25 mg/kg de SMZ 3 fois/semaine en 1 prise à poursuivre pendant tout le traitement, y compris en entretien.

CRITERES D'INCLUSION : les âges concernés vont de 0 à 20 ans.

Pour appartenir à ce groupe, il faut :

SOIT 1 DES 5 CRITERES MAJEURS :

AGE : moins de 12 mois
ou plus de 15 ans

GB > 100 000/mm³

PRESENCE D'UN MEDIASTIN ELARGI

IMMUNOPHENOTYPE T : défini par :

- soit 2 marqueurs parmi CD2, CD5, CD7
- soit la présence d'un CD7 isolé MAIS :
sans CD19
sans Ag myéloïde (CD13, CD14, CD33)

CARYOTYPE : translocations t(9;22) et t(4;11)
: hypoploïdie \leq 45 chromosomes
: tétraploïdie

SOIT 2 DES 5 CRITERES MINEURS :

AGE > 10 ANS

SYNDROME TUMORAL :

FOIE ou RATE atteignant une horizontale passant par l'ombilic

OU

ADENOPATHIE > 3 cm

OU

PAQUET GANGLIONNAIRE > 5 cm

Hb > 10 g

GB > 50 000

Présence d'au moins 2 marqueurs myéloïdes positifs (> 20%) parmi CD13, CD14, CD33

NB : certains malades du groupe B (blastose > 25% à J21) sont rattachés au groupe C1.

OBJECTIFS : DFS à 65% pour ce groupe de malades très hétérogène qui représente environ 30% de l'ensemble des patients.

PRINCIPES DU TRAITEMENT :

- * **INDUCTION IDENTIQUE** pour tous les patients.

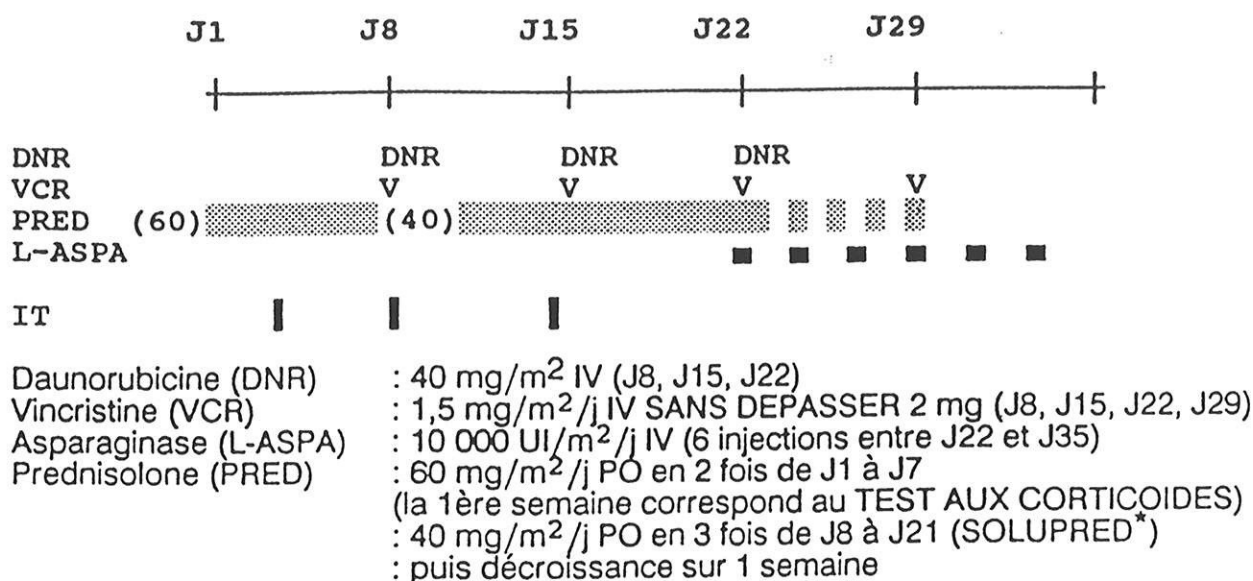
- * **PRISE EN COMPTE DE LA CORTICOSENSIBILITE A J8** avec intensification thérapeutique pour les formes corticorésistantes

- * **PRISE EN COMPTE DE LA CHIMIOSENSIBILITE A J21** (définie par moins de 25% de blastes) avec intensification thérapeutique pour les formes chimiorésistantes

- * **ALLOGREFFE GENOIDENTIQUE EN RC1 DES FORMES DE TRES HAUT RISQUE**

AU TOTAL : les enfants inclus dans le groupe C seront, à la RC, répartis en 3 sous groupes C1, C2 et C3 (cf. p.58) en fonction :

- de l'existence ou non d'une indication de greffe en RC1 et d'un donneur HLA identique intrafamilial (cf. p.88)
- de leur corticosensibilité à J8
- de leur chimiosensibilité à J21

SUR 5 SEMAINES**ATTENTION : VOIR CONDITIONS ET REALISATION DU TEST AUX CORTICOIDES p59**

possibilité d'utiliser la METHYLPREDNISOLONE par voie IV (SOLUMEDROL*)
 (mêmes doses et mêmes schémas)

IT triples : (cf annexe 7). 3 IT à l'induction soit :

- 1 : la première semaine si possible avant J4
- 2 : ensuite J8 et J15

NFS à J1 et J8 (formule manuelle) : détermination de la corticorésistance

MYELOGRAMME DE J21 : définition de la chimiosensibilité :

* moins de 25% de blastes : LAL chimiosensible; poursuite de l'induction. Verifier la moelle en sortie d'aplasie (J35-J42). En cas de non RC l'enfant sort du protocole; un traitement de rattrapage est proposé en annexe 10.

* plus de 25% de blastes : LAL CHIMIORESISTANTE ; poursuite de l'induction et contrôle de la moelle à J28 puis à J35 : en cas de reprise évolutive à J28 ou d'échec à J35, l'enfant sort du protocole. Un traitement de rattrapage est proposé en annexe 10.

MYELOGRAMME DE RC : à environ J35.

Echographie cardiaque à faire après l'induction

NB : Bactrim à débiter dès J1 : 25 mg/kg de SMZ, 3 fois par semaine, en 1 prise et à poursuivre pendant tout le traitement, y compris en entretien.

CAZED

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
• DXM 20 mg/m ² /j PO en 3 x							
• AraC 200 mg/m ² /j IVL 24h	▽	▽	▽				
• Endoxan 600 mg/m ² /j IVL 30'		▩	▩				
• Etoposide 150 mg/m ² /j IVL 1h	○	○	○				
• Ida 10 mg/m ² /j IVL 30' ou Dauno 50 mg/m ² /j IVL 30'		▩	▩	▩			
• PL + IT triple MTX + AraC + Solumédrol	↑				↑		
• Facteurs de croissance							○ ○

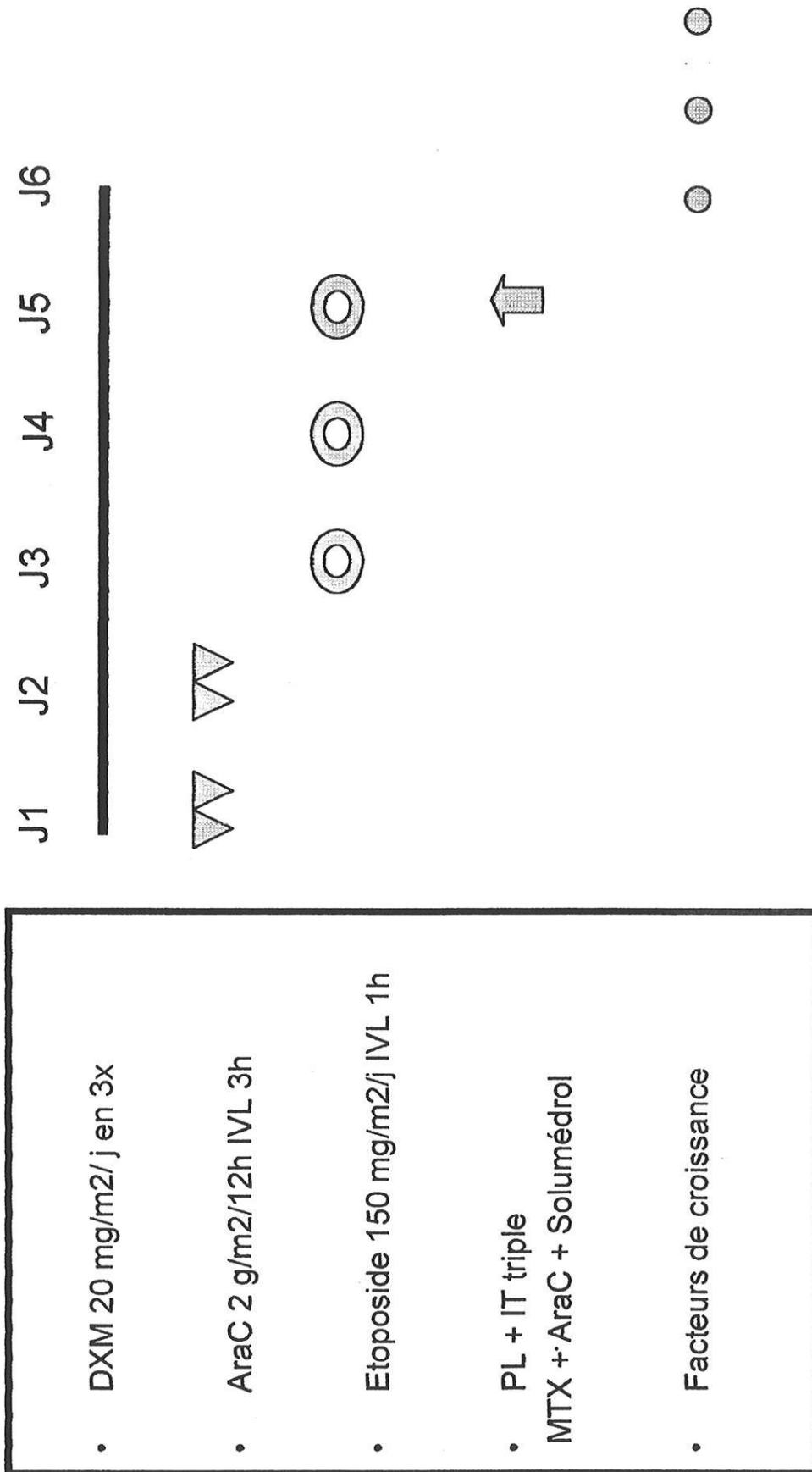
VANDA

J1 J2 J3 J4 J5 J7 J9 J11 J13

- DXM 5 mg/m² x 2 / j PO
- AraC 2 g/m²/12h IVL 3h
- Mitoxantrone 8 mg/m²/j IVL 1h
- Etoposide 150 mg/m²/j IVL 1h
- L-aspa 10.000 U/m²/j IVL 1h
- PL + IT triple
MTX + AraC + Solumédrol
- Facteurs de croissance



BLOC R3



ARACYTYNE HD – AMSA

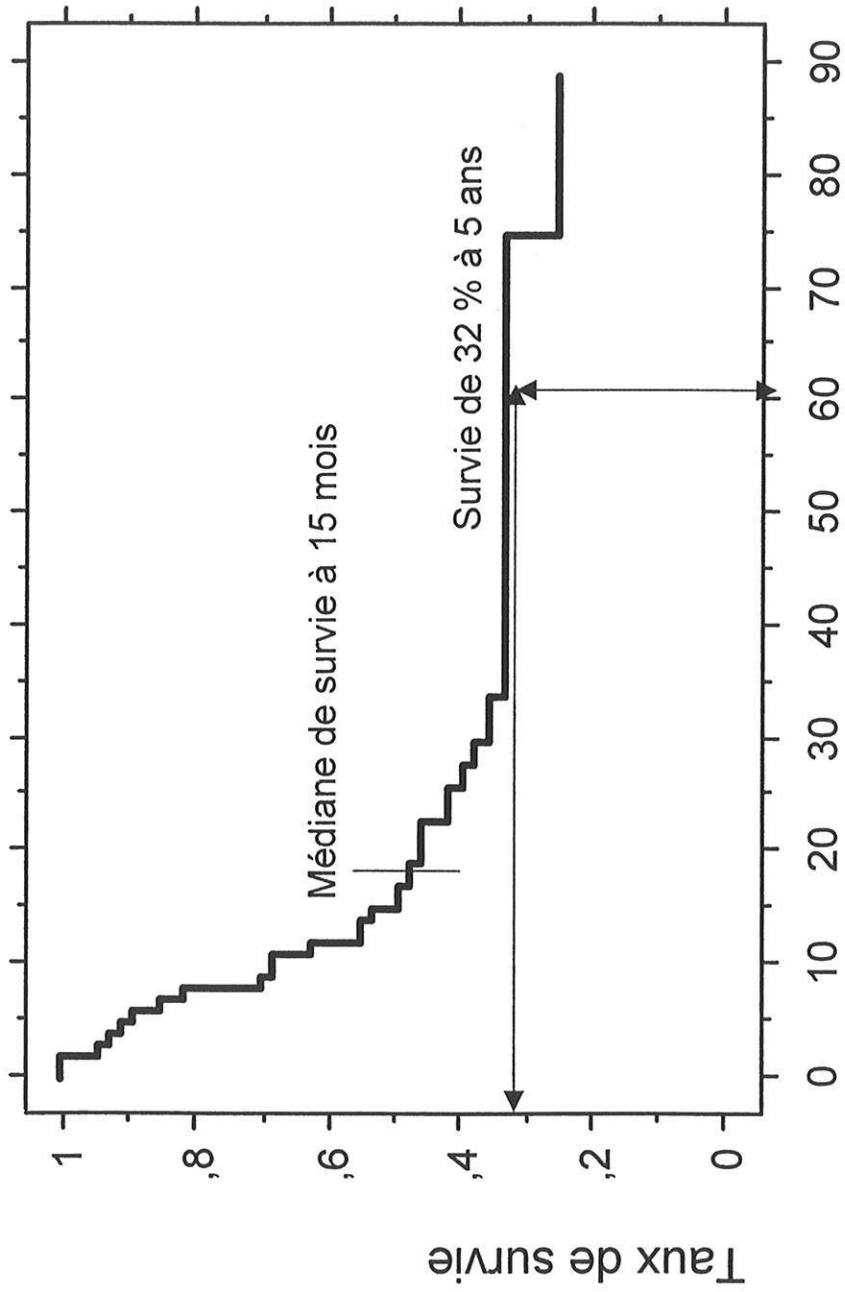
J1 J2 J3 J4 J5 J6

• AraC 6 g/m²/j

• Amsacrine 120
mg/m²/j

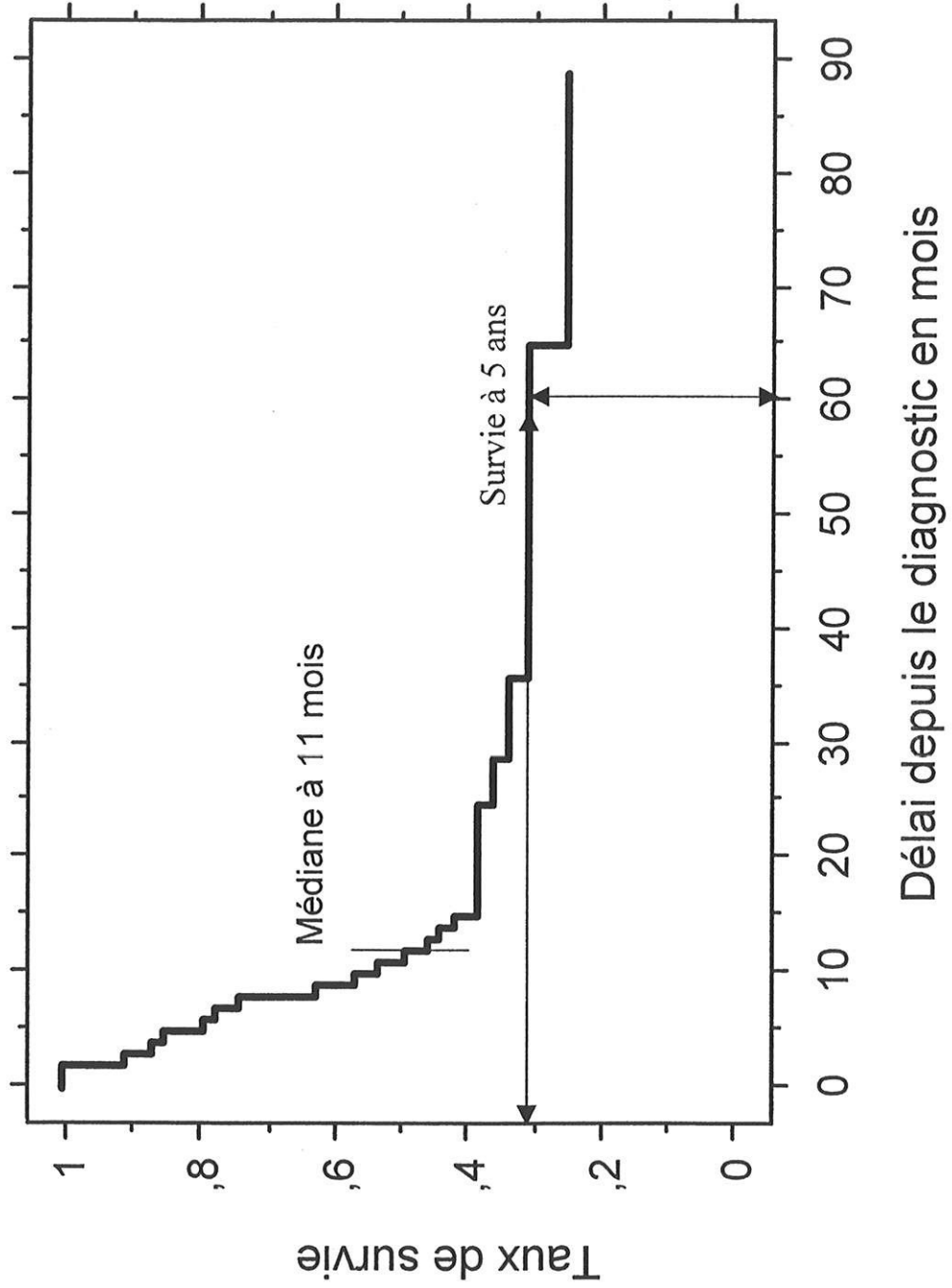


Survie globale des enfants en échec d'induction



Délai depuis le diagnostic en mois

Survie sans événement des enfants en échec d'induction



N°	âge	sexe	GB Dg	phénotype	FAB	CD10
1	2,4	0	1	0	0	1
2	10,9	0	2	0	1	1
3	1,2	0	2	0	0	1
4	1,8	0	2	0	0	1
5	14,4	1	1	0	0	1
6	2,2	1	1	0	0	1
7	9,1	0	3	0	0	1
8	9,7	1	1	0	0	1
9	3,2	0	2	0	0	1
10	5	1	2	0	0	1
11	1,8	1	1	0	1	1
12	1,1	0	2	0	0	0
13	4,2	0	4	0	1	1
14	5,7	1	2	1	0	0
15	14,3	1	2	0	1	1
16	17,6	1	4	1	1	9
17	6,9	0	4	1	0	0
18	12,6	0	4	0	0	1
19	16,4	1	4	0	0	1
20	10	1	4	1	0	0
21	6,7	0	4	1	0	1
22	5,3	1	4	0	0	1
23	14,5	1	4	1	0	0
24	10,9	1	1	1	0	0
25	8,5	1	2	1	0	0
26	13,5	0	1	1	9	0
27	1,7	0	3	1	0	0
28	14,4	1	3	1	0	0
29	12,2	0	2	1	1	1
30	14,3	1	4	0	1	1
31	10,3	0	1	1	1	0
32	11,9	0	2	1	0	0
33	11,6	1	3	1	0	1
34	10,7	1	2	1	1	0
35	1,1	0	4	1	1	1
36	12,8	1	2	0	0	1
37	11	0	4	0	0	1
38	17,4	1	4	1	0	0
39	7,9	0	3	1	1	0
40	0,3	1	4	0	0	0
41	8,8	1	1	1	1	0
42	12,6	1	1	0	1	1
43	7,9	0	3	1	1	0
44	9,8	1	1	1	9	0
45	12,7	1	2	1	1	0
46	13	1	1	1	0	0
47	6,4	1	4	1	1	0
48	1,4	0	4	1	0	1
49	7,3	0	4	0	0	1
50	15,3	1	2	1	9	0
51	14,7	1	4	0	1	1
52	12,1	0	4	0	1	1
53	2,5	0	4	1	0	0

âge : en mois

sexe : 0 = fille ; 1 = garçon

4 groupes de GB au diagnostic : 1 : < 10,000 ; 2 : 10-50,000 ; 3 : 50-100,000 ; 4 : > 100,000

phénotype : 0 = LAL B ; 1 = LAL T

FAB : 0 = LAL1 ; 1 = LAL2

CD10 : 0 = négatif ; 1 = positif ; 9 = ne sait pas

critères au diagnostic - suite -

N°	Ag MY	CD13	CD33	caryotype	Ph +	t (4;11)	
1	0	0	0	0	0	0	
2	0	0	0	1	0	0	12p-;-21;+mar
3	1	1	1	0	0	0	
4	0	0	0	1	0	0	t(5;19)
5	1	0	1	0	0	0	
6	1	1	1	0	0	0	t(12;21) en bio mol
7	0	0	0	0	0	0	
8	0	0	0	0	0	0	
9	1	0	1	9	0	0	
10	0	0	0	1	1	0	PH en PCR
11	1	1	0	1	0	0	mono7;+mar 12
12	0	0	0	1	0	1	t(4;11) 11q23
13	0	0	0	1	1	0	PH confirmé en bio mol
14	0	0	0	1	0	0	t(1;14)
15	0	0	0	1	1	0	PH
16	9	9	9	1	0	0	6q-
17	1	1	1	1	0	0	Hpl 75; del 3,5; mar+
18	0	0	0	1	1	0	PH
19	0	0	0	9	0	0	1- ?
20	0	0	0	0	0	0	
21	0	0	0	1	0	0	hpl 44,mono5,9;der1,14
22	0	0	0	0	0	0	
23	0	0	0	0	0	0	
24	0	0	0	0	0	0	
25	0	0	0	1	0	0	del1q31;-21;+mar
26	0	0	0	1	0	0	14q+;mono5;mar+
27	0	0	0	1	0	0	inv14;2chrom14q11
28	0	0	0	1	0	0	48chrom;der17;t(7;?)5q-
29	1	1	1	1	0	0	add 1q,5p,10p;-7;+mar
30	0	0	0	1	0	0	Hpl 53
31	1	1	1	0	0	0	
32	0	0	0	1	0	0	t'7;14); der12,17
33	0	0	0	0	0	0	
34	9	9	9	0	0	0	
35	0	0	0	0	0	0	
36	0	0	0	1	1	0	PH
37	0	0	0	1	1	0	PH; mono20q
38	0	0	0	1	0	0	1-
39	0	0	0	1	0	0	Hpl 52
40	0	0	0	1	0	1	t(4;11) sang
41	0	0	0	9	0	0	
42	0	0	0	1	1	0	PH
43	1	1	0	1	0	0	1-
44	0	0	0	0	0	0	
45	0	0	0	1	0	0	Hpl 56
46	0	0	0	0	0	0	
47	0	0	0	0	0	0	
48	0	0	0	1	0	0	del 11q23
49	0	0	0	1	1	0	PH
50	0	0	0	1	0	0	der 5,9;t(10;11); del 1
51	0	0	0	1	1	0	PH
52	0	0	0	1	1	0	PH
53	1	0	1	1	0	0	insertion entre 7 et 12

Ag MY : co-expression des antigènes myéloïdes : 0 = négatif ; 1 = positif
 CD13 et 33 : antigènes myéloïdes : 0 = absent ; 1 = présent
 caryotype : 0 = normal ; 1 = anormal ; 9 = échec ou données manquantes
 chromosome Philadelphie : 0 = absent ; 1 = présent
 t(4;11) : 0 = absente ; 1 = présente

Réponse au traitement et groupe à risque

N°	corticoS	chimioS	MOJ21	groupe risque
1	1	1	2	1
2	9	0	3	2
3	1	0	3	2
4	1	1	2	2
5	1	1	2	2
6	1	0	3	2
7	1	0	3	2
8	1	0	3	2
9	0	1	1	2
10	0	0	3	2
11	1	1	2	2
12	1	0	3	2
13	1	0	3	3
14	0	0	3	3
15	1	0	3	3
16	0	1	1	3
17	0	0	3	3
18	1	0	3	3
19	1	1	2	3
20	0	0	3	3
21	0	0	3	3
22	0	0	3	3
23	0	0	3	3
24	1	0	3	3
25	0	0	3	3
26	0	0	3	3
27	0	0	3	3
28	0	0	3	3
29	0	0	3	3
30	0	1	2	3
31	1	0	3	3
32	0	0	3	3
33	0	0	3	3
34	0	1	2	3
35	0	0	3	3
36	1	1	1	3
37	0	0	3	3
38	1	1	2	3
39	0	0	3	3
40	1	1	1	3
41	0	1	2	3
42	1	0	3	3
43	0	0	3	3
44	0	1	1	3
45	1	1	2	3
46	1	0	3	3
47	0	0	3	3
48	0	0	3	3
49	1	0	3	3
50	1	0	3	3
51	1	1	2	3
52	0	0	3	3
53	0	0	3	3

corticossensibilité : 0 = non ; 1 = oui

chimiosensibilité : 0 = non ; 1 = oui

MO J21 : type de moelle à J21 : 1 : M1 ; 2 : M2 ; 3 : M3

groupe à risque : 1 : A ; 2 : B ; 3 : C

Traitements de rattrapage et après la mise en RC

N°	RC+1	RC2+	pas RC	rattrapage	Grefe	autoGrefe	alloGrefe	type alloGMO
1	1	0	0	cazed	0	0	0	0
2	1	0	0	cazed	0	0	0	0
3	1	0	0	cazed	0	0	0	0
4	1	0	0	cazed	1	1	0	0
5	1	0	0	cazed	1	0	1	Geno
6	1	0	0	cazed	1	0	1	Geno
7	1	0	0	r3	1	1	0	0
8	1	0	0	divers	1	0	1	Pheno
9	1	0	0	cazed	1	0	1	Geno
10	1	0	0	cazed	1	0	1	Pheno
11	1	0	0	cazed	0	0	0	0
12	1	0	0	divers	1	0	1	Pheno
13	1	0	0	amsa	1	0	1	cordon
14	0	1	0	amsa	1	0	1	Geno
15	1	0	0	amsa	1	0	1	Pheno
16	1	0	0	r3	1	1	0	0
17	1	0	0	cazed	1	1	0	0
18	0	1	0	cazed	1	0	1	Pheno
19	1	0	0	cazed	0	0	0	0
20	1	0	0	cazed	1	0	1	Geno
21	0	0	1	divers	0	0	0	0
22	1	0	0	r3	0	0	0	0
23	0	0	1	cazed	0	0	0	0
24	1	0	0	cazed	1	0	1	cordon
25	1	0	0	vanda	1	0	1	Geno
26	1	0	0	cazed	0	0	0	0
27	0	1	0	amsa	1	0	1	Pheno
28	0	0	1	cazed	0	0	0	0
29	1	0	0	divers	1	0	1	Pheno
30	0	1	0	cazed	1	0	1	Pheno
31	1	0	0	divers	0	0	0	0
32	1	0	0	r3	0	0	0	0
33	1	0	0	cazed	1	0	1	Geno
34	0	0	1	amsa	0	0	0	0
35	1	0	0	vanda	0	0	0	0
36	0	0	1	r3	1	0	1	Pheno
37	0	0	1	cazed	0	0	0	0
38	0	0	1	amsa	0	0	0	0
39	1	0	0	cazed	1	1	0	0
40	1	0	0	cazed	0	0	0	0
41	1	0	0	vanda	1	1	0	0
42	1	0	0	cazed	1	0	1	Geno
43	1	0	0	cazed	1	1	0	0
44	1	0	0	cazed	1	0	1	Pheno
45	0	0	1	cazed	0	0	0	0
46	0	0	1	cazed	0	0	0	0
47	1	0	0	cazed	1	0	1	Geno
48	1	0	0	divers	1	0	1	mismatch
49	1	0	0	cazed	1	1	0	0
50	1	0	0	cazed	0	0	0	0
51	0	0	1		1	0	1	Geno
52	1	0	0	cazed	1	0	1	Geno
53	1	0	0	divers	1	0	1	mismatch

RC+1 : RC obtenue après 1 cure de rattrapage : 0 = non ; 1 = oui

RC2+ : RC obtenue après > 1 cure de rattrapage : 0 = non ; 1 = oui

pas RC : RC non obtenue après rattrapage (7 échecs + 3 rechutes précoces)

rattrapage : type de cure réalisée

greffe après la mise en RC : 0 = non ; 1 = oui

autogreffe : 0 = non ; 1 = oui

allogreffe : 0 = non ; 1 = oui

type alloGMO : génodentique, en mismatch, phénoïdentique ou de sang de cordon

Devenir et survie

N°	rechute	type rechute	délaiRechute	délaiDC	DC	cause DC
1	0	0	75	75	0	.
2	1	1	65	75	1	rechute
3	0	0	48	48	0	
4	0	0	55	55	0	
5	1	1	13	19	1	rechute
6	0	0	30	40	0	
7	1	1	29	30	1	rechute
8	0	0	8	8	1	toxique
9	0	0	34	34	0	
10	1	1	15	23	1	rechute
11	0	0	60	60	0	
12	0	0	8	8	1	toxique
13	0	0	7	7	1	toxique
14	0	0	70	70	0	
15	0	0	14	14	1	toxique
16	1	1	12	17	1	rechute
17	1	1	9	12	1	rechute
18	1	1	10	12	1	rechute
19	1	1	5	7	1	rechute
20	0	0	50	50	0	
21	0	0	4	4	1	LA
22	1	3	3	34	1	rechute
23	0	0	2	2	1	LA
24	1	1	25	28	1	rechute
25	1	1+4	36	38	0	
26	0	0	6	6	1	toxique
27	0	0	8	8	1	toxique
28	0	0	8	8	1	LA
29	0	0	23	23	0	
30	0	0	11	11	1	toxique
31	0	0	51	51	0	
32	0	0	8	8	1	toxique
33	0	0	12	12	1	toxique
34	1	2+3+1	2	6	1	rechute
35	1	1	10	12	1	rechute
36	1	2	2	11	1	rechute
37	0	0	5	5	1	LA
38	0	0	2	2	1	LA
39	0	0	20	20	0	
40	1	1	5	8	1	rechute
41	0	0	60	60	0	
42	0	0	23	23	0	
43	0	0	80	80	0	
44	0	0	11	11	1	toxique
45	0	0	3	3	1	LA
46	0	0	2	2	1	LA
47	1	1+3	9	23	1	rechute
48	0	0	9	9	1	toxique
49	1	1	15	26	1	rechute
50	1	1	7	15	1	rechute
51	1	1	8	15	1	rechute
52	0	0	34	34	0	
53	0	0	89	89	0	

rechute : 0 = non ; 1 = oui

type de rechute : 1 = médullaire ; 2 = testiculaire ; 3 = méningée ; 4 = médiastinale

délai rechute : délai entre le diagnostic et la survenue de la rechute ou du décès ou des dernières nouvelles

délai décès : délai entre le diagnostic et la survenue du décès ou la date des dernières nouvelles

VII . BIBLIOGRAPHIE

1-Pui CH : Childhood leukemias. The New England Journal of Medicine 1995 ; 332(24) : 1618-30

2-Pui CH, Evans W : Drug therapy : acute lymphoblastic leukemia. The New England Journal of Medicine 1998 ; 339(9) : 605-15

3-Liesner RJ, Goldstone AH : ABC of clinical haematology : the acute leukemias. British Medical Journal 1997 ; 314(7082) : 733-36

4-Greaves M : A natural history for pediatric acute leukemia. Blood 1993 ; 82(4) : 1043-51

5-Cortes J, Kantarjian H : Acute lymphoblastic leukemia : a comparative review with emphasis on biology and therapy. Cancer 1995 ; 76 : 2393-417

6-Copelan E, McGuire E : the biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 1995 ; 85(5) : 1151-68

7- Pui CH, Crist W : Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. The Journal of Pediatrics 1994 ; 124(4) : 491-503

8-Pui CH : Acute lymphoblastic leukemia in children . Current Opinion in Oncology 2000 ; 12 : 3-12

9-Pui CH : Recent advances in the biology and treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Current Opinion in Hematology 1998 ; 5 : 292-301

10-Berman E : Recent advances in the treatment of acute leukemias in 1999 . Current Opinion in Hematology 2000; 7 : 205-11

11-Chessells J : Recent advances in management of acute leukaemia. Archives of Disease of Childhood 2000 ; 82 : 438-42

12-Hoelzer D : Acute lymphoblastic leukaemia – Progress in children, less in adults. The New England Journal of Medicine 1993 ; 329(18) : 1343-4

13-Hoelzer D, Thiel E, Löffler H et Al : Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 1988 ; 71(1) : 123-131

14-Jacobs P, Wood L : Treatment of acute lymphoblastic leukaemia. European Journal of Haematologica 1992 ; 49(2) : 53-8

15-Ferster A, Bertrand Y, Benoit Y et Al : Improved survival for acute lymphoblastic leukemia in infancy : the experience of EORTC – childhood leukaemia cooperative group. British Journal of Haematology 1994 ; 86 : 284-90

16-Pavlovsky S, Sackmann Muriel F, Santarelli MT et Al : An update of the results of intensive therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 1992 ; suppl 2 : 167-70

17-Jacquillat C, Weil M, Gemon MF et Al : Combination therapy in 130 patients with acute lymphoblastic leukemia (protocol 06 LA-66 PARIS). *Cancer Research* 1973 ; 33 : 3278-84

18-Lilleyman JS, Eden OB :United kingdom medical research council acute lymphoblastic leukaemia (UKALL) trials I–VIII : clinical features and results of treatment in four groups of children with adverse prognostic features. *Medical and Pediatric Oncology* 1986 ; 14 : 182-86

19-Kantarjian H, O'Brien S, Smith T et Al : Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of Clinical Oncology* 2000 ; 18(3) : 547-61

20-Pui CH, Simone J, Hancock M et Al : Impact of three methods of treatment intensification on acute lymphoblastic leukemia in children : long-term results of St Jude Total Therapy Study X. *Leukemia* 1992 ; 6(2) : 150-157

21-Reaman G, Sposto R, Sensel M et Al : Treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the children's cancer group. *Journal of Clinical Oncology* 1999 ; 17(2) : 445-55

22-Bancillon A : Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant : résultats du protocole Fralle 83. *Archives Françaises de Pédiatrie* 1991 ; 48 : 593-4

23-Sackmann-Muriel F, Felice MS, Zubizarreta PA et Al : Treatment results in childhood acute lymphoblastic leukemia with modified ALL-BFM 90 protocol : lack of improvement in high-risk group. *Leukemia Research* 1999 ; 23 : 331-40

24-Richards S, Burrett J, Hann I et Al : Improved survival with early intensification : combined results from the medical research council childhood ALL randomized trials, UKALL X and XI. *Leukemia* 1998 ; 12 : 1031-36

25-Gaynon P, Steinherz P, Bleyer A et Al : Improved therapy for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features : a follow-up report of the children's cancer group study CCG-106. *Journal of Clinical Oncology* 1993 ; 11(11) : 2234-42

26-Camitta B, Pinkel D, Thatcher LG et Al : Failure of early intensive chemotherapy to improve prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Medical and Pediatric Oncology* 1980 ; 8 : 383-89

27-Steinherz P, Gaynon P, Miller D et Al : Improved disease-free survival of children with acute lymphoblastic leukemia at high-risk for early relapse with the New York regimen – a new intensive therapy protocol : a report from the children's cancer study group. *Journal of Clinical Oncology* 1986 ; 4(5) : 744-752

28-Nachman J, Sather HN, Gaynon PS et Al : Augmented BFM therapy abrogates the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia and unfavorable presenting features : a report from the Children's Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* 1997 ; 15(6) : 2222-30

29-Clavell L, Gelber R, Cohen H et Al : Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine* 1986 ; 315(11) : 657-63

30-Manera R, Ramirez I, Mullins J et Al : Pilot studies of species-specific chemotherapy of childhood acute lymphoblastic leukaemia using genotype and immunophenotype. *Leukemia* 2000 ; 14 : 1354-61

31-Evans W, Relling M, Rodman J et Al : Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia . *The New England Journal of Medicine* 1998 ; 338(8) : 499-505

32-Chessells JM, Bailey CC, Richards S et Al : MRC UKALL X . The UK protocol for childhood ALL : 1985-90 . *Leukemia* 1992 ; suppl 2 : 157-61

33-Chessells JM: Intensification of treatment and survival in ALL children. *Lancet* 1995 ; 348 : 143-8

34-Veerman AJP, Hählen K, Kamps WA et Al : High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia : results of protocol ALL VI from the Dutch childhood leukemia study group. *Journal of Clinical Oncology* 1996 ; 14(3) : 911-8

35-Rivera G, Pinkel D, Simone J et Al : Treatment of acute lymphoblastic leukemia : 30 years' experience at St Jude Children's research hospital. *The New England Journal of Medicine* 1993 ; 329(18) : 1289-95

36-Kamps WA, Bökkerink JPM, Hählen K et Al : Intensive treatment of children with acute lymphoblastic leukemia according to ALL-BFM 86 without cranial radiotherapy : results of Dutch childhood leukemia study group protocol ALL-7 (1988-91). *Blood* 1999; 94(4) : 1226-36

37-Mahta : Bone marrow transplantation for primary refractory acute leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 1994 ; 14(3) : 415-8

38-Tubergen D, Gilchrist G, O'Brien R et Al :Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features : a children's cancer group phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 1993 ; 11(3) : 527-37

39-Schorin M, Blattner S, Gelber R et Al : Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia : results of Dana-Farber Cancer Institute / children's hospital acute lymphoblastic leukemia consortium protocol 85-01. *Journal of Clinical Oncology* 1994 ; 12(4) : 740-7

- 40-Reiter** A, Schrappe M, Ludwig WD et Al : chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients . Results and conclusions of the multicenter trial ALL – BFM 86. *Blood* 1994 ; 84(9) : 3122-33
- 41-Silverman** L, Gelber R, Young M et Al : Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer* 1999 ; 85 : 1395-1404
- 42-Aur** R, Simone J, Pratt C et Al : Successful remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia at high-risk for treatment failure. *Cancer* 1971 ; 27(6) : 1332-36
- 43-Schaison** G, Olive D, Leverger G et Al : Treatment of acute lymphoblastic leukemia : protocol Fralle 83-87. *Haematology and Blood Transfusion* 1990 ; 33 : 467-72
- 44-Ochs** J, Rivera G, Pollock B et Al : Teniposide (VM-26) and continuous infusion cytosine arabinoside for initial induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1990 ; 66 : 1671-7
- 45-Pui** CH, Bayett M, Relling M et Al : Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 1999 ; 17(3) : 818-24
- 46-Shuster** J, Wacker P, Pullen J et Al : Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia : a pediatric oncology group study. *Journal of Clinical Oncology* 1998 ; 16(8) : 2854-63
- 47-Pui** CH, Evans W : acute lymphoblastic leukemia in infants. *Journal of Clinical Oncology* 1999 ; 17(2) : 438-40
- 48-Crist** W, Pullen J, Boyett J et Al : Clinical and biologic features predict a poor prognosis in acute lymphoblastic leukemia in infants : A pediatric oncology group study. *Blood* 1986 ; 67(1) : 135-40
- 49-Sather** H : Age at diagnosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Medical and Pediatric Oncology* 1986 ; 14 : 166-72
- 50-Lauer** SJ, Camitta BM, Leventhal BG et Al : Intensive alternating drug pairs after remission induction for treatment of infants with acute lymphoblastic leukaemia : a pediatric oncology group pilot study. *Journal of Pediatric Hematology / Oncology* 1998 ; 20(3) : 229-33
- 51-Chessells** JM, Hall E, Prentice HG et Al : The impact of age on outcome in lymphoblastic leukaemia; MRC UKALL X and XA compared : a report from the MRC paediatric and adult working parties. *Leukemia* 1998 ; 12 : 463-73
- 52-Santana** VM, Dodge RK, Crist WM et Al : Presenting features and treatment outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 1990 ; 4(2) : 87-90
- 53-Perentesis** J : Why is age such an important independent prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia ? *Leukemia* 1997 ; 11 suppl 4 : S4-S7

- 54-Gomez-Almaguer D, Ruiz-Arguelles G, Ponce-de-Leon S et Al** : Nutritional status and socio-economic conditions as prognostic factors in the outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia . *International Journal of Cancer* 1998; suppl 11 : 52-55
- 55-Viana M, Fernandes R, De Carvalho R et Al** : Low economic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia . *International Journal of Cancer* 1998; suppl 11 : 56-61
- 56-Steinherz P, Gaynon P, Breneman J et Al** : Treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia with bulky extramedullary disease and T-cell phenotype or other poor prognosis features – Randomized controlled trial from the children’s cancer group. *Cancer* 1998 ; 82 : 600-12
- 57-Eguiguren J, Schell M, Crist W et Al** : Complications and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis . *Blood* 1992 ; 79(4) : 871-5
- 58-Arico M, Basso G, Mandelli F** : Good steroid response in vivo predicts a favorable outcome in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1995 ; 75 : 1684-93
- 59-Lauer S, Camitta B, Leventhal B** : Intensive alternating drug pairs for treatment of high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1993 ; 71 : 2854-61
- 60-Uckun F, Gaynon P, Sensel M** : Clinical features and treatment outcome of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia according to the apparent maturational stage of T-lineage leukemic blasts : a children’s cancer group study . *Journal of Clinical Oncology* 1997 ; 15(6) : 2214-21
- 61-Pullen J, Shuster JJ, Link M** : Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A pediatric oncology group study. *Leukemia* 1999 ; 13 : 1696-1707
- 62-Miller D, Leikin S, Albo V** : Prognostic importance of morphology (FAB classification) in childhood acute lymphoblastic leukemia. *British Journal of Haematology* 1981 ; 48 : 199-206
- 63-Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT** : The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia : concordance among observers and clinical correlations. *British Journal of Haematology* 1981 ; 47 : 553-561
- 64-van Eys J, Pullen J, Head D** : The French-American-British classification of leukemia. *Cancer* 1986 ; 57 : 1046-51
- 65-Kanerva J, Saarinen-Pinkala U, Riikonen P et Al** : Reemphasis on lymphoblast L2 morphology as a poor prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia . *Medical and Pediatric Oncology* 1999 ; 33 : 388-94

66-Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF : The clinical significance of blast cell morphology in childhood lymphoblastic leukemia. *Medical and Pediatric Oncology* 1986 ; 14 : 144-7

67-Koehler M, Behm FG, Shuster J : Transitional pre-B cell acute lymphoblastic leukemia of childhood is associated with favorable prognostic clinical features and an excellent outcome : a pediatric oncology group study. *Leukemia* 1993 ; 7(12) : 2064-68

68-Pui CH, Crist W, Look AT : Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 1990 ; 76(8) : 1449-1463

69-Crist W, Carroll A, Shuster J : Philadelphia chromosome positive childhood acute lymphoblastic leukemia : clinical and cytogenetic characteristics and treatment outcome. A pediatric oncology group study. *Blood* 1990 ;76(3) : 489-494

70-Fletcher JA, Lynch EA, Kimball VM : t(9;22) is associated with extremely poor prognosis in intermediate-risk treated children acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 1991 ; 77(3) : 435-9

71-Schrapppe M, Arico M, Harbott J :Philadelphia chromosome positive childhood acute lymphoblastic leukemia :good initial steroid response allows early prediction of a favorable treatment outcome. *Blood* 1998 ; 92(8) : 2730-41

72-Arico M, Valsecchi MG, Camitta B : Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome - positive acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine* 2000 ; 342(14) : 998-1006

73-Brisco MJ, Sykes PJ, Dolman G et Al : Effect of the Philadelphia chromosome on minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 1997; 11(9) : 1497-1500

74-Fruchter O : Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia in children. *The New England Journal of Medicine* 2000 ; 343(14) : 1043-4

74-Secker-Walker LM, Berger R, Fenaux P : Prognostic significance of the balanced t(1;19) and unbalanced der(19)t(1;19) translocations in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1992 ; 6(5) : 363-9

75-Raimondi SC, Frestedt JL, Pui CH : Acute lymphoblastic leukemia with deletion of 11q23 or a novel inversion (11)(p13;q23) lack MLL gene rearrangements and have favorable clinical features . *Blood* 1995 ; 86(5) : 1881-86

76-Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia : correlations with hematologic findings and outcome. A collaborative study of the "groupe français de cytogénétique hématologique". *Blood* 1996 ; 87(8) : 3135-42

77-Look AT, Roberson P, Williams D : Prognostic importance of blast cell DNA content in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1985 ; 65(5) : 1079-86

78-McLean T, Ringold S, Neuberg D : TEL/AML-1 dimerizes and is associated with a favorable outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia . Blood 1996 ; 88(11) : 4252-8

79-Cline M : the molecular basis of leukemia. The New England Journal of Medicine 1994 ; 330(5) : 328-36

80-Pui CH, Raimondi S, Hancock M : Immunologic, cytogenetic, and clinical characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(1;19)(q23; p13) or its derivative. Journal of Clinical Oncology 1994 ; 12(12) : 2601-2606

81-Rubnitz JE, Behm FG, Pui CH : Genetics studies of childhood acute lymphoblastic leukemia with emphasis on p16, MLL and ETV6 gene abnormalities : results of St Jude Total Therapy Study XII. Leukemia 1997 ; 11 : 1201-6

82-Pui CH, Behm F, Crist W : Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 1993 ; 82(2) : 343-62

83-Williams D, Harber J, Murphy S : Chromosomal translocations play an unique role in influencing prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 1986 ; 68(1) : 205-212

84-Bloomfield CD, Goldman AI, Alimena G : Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. Blood 1986 ; 67(2) : 415-20

85-Ferrando AA, Look AT : Clinical implications of recurring chromosomal and associated molecular abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. Seminars in Hematology 2000 ; 37(4) : 381-95

86-Trueworthy R, Shuster J, Look T : Ploidy of lymphoblasts is the strongest predictor of treatment outcome in B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia of childhood : a pediatric oncology group study. Journal of Clinical Oncology 1992 ; 10(4) : 606-13

87-Lange B, Raimondi S, Heerema N : Pediatric leukemia / lymphoma with t(8;14)(q24; q11). Leukemia 1992 ; 6(7) : 613-8

88-Zuna J, Hrusak O, Kalinova M : TEL/AML1 positivity in childhood ALL : average or better prognosis ? Leukemia 1999 ; 13 : 22-4

89-Smith M, Bleyer A, Crist W : Uniform criteria for childhood acute lymphoblastic leukemia risk classification .Journal of Clinical Oncology 1996 ; 14(2) : 680-81

90-Rubnitz J, Link M, Shuster J : Frequency and prognostic significance of HRX rearrangements in infant acute lymphoblastic leukemia : a pediatric oncology group study. Blood 1994 ; 84(2) : 570-3

- 91-Heerema N, Arthur D, Sather H** : Cytogenetic features of infants less than 12 months of age at diagnosis of acute lymphoblastic leukemia : impact of the 11q23 breakpoint on outcome : a report of the children's cancer group . *Blood* 1994 ; 83(8) : 2274-84
- 92-Rubnitz J, Crist W** : Molecular genetics of childhood cancer : implications for pathogenesis, diagnosis, and treatment . *Pediatrics* 1997 ; 100(1) : 101-8
- 93-Raimondi S** : Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993 ; 81(9) : 2237-51
- 94-Heerema N, Sather H, Sensel M** : Frequency and clinical significance of cytogenetic abnormalities in pediatric T-lineage acute lymphoblastic leukemia : a report from the children's cancer group. *Journal of Clinical Oncology* 1998 ; 16(4) : 1270-8
- 95-Behm F, Raimondi S, Frestedt J** : Rearrangement of the MLL gene confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia, regardless of presenting age. *Blood* 1996 ; 87(7) : 2870-77
- 96-Heerema N, Nachman J, Sather H** : Hypodiploidy with less than 45 chromosomes confers adverse risk in childhood acute lymphoblastic leukemia : a report from the children's cancer group. *Blood* 1999 ; 94(12) : 4036-46
- 97-Rubnitz J, Look T** : Molecular genetics of childhood leukemias. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1998; 20(1) : 1-11
- 98-Westbrook C** : Molecular subsets and prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia . *Leukemia* 1997 ; 11 suppl 4 : S8-S10
- 99-Maung ZT, Reid MM, Matheson E** : Corticosteroid resistance is increased in lymphoblasts from adults compared with children : preliminary results of in vitro drug sensitivity study in adults with acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology* 1995 ; 91 : 93-100
- 100-Tosi P, Visani G, Ottaviani E** : Biological and clinical significance of in vitro prednisolone resistance in adult acute lymphoblastic leukaemia. *European Journal of Haematology* 1996 ; 57(2) : 134-41
- 101-Kaspers GJL, Veerman AJP, Pieters R** : In vitro cellular drug resistance and prognosis in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997 ; 90(7) : 2723-29
- 102-Hongo T, Sakakura Y, Yajima S** : Induction failure and early relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia can be predicted by in vitro drug sensitivity test. *Blood* O-71 : 229
- 103-Pieters R, Huismans DR, Loonen AH** : Relation of cellular drug resistance to long-term clinical outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *The Lancet* 1991 ; 338 : 399-403

- 104-Pieters R, Kaspers GJL, van Wering ER** : cellular drug resistance profiles that might explain the prognostic value of immunophenotype and age in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1993 ; 7(3) : 392-7
- 105-Kaspers GJL, Pieters R, van Zantwijk** : Prednisolone resistance in childhood acute lymphoblastic leukemia : vitro-vivo correlations and cross-resistance to other drugs. *Blood* 1998 ; 92(1) : 259-66
- 106-Hongo T, Yajima S, Sakurai M** : In vitro drug sensitivity testing can predict induction failure and early relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997 ; 89(8) : 2959-65
- 107-Chauncey T** : Drug resistance mechanisms in acute leukemia . *Current Opinion in Oncology* 2001 ; 13 : 21-6
- 108-Lange B, Sather H, Weetman R et Al** : Predictive value of early response in intermediate risk acute lymphoblastic leukemia in children, Children's Cancer Group CCG 1891 . *Blood* 1995 ; 86 : 767a abstract 3054
- 109-Lilleyman JS** : Clinical importance of speed response to therapy in childhood lymphoblastic leukaemia. *Leukemia and Lymphoma* 1998 ; 31(5-6) : 501-6
- 110-Cortes J, Fayad L, O'Brien S** : Persistence of peripheral blood and bone marrow blasts during remission induction in adult acute lymphoblastic leukemia confers a poor prognosis depending on treatment intensity. *Clinical Cancer Research* 1999 ; 5 : 2491-7
- 111-Gajjar A, Ribeiro R, Hancock M** : Persistence of circulating blasts after 1 week of multiagent chemotherapy confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995 ; 86(4) : 1292-95
- 112-Sebban C, Browman G, Lepage E et Al** : Prognostic value of early response to chemotherapy assessed by the day 15 bone marrow aspiration in adult acute lymphoblastic leukemia : a prospective analysis of 437 cases and its application for designing induction chemotherapy trials . *Leukemia Research* 1995; 19(11) : 861-8
- 113-Nachman J, Sather H, Sensel M** : Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *The New England Journal of Medicine* 1998 ; 338(23) : 1663-71
- 114-Dördelmann M, Reiter A, Borkhardt A** : Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999; 94(4) : 1209-17
- 115-Rautonen J, Hovi L, Siimes M** : Slow disappearance o peripheral blast cells : an independent risk factor indicating poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1988 ; 71(4) : 989-991

116-Miller D, Coccia P, Bleyer A et Al : Early response to induction therapy as a predictor of disease-free survival and late recurrence of childhood acute lymphoblastic leukemia : a report from the Children's Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 1989; 7(12) : 1807-15

117-Panzer-Grumayer ER, Schneider M, Panzer S et Al : Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 2000 ; 95(3) : 790-4

118-Gaynon P, Desai A, Bostrom B : Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1997 ; 80 : 1717-26

119-Kato G, Quddus F, Shuster J : High glucocorticoid receptor content of leukemic blasts is a favorable prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993 ; 82(2) : 2304-9

120-Steinherz P, Gaynon P, Breneman J : Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia – the importance of early marrow response : report from the childrens cancer group. *Journal of Clinical Oncology* 1996 ; 14(2) : 389-98

121-Yetgin S, Gürgey A, Tuncer M : A comparison of the effect of high-dose methylprednisolone with conventional-dose prednisolone in acute lymphoblastic leukemia patients with randomization. *Leukemia Research* 1998 ; 22 : 485-93

122-Niederwieser D, Granena A, Hermans J et Al : Slow response to induction chemotherapy is an indicator of poor survival after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia . *Bone Marrow Transplantation* 1992 ; 9 : 439-43

123-Brisco MJ, Sykes PJ, Dolman G et Al : Early resistance to therapy during induction in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer Research* 2000; 60(18) : 5092-6

124-Radich J : Clinical applicability of the evaluation of minimal residual disease in acute leukemia. *Current Opinion in Oncology* 2000 ; 12(1) : 36-40

125-Yamada M, Wasserman R, Lange B et Al : Minimal residual disease in childhood B-lineage lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine* 1990 ; 323(7) : 448-55

126-Campana D, Coustan-Smith E, Behm FG : The definition of remission in acute lymphoblastic leukaemia with immunologic techniques. *Bone Marrow Transplantation* 1991 ; 8(6) : 429-37

127-Pui CH, Campana D : New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 2000 ; 14(5) : 783-5

128-Bhavnani M, Morris Jones PH, Testa NG : Children in long-term remission after treatment for acute lymphoblastic leukemia show persisting haematopoietic injury in clonal and long-term cultures. *British Journal of Haematology* 1989 ; 71 : 37-41

129-Look T, Roberson P, Murphy S : Prognostic value of cellular DNA content in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *The New England Journal of Medicine* 1987 ; 317(26) : 1666-7

130-Brisco M, Condon J, Hughes E : Prognostic significance of detection of monoclonality in remission marrow in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Leukemia* 1993 ; 7(10) : 1514-20

131-Campana D, Neale GA, Coustan-Smith E et Al : Detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia : the St Jude experience. *Leukemia* 2001 ; 15(2) : 278-9

132-Cave H, van der Werff ten Bosch J, Suci S et Al : Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine* 1998 ; 339 : 591-8

133-van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grumayer ER et Al : Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *The Lancet* 1998 ; 352 : 1731-8

134-Goulden NJ, Knechtli CJ, Garland RJ et Al : Minimal residual disease analysis for the prediction of relapse in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *British Journal of Haematologica* 1998 ; 100 : 235-44

135-Evans PA, Short MA, Owen RG et Al : Residual disease detection using fluorescent PCR at 20 weeks of therapy predicts clinical outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 1998 ; 16 : 3616-27

136-Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML et Al : Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 2000 ; 96(8) : 2691-6

137-Gruhn B, Hongeng S, Yi H et Al : Minimal residual disease after intensive induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia predicts outcome. *Leukemia* 1998 ; 12(5) : 675-81

138-Wasserman R, Galili N, Ito Y et Al : Residual disease at the end of induction therapy as a predictor of relapse during therapy in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of Clinical Oncology* 1992 ; 10(12) : 1879-88

139-Ito Y, Wasserman R, Galili N et Al : Molecular residual disease status at the end of chemotherapy fails to predict subsequent relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of Clinical Oncology* 1993 ; 11(3) : 546-53

140-Potter MN, Steward CG, Oakhill A : The significance of detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematologica* 1993 ; 83(3) : 412-8

141-Brisco MJ, Condon J, Hughes E et Al : Outcome prediction in childhood acute lymphoblastic leukaemia by molecular quantification of residual disease at the end of induction. *The Lancet* 1994 ; 343(8891) : 196-200

142-Vora A, Frost L, Goodeve A et Al : Late relapsing childhood lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998 ; 92 : 2334-37

143-Campana D, Freitas RO, Coustan-Smith E : Detection of residual leukemia with immunologic methods : technical developments and clinical implications. *Leukemia and Lymphoma* 1994 ; 13 suppl 1 : 31-4

144-Campana D : Monitoring minimal residual disease in acute leukaemia : expectations, possibilities and initial clinical results. *Int J Clin Lab Res* 1994 ; 24(3) : 132-8

145-Campana D, Pui CH : Detection of minimal residual disease in acute leukaemia: methodologic advances and clinical significance. *Blood* 1995 ; 85(6) : 1416-34

146-Coustan-Smith E, Behm FG, Sanchez J et Al : Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet* 1998 ; 351(9102) : 550-4

147-Chen JS, Coustan-Smith E, Suzuki T et Al : Identification of novel markers for monitoring minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 2001 ; 97(7) : 2115-20

148-Brisco MJ, Sykes PJ, Hughes E et Al : Monitoring minimal residual disease in peripheral blood in B-lineage acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematologica* 1997 ; 99(2) : 314-9

149-Potter MN : The detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Review* 1992 ; 6(2) : 68-82

150-Campana D, Coustan-Smith E, Janossy G : The immunologic detection of minimal residual disease in acute leukaemia. *Blood* 1990 ; 76(1) : 163-71

151-Ciudad J, San Miguel JF, Lopez-Berges MC : Prognostic value of immunophenotypic detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16(12) : 3774-81

152-Campana D : Applications of cytometry to study acute leukaemia : in vitro determination of drug sensitivity and detection of minimal residual disease. *Cytometry* 1994 ; 18(2) : 68-74

153-Campana D, Coustan-Smith E : Detection of minimal residual disease in acute leukaemia by flow cytometry. *Cytometry* 1999 ; 38(4) : 139-52

154-Campana D, Yokota S, Coustan-Smith E et Al : The detection of residual acute lymphoblastic leukaemia cells with immunologic methods and polymerase chain reaction : a comparative study. *Leukemia* 1990 ; 4(9) : 609-14

155-Brisco MJ, Condon J, Sykes PJ et Al : Detection and quantification of neoplastic cells in acute lymphoblastic leukaemia, by use of the polymerase chain reaction. *British Journal of Haematologica* 1991 ; 79(2) : 211-7

156-Potter MN, Steward CG, Maitland NJ et Al : Detection of clonality in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukaemia by the polymerase chain reaction. *Leukemia* 1992 ; 6(4) : 289-94

157-Potter MN, Cross NC, van Dongen JJ et Al : Molecular evidence of minimal residual disease after treatment for leukemia and lymphoma : an updated meeting report and review. *Leukemia* 1993 ; 7(8) : 1302-14

158-Steward CG, Goulden NJ, Katz F et Al : A polymerase chain reaction study of the stability of Ig heavy-chain and T-cell receptor delta gene rearrangements between presentation and relapse of childhood B-lineage acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 1994 ; 83(5) : 1355-62

159-Marshall GM, Kwan E, Haber M et Al : Characterization of clonal Ig heavy chain and T-cell receptor gamma gene rearrangements during progression of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 1995 ; 9(11) : 1847-50

160-Sykes PJ, Snell LE, Brisco MJ et Al : The use of monoclonal gene rearrangement for detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Leukemia* 1997 ; 11(1) : 153-8

161-Shurin S, Scillian J : Absence of terminal transferase may predict failure of remission induction in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1983 ; 62(1) : 81-84

162-Miller D, Leikin S, Albo V : Prognostic factors and therapy in acute lymphoblastic leukemia of childhood : CCG-141. *Cancer* 1983 ; 51(6) : 1041-49

163-Crist W, Shuster J, Look T : Current results of studies of immunophenotype-, age-, and leucocyte-based therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1992 ; suppl 2 : 162-6

164-Donadieu J, Auclerc MF, Baruchel A : Critical study of prognosis factors in childhood acute lymphoblastic leukemia : differences in outcome are poorly explained by the most significant prognostic variables. *British Journal of Haematology* 1998 ; 102 : 729-39

165-Pui CH, Behm F, Crist W : Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993 ; 82(2) : 343-62

166-Steinherz P, Siegel S, Bleyer A : Lymphomatous presentation of childhood acute lymphoblastic leukemia . A subgroup at high risk of early treatment failure . *Cancer* 1991 ; 68 : 751-8

167-Crist W, Boyett J, Pullen J : Clinical and biologic features predict poor prognosis in acute lymphoid leukemias in children and adolescents : a pediatric oncology group review . Medical and Pediatric Oncology 1986 ; 14 : 135-9

168-Sakurai M, Kamiya H, Kawai K : Predictable risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia. Medical and Pediatric Oncology 1986 ; 14 : 140-3

169-Hammond D, Sather H, Nesbit M : Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. Medical and Pediatric Oncology 1986 ; 14 : 124-34

170-Pui CH, Boyett J, Hancock M : Outcome of treatment for childhood cancer in black as compared with white children. Journal of American Medical Association 1995 ; 273(8) : 633-7

171-Thomas D, Katarjian H, Smith T : Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer 1999 ; 86 :1216-30

172-Giona F, Testi AM, Annino L : Treatment of primary refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia in children and adults : the GIMENA / AIEOP experience. British Journal of Haematology 1994 ; 86 : 55-61

173-Willemze R, Peters WG, van Hennik MB et Al : Intermediate and high-dose ARA-C and m-AMSA as remission and consolidation treatment for patients with relapsed acute leukaemia and lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma. Scandinavian Journal of Haematology 1985 ; 34 : 83-7

174-Arlin ZA, Feldman E, Kempin S et Al : Amsacrine with high-dose cytarabine is highly effective therapy for refractory and relapsed acute lymphoblastic leukaemia in adults. Blood 1988 ; 72 : 433-35

175-Kantarjian HM, Walters RL, Keating MJ et Al : Mitoxantrone and high-dose cytosine arabinoside for the treatment of refractory acute lymphoblastic leukaemia. Cancer 1990 ; 65 : 5-8

176-Hiddemann W, Buchner T, Heil G et Al : Treatment of refractory acute lymphoblastic leukaemia in adults with high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone. Leukemia 1990 ; 4 : 637-40

177-Weiss M : Treatment of adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) . Leukemia 1997 ; 11 suppl 4 : S28-S30

178-Rivera G, Dahl GV, Bowman WP et Al : VM-26 and Aracytine combination chemotherapy for initial induction failures. Cancer 1980 ; 46 : 1727-30

179-Early A, Preisler HD, Gottlieb A : Treatment of refractory adult acute lymphocytic leukaemia and acute undifferentiated leukaemia with anthracycline antibiotic and cytosine arabinoside. British Journal of Haematology 1981 ; 48 : 369-375

180-Meyers FJ, Welborn J, Lewis JP et Al : Infusion carboplatin treatment of relapsed and refractory acute leukaemia : evidence of efficacy with minimal extramedullary toxicity at intermediate dose. *Journal of Clinical Oncology* 1989 ; 7 : 173-8

181-Vogler W, Harrington D, Winton E : Phase II clinical trial of carboplatin in relapsed and refractory leukemia. *Leukemia* 1992 ; 6(10) : 1072-5

182-Forman SJ, Schmidt GM, Nademanee AP et Al : Allogeneic bone marrow transplantation as therapy for primary induction failure for patients with acute leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 1991 ; 9(9) : 1570-4

183-Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP et Al : Bone marrow transplants may cure patients with acute leukaemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood* 1992 ; 80(4) : 1090-3

184-Appelbaum F : Graft versus leukemia (GVL) in the therapy of acute lymphoblastic leukemia (ALL) . *Leukemia* 1997 ; 11 suppl 4 : S15-S17

185-Berman E, McBride M : Comparative cellular pharmacology of daunorubicin and idarubicin in human multidrug-resistant leukemia cells. *Blood* 1992 ; 79(12) : 3267-73

186-Peto J, Eden OB, Lilleyman J : Improvement in treatment for children with acute lymphoblastic leukemia : the medical research council UKALL trials 1972-84. *The Lancet* 1986 : 408-411

187-Gaynon P, Bleyer W, Albo V : Intensive therapy for children with acute lymphoblastic leukaemia and unfavourable presenting features. *The Lancet* 1988 ; 2(8617) : 921-4

188-Schaison G, Sommelet D, Bancillon A : Treatment of acute lymphoblastic leukemia French protocol Fralle 83-87. *Leukemia* 1992 suppl 2 : 148-52

189-Rivera G, George S, Williams D : Early results of intensified remission induction chemotherapy for childhood acute lymphocytic leukemia. *Medical and Pediatric Oncology* 1986 ; 14 : 177-81

190-Pinkel D : Selecting treatment for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 1996 ; 14(1) : 4-6

191-Rivera G, Pui CH, Hancock M : Update of St Jude Study XI for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1992 ; suppl 2 : 153-6

192-Silverman LB, Gelber RD, Kimball-Dalton V : Results of the Dana-Farber Cancer Institute consortium protocol 91-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998 ; 92(S1) : 483a

193-Silverman L, McLean T, Gelber R : Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1997 ; 80(12) : 2285-95

194-Mastrangelo R, Poplack D, Bleyer A : Report and recommendations of the Rome workshop concerning poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children : biologic bases for staging, stratification, and treatment. *Medical and Pediatric Oncology* 1986 ; 14 : 191-4

195-Sather H : Statistical evaluation of prognostic factors in ALL and treatment results. *Medical and Pediatric Oncology* 1986 ; 14 : 158-65

196-Rivera G, Raimondi S, Hancock M : Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *The Lancet* 1991 ; 337(8733) : 61-66

197-Nachman J, Sather H, Cherlow J : Response of children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with and without cranial irradiation : a report from the children's cancer group. *Journal of Clinical Oncology* 1998 ; 16(3) : 920-30

198-Smith M, Arthur D, Camitta B : Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 1996 ; 14(1) : 18-24

199-Mastrangelo R : The problem of "staging" in childhood acute lymphoblastic leukemia : a review. *Medical and Pediatric Oncology* 1986 ; 14 : 121-3

200-Asselin B, Kreissman S, Coppola D : Prognostic significance of early response to a single dose of asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology / Oncology* 1999 ; 21(1) : 6-12

201-Leblanc T, Auclerc MF, Landman-Parker J : Impact of HD-MTX on the outcome of children with intermediate-risk ALL : results from the Fralle 93 : a randomized study. *Blood* 1998; 92; suppl 1 ; 399a, abstract 1647

202-Katarjian H, Walters R, Keating M : Experience with vincristine, doxorubicine, and dexamethasone (VAD) chemotherapy in adults with refractory acute lymphocytic leukaemia. *Cancer* 1989 ; 64 : 16-22

203-Aziz Z, Zahid M, Mahmood R et Al : Modified BFM protocol for childhood acute lymphoblastic leukemia : a retrospective analysis . *Medical and Pediatric Oncology* 1997; 28 : 48-53

204-Janossy G, Campana D, Amlot PL : Leukaemia and lymphoma treatment with autologous bone marrow transplantation : preclinical studies. *Cancer Detect Prev* 1988 ; 12(1-6) : 597-604

205-Laporte JP, Gorin NC, Lemonnier MP et Al : A new combination of two intercalating agents (mitoxantrone + daunomycin) in adult refractory acute leukemia : the DON protocol . *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1988 ; 22 : 344-7

206-Moore J, Olsen G : Mitoxantrone in the treatment of relapsed and refractory acute leukemia . *Seminars in Oncology* 1984 ; 11(3) suppl 1 : 41-46

207-Ito C, Evans WE, McNinch L et Al : Comparative cytotoxicity of dexamethasone and prednisolone in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of Clinical Oncology* 1996 ; 14(8) : 2370-6

208-Rivera GK, Pinkel D, Simone JV et Al : Treatment of acute lymphoblastic leukaemia. 30 years' experience at St Jude Children's Research Hospital. *The New England Journal of Medicine* 1993 ; 329(18) : 1289-95

209-Mandelli F, Testi AM, Aloe Spiriti MA et Al : Evaluation of a polychemotherapy regimen including idarubicin in relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Haematologica* 1986 ; 71 : 34-38

210-Lauer S, Ochs J, Buchanan G : Recombinant alpha-2B interferon treatment for childhood T-lymphoblastic disease in relapse . *Cancer* 1994 ; 74(1) : 197-202

211-Manabe A, Coustan-Smith E, Kumagai M et Al : Interleukin-4 induces programmed cell death (apoptosis) in cases of high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 1994 ; 83(7) : 1731-7

212-Verdonck L, van Heugten H : Ether lipids are effective cytotoxic drugs against multidrug-resistant acute leukemia cells and can act by the induction of apoptosis . *Leukemia Research* 1997; 21(1) : 37-43

213-Consolini R, Pui CH, Behm FG et Al : In vitro cytotoxicity of docetaxel in childhood acute leukaemia. *Journal of Clinical Oncology* 1998 ; 16(3) : 907-13

214-Ghetie MA, Ghetie V, Vitetta E : Anti-CD 19 antibodies inhibit the function of the P-gp pump in multidrug-resistant B lymphoma cells. *Clinical Cancer Research* 1999; 5 : 3920-7

215-Uckun F, Messinger Y, Chen CL et Al : Treatment of therapy-refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia with an apoptosis-inducing CD 19 – directed tyrosine kinase inhibitor. *Clinical Cancer Research* 1999 ; 5 : 3906-13

216-Graham SM, Jorgensen HG, Allan E et Al : Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI 571 in vitro. *Blood* 2002 ; 99(1) : 319-25

217-Maraninchi D, Vey N, Viens P et Al : A phase-II study of Interleukin-2 in 49 patients with relapsed or refractory acute leukemia . *Leukemia and Lymphoma* 1998; 31 : 343-9

218-Giles FJ, Garcia-Manero G, Cortes JE et Al : Phase II study of troxacitabine, a novel dioxolane nucleoside analog, in patients with refractory leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2002 ; 20(3) : 656-64

TABLE DES MATIERES :

Abréviations	p16
I – Introduction	p17
II - Patients et méthodes	p20
II . 1 . Le protocole Fralle 93	p21
II . 2 . Les critères étudiés au diagnostic	p22
II . 3 . Les critères recherchés durant l'induction	p22
II . 4 . Les méthodes statistiques	p23
III – Résultats	p24
III . 1 . Caractéristiques cliniques de ces enfants	p25
III . 1 . a . le sexe et l'âge de ces enfants en échec	p25
III . 1 . b . le syndrome tumoral	p26
III . 1 . c . L'atteinte extra-médullaire associée	p26
III . 2 . Caractéristiques biologiques de ces enfants	p26
III . 2 . a . Les résultats de la NFS	p26
III . 2 . b . L'immunophénotypage et la classification FAB	p27
III . 2 . c . L'étude cytogénétique	p28
III . 3 . La répartition dans des groupes à risque	p29
III . 4 . La réponse au traitement	p29
III . 5 . Les facteurs de risque d'être en échec	p30
III . 6 . Le traitement de rattrapage	p33
III . 6 . a . La mise en RC	p33
III . 6 . b . Le traitement proposé après la mise en RC	p35
III . 7 . Le devenir de ces enfants	p36
III . 7 . a . Les rechutes	p36
III . 7 . b . La survie	p39
IV – Discussion	p46
IV . 1 . Quel est le taux d'échec d'induction des LAL de l'enfant ?	p47
IV . 2 . Quel est le devenir de ces enfants en échec ?	p51

IV . 3 . L'analyse de certains facteurs de risque	p52
IV . 3 . a . Le sexe	p53
IV . 3 . b . L'âge	p53
IV . 3 . c . L'atteinte médiastinale initiale	p55
IV . 3 . d . L'atteinte méningée associée au diagnostic	p56
IV . 3 . e . Le statut socio-économique et nutritionnel	p56
IV . 3 . f . L'hyperleucocytose au diagnostic	p57
IV . 3 . g . Le phénotype T	p58
IV . 3 . h . La classification LAL2 de FAB	p59
IV . 3 . i . Le chromosome Philadelphie	p59
IV . 3 . j . Les autres anomalies chromosomiques	p60
IV . 3 . k . La résistance in vitro aux drogues anticancéreuses	p63
IV . 3 . l . La réponse au traitement	p64
IV . 3 . l . 1 . La réponse à J7 ou J8	p65
IV . 3 . l . 2 . La réponse à J14 ou J15	p67
IV . 3 . l . 3 . La réponse à J21	p67
IV . 3 . l . 4 . La maladie résiduelle	p68
IV . 3 . l . 4 . a . L'intérêt théorique de la MRD	p68
IV . 3 . l . 4 . b Les techniques de détection de la MRD	p70
IV . 4 . Quel traitement de rattrapage peut-on proposer ?	p71
IV . 4 . a . Les agents anticancéreux classiques	p72
IV . 4 . b . Les nouveaux traitements, les nouvelles thérapeutiques	p77
IV . 4 . b . 1 . L'interféron alpha	p77
IV . 4 . b . 2 . L'interleukine 4	p78
IV . 4 . b . 3 . La miltéfosine	p78
IV . 4 . b . 4 . Le docetaxel	p79
IV . 4 . b . 5 . Les anticorps monoclonaux	p79
IV . 4 . b . 6 . Les études non concluantes	p80
V – Conclusion	p82
VI – Annexes	p84
VII – Bibliographie	p106
Table des matières	p124
Le serment d'Hippocrate	p126
Résumé en anglais	p127

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

“Induction failure in childhood with acute lymphoblastic leukemia : the experience of the Fralle 93 protocol”

From June 1993 to December 1999, 1395 children with ALL were included in the Fralle 93 protocol. Three risk-groups were defined : low risk (A), intermediate risk (B) and high risk (C). LAL3 were excluded to this protocol and the T LAL were assigned to C group. After a week prednisone-prephase, induction treatment consisted in a 3 or 4 drugs : Vincristin, Daunorubicin, Prednisone, L-asparaginase. 53 patients were considered as leukemic induction failure : 50 by primary resistance and 3 early relapse.

Compared to patients in complete remission after induction chemotherapy, children with induction failure were more likely to have a high WBC count $> 100.000 / \text{mm}^3$, a T-lineage ALL, a t(9;22) translocation and to be slow early responders (day 8 prednisone resistance and/or day 21 M2/M3 bone marrow response) ($p = 0.001$).

In 43 patients, a complete remission was finally obtained with various combinations (82 %). Obtention of the CR after one or more lines of salvage therapy is a pronostic factor ($p < 0.001$). After obtention of CR, an allogeneic bone marrow transplantation was proposed. If no donor was available, the choice between autologous transplantation or continuation of chemotherapy alone was made by the investigator.

5-years Overall Survival of the patients with induction failure is 32 % versus 85 % for the patients in CR after induction. OS of the patients whom a CR was finally obtained is 40 +/- 14 % versus 0 % for the patients with refractory disease. Out of the 10 patients with an HLA identical sibling, 6 are in CCR1 (15-84 months). Thus, 16 patients are still in CCR1 at a median of 48 months (13-84 months). No relapse occurred after 30 months except in one patient (65 months) treated by chemotherapy.

Around one third of the patients who were in induction failure can be salvaged. The obtention of a CR is a crucial step toward the cure. HLA-identical sibling transplantation is likely to be the best option for these patients.

KEY WORDS :

- acute lymphoblastic leukemia
- induction failure
- childhood
- Fralle 93 protocol

BON A IMPRIMER N° 114.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

THESE MEDECINE

OUDOT Caroline . 128 p. Th : Med : CHU Limoges : 2002

"Les échecs d'induction des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant : expérience du protocole Fralle 93"

De juin 1993 à décembre 1999, 1395 enfants présentant une LAL ont été inclus dans le protocole Fralle 93 et classés en 3 groupes de risque A, B et C. Après une semaine de prednisone, l'induction consistait en l'administration de 3 drogues pour le groupe A et 4 drogues pour les groupes B et C : Vincristine, Daunorubicine, prednisone, L-asparaginase. 53 patients ont été considérés comme en échec de l'induction : 50 résistances primaires et 3 rechutes précoces.

En comparaison avec les enfants en RC après l'induction, ces patients présentaient plus fréquemment une hyperleucocytose initiale $> 100.000 / \text{mm}^3$, un phénotype T, une t(9;22) et étaient plus souvent des répondeurs lents à la chimiothérapie (corticorésistance à J8 et/ou chimiorésistance à J21 avec un médullogramme de type M2 ou M3). 43 patients ont finalement été mis en RC après diverses combinaisons de chimiothérapie de rattrapage comprenant du VP-16 et de l'Aracytine (82 %). Après la mise en RC, une allogreffe de moelle osseuse était proposée, remplacée par une autogreffe ou une chimiothérapie seule en cas d'absence de donneur compatible.

La survie globale des enfants en échec d'induction est de 32 % à 5 ans contre 85.5 % chez les enfants en RC après induction. L'obtention de la RC après une ou plusieurs cures est un facteur majeur pronostique de survie ($p < 0.001$) : La survie globale des enfants en échec mis en RC après rattrapage est de 40 % contre 0 % pour les patients réfractaires. La meilleure survie est retrouvée pour les patients allogreffés en géno-identique : 6/10 sont toujours en RC1 (15-84 mois).

16 patients sont toujours en RC1 avec un recul médian de 48 mois (13-84 mois). Un seul patient en RC2. Aucune rechute n'est survenue en dehors d'un cas chez un patient traité par chimiothérapie seule, à 65 mois.

Conclusion : Un tiers des patients en échec d'induction peut être sauvé. L'obtention de la RC est une étape cruciale vers la guérison. La meilleure option thérapeutique semble être l'allogreffe de moelle osseuse géno-identique.

MOTS CLES :

- leucémies aiguës lymphoblastiques
- échecs d'induction
- enfants
- protocole Fralle 93